

UNIVERZITETNA KLINIKA ZA
PLJUČNE BOLEZNI IN
ALERGIJO
GOLNIK

Zbornik **Golniški** **simpozij** **2017**

Golnik, Bled
6 - 7 oktober 2017

Izdajatelj
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo,
Golnik

Urednik zbornika
Mitja Košnik

Predsednik simpozija
Matjaž Fležar

Organizacija srečanja
Robert Marčun

Golnik, Bled
6 - 7 oktober 2017

Organizacijski odbor Golniškega simpozija 2017

Organising Committee

Robert Marčun
Mitja Košnik
Saša Kadivec
Irena Dolhar
Majda Pušavec
Lea Ulčnik

**Programski odbor
Scientific Committee**

Mitja Košnik
Matjaž Fležar
Saša Kadivec
Peter Korošec
Sabina Škrgat
Izidor Kern
Aleš Rozman
Urška Lunder
Robert Marčun
Janez Toni
Katarina Osolnik
Igor Požek
Mateja Marc Malovrh
Peter Korošec

Izvedbo 15. Golniškega simpozija so omogočili:

Boehringer Ingelheim

Chiesi

Eli Lilly

Glaxo SmithKline

Roche

Astra Zeneca

Bayer

Boehringer Ingelheim

EL med

Ewopharma

Medis

IRIS

Jadran-galenski laboratorij d.o.o. Ljubljana

Krka

Lek

Novartis

Medicotehna

Pfizer

Providens

Pulmodata

Sanofi

Solpharm

Sonar

V
zborniku
so
zbrani posterji,
s
katerimi
so
golničani
v
zadnjem
letu
dni predstavili
rezultate
svojega
dela
na strokovnih
in znanstvenih
srečanjih
v
Sloveniji
in
v
tujini

Prispevki niso
recenzirani in
lektorirani

Fiziologija dihanja

- Kaj je izčrpana ventilacijska rezerva **Matjaž Fležar**
- Debelost in fiziologija dihanja **Kristina Ziherl**
- Desaturacija pri telesni obremenitvi – indikacija za TZKD? **Tomaž Hafner**
- Obremenitveno testiranje: Pomen, indikacije in kontraindikacije **Eva Topole**

Izčrpana ventilacijska rezerva

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

Ventilacijska rezerva se ocenjuje v mirovanju ali pri telesni obremenitvi. V mirovanju zdrava oseba nikoli ne izkorišča svoje ventilacijske rezerve, metabolne potrebe, ki narekujejo povečane ventilacije pa se povečujejo ob telesni obremenitvi. Najbolj zanesljiv znak povsem izčrpane ventilacijske rezerve je povečevanje CO₂ v izdihanem zraku, v alveolah in v arterijski krvi, torej nezmožnost ventilacije (prsnega koša), da z metabolizmom nastali CO₂ uspešno odstrani. Pri napredovalih pljučnih boleznih se seveda ventilatorna rezerva lahko izčrpa tudi v mirovanju in edina preiskava, ki jo v tem primeru potrebujemo je plinska analiza arterijske krvi. Zmanjševanje ventilatorne rezerve v toku pljučnih bolezni pa ocenjujemo z drugimi parametri, kot že rečeno vezanimi na telesno obremenitev, ki mora biti standardizirana (ergospirometrija).

Parametri, ki jih ocenjujemo za oceno ventilacijske rezerve:

Dihalni volumen

Dihalni volumen se pri obremenitvi povečuje iz vrednosti do 500 ml v mirovanju poveča do 50 – 60 % vitalne kapacitete. Pri športnikih lahko doseže tudi 80 % vitalne kapacitete. Iz tega sledi, da za oceno adekvatnosti dihalnega volumna potrebujemo spirometrijo kot izhodni parameter, ki nam pove velikost vitalne kapacitete. Prag povečevanja dihalnega volumna je znižan pri restriktivnih pljučnih boleznih, kjer se ventilacija lahko povečuje samo na račun povečane dihalne frekvence in je tahipneja direktno posledica restrikcije pljučnega volumna. Bolniki z restrikcijo tudi povsem izkoriščajo svojo rezervo inspiratorne kapacitete, zato da lahko povečajo dihalni volumen.

Dihalna frekvenca

Dihalna frekvenca v mirovanju je med 8 – 12 /min, tipično pri maksimalni obremenitvi doseže 30 – 40 vdihov/min, če pa preseže 55 vdihov/min, pa je to lahko znak restriktivne pljučne okvare kot že rečeno v kombinaciji z nizkimi dihalnimi volumni. Produkt dihalnega volumna in dihalne frekvence nam pove kakšna je izmerjena maksimalna minutna ventilacija, ki pa jo lahko tudi izračunamo s formulo $FEV_1 \times 35$ (pri športnikih $FEV_1 \times 37,5$).

Ventilacija mrtvega prostora

Ventilacija mrtvega prostora pri zdravih ljudeh v mirovanju ne presega 0,33, med obremenitvijo pa se zmanjšuje in ob nastopu analognega praga ne sme preseči več kot 0,19. Indeks ventilacije mrtvega prostora je zelo senzitiven vendar zelo nespecifičen indeks, ki govori za motnje ventilacije pljuč predvsem na alveolarnem nivoju in na nivoju, kjer se ujetje zraka lahko dogaja – mala dihalna pota.

Dihalna rezerva

Dihalna rezerva je definirana kot maksimalna možna minutna ventilacija (izmerjena ali izračunana po formuli $FEV_1 \times 35$ oz. $FEV_1 \times 37,5$) od katere odštejemo doseženo ventilacijo pri maksimalni obremenitvi. Zdrav človek pri maksimalni obremenitvi doseže 50 – 75 % maksimalne minutne ventilacije, torej dihalna rezerva znaša med 50 in 25 %. Športniki lahko dosežejo bistveno več, tako da je spodnja meja normale 15%. Če je dihalna rezerva manjša od 15 %, je ob maksimalni obremenitvi povsem izkoriščena. Na dihalno rezervo vpliva povečana ventilacija mrtvega prostora in seveda zmanjšana pljučna funkcija (upad FEV_1).

Inspiratorna kapaciteta in oblika krivulje pretok volumen med obremenitvijo

Med obremenitvijo se dihalni volumen povečuje na račun zmanjševanja inspiratorne kapacitete (pri zdravem to pomeni 2/3 povečanja dihalnega volumna) in zmanjševanja ekspiratornega rezervnega volumna (1/3 povečanja dihalnega volumna). Pri bolnikih z omejitvijo pretoka zraka v izdihu (kar ni nujno tudi obstrukcija, ki jo izmerimo s FEV_1) ne morejo povečevati svojega dihalnega volumna na račun zmanjšane končnega ekspiratornega volumna, pač pa se pomikajo samo v smer zmanjševanja inspiratorne kapacitete. To lahko opazimo pri bolnikih, če med obremenitvijo opazujemo kakšne so krivulje pretok volumen, saj se ob pojavu omejitve pretoka v izdihu ekspiratorni del krivulje normalnega dihanja plošči oz. dobiva plato. Z indeksi je to zelo težko izraziti, najboljši način je opazovanje teh krivulj med samo obremenitvijo. Še najbolj nam v ta namen služi spremljanje meritev inspiratorne kapacitete med obremenitvijo, ki pa je tehnično ob visoki frekvenci dihanja pri visokih obremenitvah slabo izvedljiva in ponovljiva.

Ventilatorni ekvivalenti za CO₂

Ventilatorni ekvivalent za CO₂ pomeni kako uspešna so pljuča pri eliminaciji CO₂ iz telesa. Ventilatorni ekvivalent, ki je povečan nad 34 med obremenitvijo, je dokaj zanesljiv znak srčnega popuščanja in kongestije pljuč. Ravno tako se povečuje v vseh pogojih, ko je pljučna vaskularna rezistenca povečana. Indeks je celo bolj uporaben za detekcijo srčnega popuščanja kot maksimalna poraba kisika med obremenitvijo.

Maksimalni tlaki pri ustih

Merjenje moči in dihalnih mišic ni enako kot merjenje vzdržljivosti dihalnih mišic – slednje merimo pri telesni obremenitvi kot maksimalno minutno ventilacijo, moč dihalnih mišic pa z meritvijo maksimalnih tlakov pri ustih. Razpon normalnih vrednosti je zelo velik, vendar se kljub temu s tem testom da ugotoviti slabost dihalnih mišic, ki se velikokrat kombinira tudi s slabo vzdržljivostjo.

Plinska analiza arterijske krvi

V plinski analizi arterijske krvi iščemo dihalno odpoved s parametri, ki govorijo o izločenju CO₂ iz telesa. PCO₂ v krvi je najpomembnejši indeks, ki govori za to da eliminacija CO₂ ni uspešna. Ob akutni hipoventilaciji zaradi bolezni pljuč ali odpovedi dihalnega meha, je ob porastu CO₂ znižan tudi pH. Pri živčno mišičnih bolnikih, pri katerih se začne počasi pojavljati hipoventilacijska odpoved, bodimo vedno pozorni na vrednosti bikarbonatov v krvi, saj se hipoventilacija pojavlja najprej ponoči in vodi do povišanja bikarbonatov, plinska analiza čez dan pa lahko pokaže normalne vrednosti PCO₂, ker bolnik v budnosti diha bolje. Pri ventilacijski odpovedi s porastom CO₂ se poskušamo vedno tudi prepričati ali ima bolnik za to, da eliminira CO₂ večji dihalni napor (centralni stimulus za dihanje) in s tem dispnejo, ali on ne čuti potrebe po povečanem dihanju (kot se dogaja pri hipoventilacijskem sindromu ob debelosti). Pri slednjem tudi bolnik ne čuti dispneje kljub temu, da je prisotna hipoventilacija.

POVZETEK

Izčrpana ventilacijska rezerva je pomemben parameter pri ocenjevanju terapevtskih postopkov pri bolniku. Izčrpano ventilacijsko rezervo v mirovanju ugotavljamo s plinsko analizo arterijske krvi, kjer mora nujno biti prisotna hiperkapnija oz. v začetni stadijih, ko se hipoventilacija pojavlja samo ponoči, povišanje bikarbonatov v sklopu respiracijske acidoze. Začetne okvare ventilacijske sposobnosti pa ugotavljamo med ergospiometrijo. Nujni parametri so izračun maksimalne minutne ventilacije oz. izmera ter izračun dihalne rezerve, izračun ventilacije mrtvega prostora in njena izmera, izračun ventilatornega ekvivalenta za CO₂ ter pri sumu na nevromuskularno prizadetost tudi izmera maksimalnih tlakov pri ustih.

Literatura:

- 1: Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, O'Donnell DE, Onorati P, Porszasz J, Rabinovich R, Rossiter HB, Singh S, Troosters T, Ward S. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):429-60.
- 2: Puente-Maestu L, Stringer WW. Hyperinflation and its management in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(4):381-400. Review. PubMed
- 3: Puente-Maestu L, Abad MJ, Godoy R, Pérez-Parra JM, Cubillo JM, Whipp BJ. Breath-by-breath fluctuations of pulmonary gas exchange and ventilation in COPD patients. Eur J Appl Physiol. 2002 Oct;87(6):535-41.

Debelost in fiziologija dihanja

Kristina Ziherl, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

IZVLEČEK

Debelost dosega pandemične razsežnosti in pomeni zaradi številnih komorbidnosti veliko breme za vsak zdravstveni sistem. Pri debelem se spremeni fiziologija dihanja zaradi spremenjenih razmerij statičnih in dinamičnih pljučnih volumnov, spremenjene podajnosti prsnega koša in pljuč, poveča se volumen krvi v pljučnem žilju, oslABLJena je moč dihalnih mišic, drugačna je fiziologija dihanja med naporom. Ob tem debeli pogosto razvijejo motnje dihanja v spanju (obstruktivna spalna apneja in sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti). Debeli imajo lahko tudi druge bolezni dihal (KOPB, astma, bolezni prepone, ipd.), ki lahko dodatno prispevajo k spremenjeni fiziologiji dihanja.

EPIDEMIOLOGIJA

Debelost je definirana z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m^2 , bolezenska debelost pa z ITM nad 40 kg/m^2 . Debelost postaja pandemična, s prevalenco v ZDA preko 35% (1), predvidoma bomo tudi v ostalih državah razvitega sveta v 10 letih dosegli tako visoko prevalenco debelosti (2). V Sloveniji je glede na zadnjo CINDI raziskavo (2008) debelih 20% odraslih. Relativni odstotek bolezensko debelih narašča hitreje kot odstotek debelih in v razvitem svetu presega 5% populacije (1). Zaradi številnih komorbidnosti vezanih na debelost, pa pomeni bolezenska debelost večje ekonomsko breme kot katera koli druga bolezen. Debeli imajo povečano tveganje za kardiovaskularne bolezni (koronarna bolezen, srčno popuščanje, arterijska hipertenzija), sladkorno bolezen, hiperholesterolemijo, osteoartritis, globoko vensko trombozo in imajo večjo umrljivost (3). Najbolj ogrožene skupine so ženske, manjšine in ljudje iz nižjega socio-ekonomskega sloja. (4). Skupino debelih lahko glede na pridruženo patologijo razdelimo lahko v 4 skupine – debeli, debeli z obstruktivno spalno apnejo (OSA), debeli s sindromom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti (angl. kratica OHS), ter debeli z drugimi pridruženimi boleznimi, ki vplivajo na dihanje (bolezni respiratornega sistema, živčno-mišična obolenja). Prevalenca OSA pri debelih presega 40% (5). Obenem linearno glede na ITM narašča prevalenca OHS (6), 48% bolnikov z BMI 50 kg/m^2 ima OHS (7).

VPLIV DEBELOSTI NA DIHANJE

Glavna značilnost respiratorne fiziologije, zaradi česar pri debelih prej pride do respiratorne odpovedi (posledično do potrebe po neinvazivni in invazivni mehanski ventilaciji), ki je skupna vsem 4 skupinam debelih, je znižanje pljučnih volumnov. Pri tem gre za dokaj linearno znižanje totalne pljučne kapacitete (TLC) glede na ITM ter eksponentno znižanje funkcionalne rezidualne kapacitete (FRC) in ekspiratornega rezidualnega volumna (ERV), tako da bolezensko debeli dihalo blizu rezidualnega volumna. Zanimivo je največji upad ERV in FRC vezan na prehod med prekomerno prehranjenimi in debelimi (ITM okoli 30) (8). Debeli značilno dihalo bolj plitvo in z višjo dihalno frekvenco. Pri blagi do zmerni debelosti ugotovimo restriktivno motnjo ventilacije, medtem ko pri bolezenski debelosti pogosto ugotavljamo pravo obstrukcijo v dihalnih poteh, kar je najverjetneje posledica kolapsa malih dihalnih poti zaradi znižanih pljučnih volumnov. Difuzijska kapaciteta (DCLO) je praviloma zaradi povečanega volumna krvi v pljučnem žilju povečana. Kadar je znižana, je to lahko znak izgube pljučnega kapilarnega žilja (npr. ob atelektazah), še posebej pri visokem ITM. Zaradi kopičenja maščevja v prsni steni, preponi in trebuhu je znižana podajnost pljuč in še bolj prsnega koša. Tudi povečan volumen krvi v pljučnem žilju zniža podajnost pljuč (3). Dihanje na nižjih dihalnih volumnih – blizu RV- vodi v povečano upornost v dihalnih poteh in večjo kolapsabilnost tako malih kot velikih dihalnih poti (9). Zaradi znižane podajnosti respiratornega sistema in povečane kolapsabilnosti dihalnih poti se pri debelih poveča dihalno delo. Maksimalna hotena ventilacija je pri debelih znižana (za cca 20% pri zdravih debelih in 45% pri bolnikih z OHS), slednje je pretežno vezano na disfunkcijo prepone, ki je preraztezana. Tako podajnost respiratornega sistema kot mišična zmogljivost sta dodatno znižani leže. Debeli imajo pri mirnem dihanju večjo porabo kisika kot nedebele (za cca 25%) in zato znižano ventilatorno rezervo, zaradi česar hitreje razvijejo respiratorno odpoved ob blažjih stresih. Kolapsabilnost spodnjih dihalnih poti in pozitivni plevralni tlak vodijo v atelektatično spremenjena pljuča, ki so dobro prekrvljena, pride do neujemanja ventilacije s perfuzijo. Debeli se razlikujejo tudi glede ventilatornega odgovora na CO_2 , na kar deloma vpliva okrnjena mehanika dihanja, verjetno pa tudi mišična šibkost, okrnjen "drive" za dihanje, slaba kompenzacija ventilatornega bremena in povečano dihalno delo. Debeli, ki imajo okrnjen odziv na hiperkapnijo in hipoksemijo, veliko verjetneje razvijejo OHS (3).

BOLEZNI DIHAL POVEZANE Z DEBELOSTJO

OSA je bolezen pri kateri prihaja do ponavljajoče se zapore žrela na nivoju mehkega neba in jezika med spanjem, kar vodi v intermitentno hipoksemijo, aktivacijo simpatikusa in pogosta mikroprebujanja. V kolikor ima debeli bolnik pridruženo OSA, pride zaradi dihanja na nižjih dihalnih volumnih (nižji FRC, dihanje blizu RV) do izrazitejšega nihanja kisika v krvi med apnejami in posledično hitrejšega razvoja hipoksemije kot pri nedebelem (10). Ob tem je večje število prekinitev dihanja pri OSA (višji apnea hipopneja indeks) povezano z višjim nivojem pCO₂ med spanjem (11).

Debeli poleg OSA lahko razvijejo tudi OHS, kjer zaradi hipoventilacije zabeležimo hipekapnijo tudi v budnosti. Večina (90%) bolnikov z OHS ima pridruženo OSA. Med apnejami in hiponejami se kopiči ogljikov dioksid, ki ga v času hiperpnije bolniki ne uspejo izdihati; slednje je še posebej izrazito v REM fazi spanja (6). Ob tem zaradi akutnih porastov CO₂ prihaja do kopičenja bikarbonata, ki znižuje ventilatorni odgovor na hiperkapnijo v budnosti in vodi v dnevno hipoventilacijo. Pomembnejša hipoksemija in respiratorna acidoza lahko vodita v miopatijo, ki dodatno okrne mehaniko dihanja. Hipoksemija najverjetneje tudi moti sintezo nevrotrasmitejev, ki vplivajo na kontrolo dihanja ter na zapoznela mikroprebujanja (ang. arousals), zaradi česar se v času akutnega poslabšanja bolezní dodatno kopiči CO₂ (12). Debelost je sicer običajno povezana z večjim "driveom" za dihanje, zaradi česar debeli vzdržujejo eukapnijo kljub okrnjeni mehaniki dihanja. Pri tem ima pomembo vlogo leptin, ki deluje kot respiratorni stimulans. Ljudje imamo redko pomanjkanje leptina, pogosta pa je leptinska rezistenca, kar lahko vodi v zmanjšan dihalni "drive" in v hiperkapnijo (12).

V kolikor ima debeli poleg debelosti še pridruženo obolenje pljuč (npr. KOPB) ali živčno-mišičnega sistema (npr. pareza prepone), to dodatno vpliva na patofiziologijo respiratorne okvare.

LITERATURA

1. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;5:491-497.
2. McPherson K, Marsh T, Brown M. Foresight: Tackling obesity: Future choices – modelling future trends in obesity and their impact on health. London: Government Office for Sciences 2007
3. Parameswaran K, Toss DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006, 13(4); 203-210.
4. Kral JG, Kava RA, Catalano PM, Moore BJ. Severe Obesity: The neglected epidemic. *Obes Facts* 2012; 5:254-269.
5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006–14.
6. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome:state-of-the-art review. [Respir Care](#). 2010 Oct;55(10):1347-62
7. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004;116(1): 1-7
8. Jones RJ, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827-833.
9. Stanchina ML The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep.
10. Shepard JW. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am*. 1985 Nov;69(6):1243-64.
11. Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. [Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome](#). *Chest*. 2007 Dec;132(6):1832-8.
12. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity Hypoventilation syndrome: Mechanism and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:292-298.

Desaturacija pri telesni obremenitvi – indikacija za TZKD?

Tomaž Hafner, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Uvod

Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD) dokazano izboljša preživetje pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki so v mirovanju v stabilni fazi bolezni hipoksemični oziroma imajo pO_2 v arterijski krvi pod 7,3 kPa ali pod 7,8 kPa, pri čemer je pri slednji vrednosti hkrati že prisotna pljučna hipertenzije ali pa je hematokrit $\geq 56\%$. Podobni kriteriji za predpis TZKD veljajo tudi za ostale kronične pljučne bolezni (cistična fibroza, intericijske pljučne bolezni itd.) in tudi za napredovalo srčno popuščanje. Se pa kriteriji za predpis TZKD in smernice precej razlikujejo med zdravstvenimi sistemi po svetu.

Ali predpisati dodatek kisika tudi bolnikom, ki so hipoksemični le med telesnim naporom

Vprašanje se postavlja ali predpisati dodatek kisika tudi bolnikom, ki v mirovanju niso hipoksemični oziroma so mejno hipoksemični, a desaturirajo med telesnim naporom. Oziroma ali se jim lahko predpiše dodatek kisika za lajšanje dispneje med telesnim naporom, ki je za bolnike s KOPB največji omejujoči dejavnik pri telesni aktivnosti, kar bi posledično lahko izboljšalo telesno zmogljivost bolnikov. Znano je, da imajo bolniki s KOPB, ki desaturirajo med telesnim naporom dolgoročno slabšo prognozo. Ni pa povsem znano ali pri teh bolnikih dodatek kisika med telesnim naporom vpliva na mortaliteto, telesno zmogljivost ali kvaliteto življenja.

Dodatek kisika med telesnim naporom naj bi zmanjšal potrebno minutno ventilacijo pri enakih obremenitvah, posledično zmanjšal hiperinflacijo in zmanjšal tvorbo laktata. Pri bolnikih s KOPB vključenih v programe rehabilitacije kroničnih pljučnih bolnikov so pri bolnikih, ki so desaturirali med naporom in so nato vadili z dodatkom kisika, v nekaterih študijah ugotavljali, da bolnike lahko bolj obremenijo ter da zmorejo daljše in večje obremenitve. Več študij, predvsem tiste z ambulantnimi oblikami rehabilitacije, pa ni potrdilo teh ugotovitev oziroma niso ugotavljali razlike v pridobljeni telesni zmogljivosti, kvaliteti življenja ali zmanjšani stopnji dispneje pri bolnikih, ki so vadili z ali brez dodatka kisika. Zaradi neprepričljivih oziroma različnih rezultatov trenutno veljavne smernice za rehabilitacijo pljučnih bolnikov ne priporočajo dodajanja kisika med vadbo vsem bolnikom s KOPB vključenih v programe rehabilitacije.

Cochrane pregled literature oziroma raziskav, ki so primerjali učinke dodatka prenosnega vira kisika pri bolnikih z KOPB, ki ne izpolnjujejo kriterijev za TZKD, a desaturirajo med telesnim naporom, ni potrdil pozitivnega učinka na izboljšanje telesne zmogljivosti ali mortalitete. Drugi Cochrane pregled literature, ki je usmerjeno preučeval učinek dodajanja kisika med telesnim naporom na stopnjo dispneje pri blago hipoksemičnih bolnikih, pa ugotavlja, da le ta zmanjša stopnjo dispneje med naporom, a večina raziskav vključenih v analizo, ugotavlja zmanjšanje dispneje le akutno med oziroma po naporu. Ni pa dokazov, da bi se zaradi dodajanja kisika dolgoročno zmanjšala stopnja dispneje bolnikom v vsakodnevem življenju. Ravno tako ne ugotavljajo izboljšanja v kvaliteti življenja. Avtorji obeh pregledov literature zaključujejo, da je za dokončne ugotovitve potrebnih več usmerjenih študij.

Randomizirana študija objavljena v lanskem letu je morda zaenkrat nekoliko razjasnila dilemo. Vključili so 738 bolnikov s KOPB, ki so v mirovanju blago hipoksemični (saturacija 89 -93%) ali pa so v mirovanju zadostno oksigenirani, a desaturirajo med telesnim naporom. Randomizirali so jih v dve skupini: z in brez dodanega kisika, s tem da so v mirovanju blago hipoksemičnim bolnikom predpisali dodatek kisika za 24h, bolnikom, ki desaturirajo le med telesnim naporom pa so dodali kisik le med telesnim naporom in med spanjem. Bolnike so spremljali 1-6 let. Rezultati so pokazali, da dodatek kisika ni vplival na smrtnost ali na čas do prve hospitalizacije v obeh skupinah (Figure 1). Ravno tako se skupini po končani raziskavi nista razlikovali po številu hospitalizacij ali poslabšanj KOPB, kvaliteti življenja, stopnji anksioznosti, depresiji, pljučni funkciji ali prehojeni razdalji na 6 minutnem testu hoje.

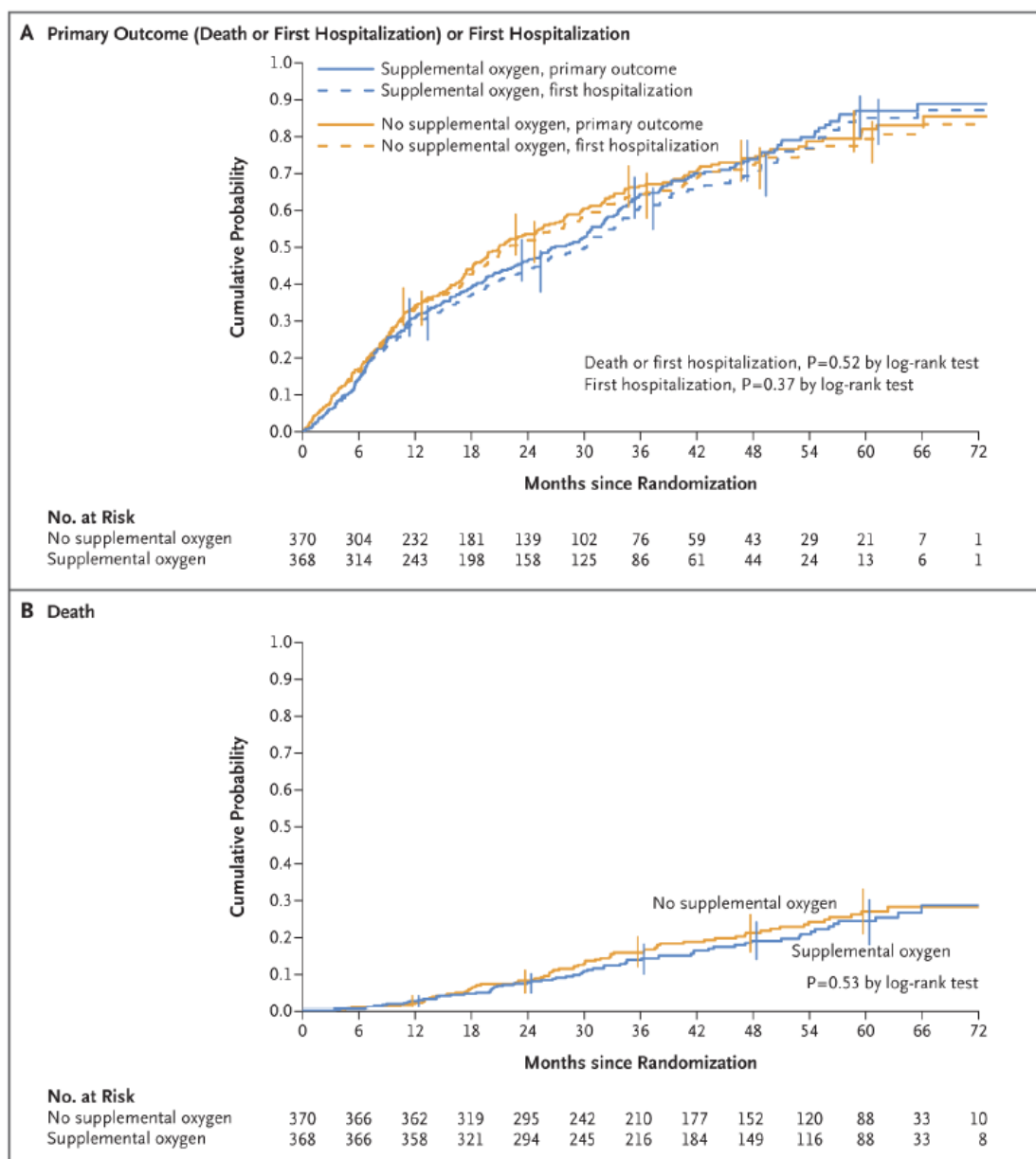


Figure 1. Kaplan–Meier Analyses of the Primary Outcome of Death or First Hospitalization for Any Cause and for the Component Events in the Intention-to-Treat Population

Zaključek

Zaenkrat ni prepričljivih dokazov, da bi predpis trajnega zdravljenja s kisikom na domu oziroma dodajanje kisika le med telesnim naporom bolnikom s KOPB, ki v mirovanju niso hudo hipoksemični ali desaturirajo le med telesnim naporom, pomembno vplival na smrtnost, kvaliteto življenja ali telesno zmogljivost teh bolnikov. Predpis potencialno neučinkovite terapije s prenosnimi enotami kisika, bolnikom, ki tega ne potrebujejo, zaradi prenašanja jeklenk oziroma prenosnih enot vira kisika, lahko tudi dodatno otežuje življenje. Poleg tega je zelo pomemben faktor tudi ta, da je TZKD relativno draga terapija, ki finančno obremenjuje tako bolnika, kot tudi zdravstveni sistem.

Reference:

- Hardinge M, et al. BTS guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015;70:i1–i43.
- Ejiofor SI, Bayliss S, Gassamma A, Turner AM. Ambulatory Oxygen for Exercise-Induced Desaturation and Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Systematic Review and Meta-Analysis. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016 Jan 6;3(1):419-434.
- Ringbaek T, Martinez G, Lange P. The long-term effect of ambulatory oxygen in normoxaemic COPD patients: a randomised study. *Chron Respir Dis*. 2013 May;10(2):77-84.

- Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, Koizumi T, Kubo K. Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in patients with COPD with mild hypoxemia. *Chest*. 2002 Aug;122(2):457-63
- Spruit MA, et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13-64.
- Bolton CE, et al. BTS guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013;68 :ii1–ii30.
- Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, et al. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD006429.
- Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 24;(6):CD000238.
- Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 16;375:1617-27

Kardiopulmonalno obremenitveno testiranje – pomen in indikacije

Eva Topole, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Uvod

Kardiopulmonalno obremenitveno testiranje (angl. cardiopulmonary exercise testing, CPET; tudi ergospirometrija, spiroergometrija) je funkcijska preiskava, ki celovito oceni odgovor različnih organskih sistemov na dinamično obremenitev. Med dinamično obremenitvijo delujoča mišica (presnova) zahteva večji pretok krvi (minutni volumen srca) in učinkovitejšo izmenjevanje plinov (ventilacijo), kar lahko določimo s sočasnim spremljanjem odziva obtočil in dihal med obremenitvijo. Test izvajamo na sobnem kolesu ali tekoči preprogi, odvisno od namena preiskave, dostopnosti opreme in stanja preiskovanca. Preiskava je izredno uporabna pri različnih indikacijah. Zelo pogosto se uporablja v diagnostičnem postopku nepojasnjene dispneje ob naporu, pogosto tudi za oceno telesne zmogljivosti pri znanih, tako pljučnih kot srčnožilnih, kroničnih boleznih. Pri slednjih ima pomembno mesto za oceno prognoze, vodenje in oceno učinka terapije ter odločitev glede ev. invazivnih postopkov (npr. Operacija srčnih zaklopk, presaditev srca itd.). Na podlagi rezultatov lahko bolnikovo svetujemo stopnjo telesne obremenitve v strukturiranih programih telesne aktivnosti.

Indikacije

Indikacije za CPET so široke in obsegajo oceno telesne zmogljivosti bolnikov s kardiovaskularnimi in pljučnimi boleznimi, opredelitev dispneje ob naporu, oceno intervencij pri posameznih skupinah bolnikov, oceno prognoze, predoperativno oceno tveganja in osnovo za predpis telesne vadbe (Tabela 1).

Tabela 1: indikacije za CPET

Ocena telesne zmogljivosti
Določitev funkcionalne prizadetosti ali kapacitete (peak VO₂)
Določitev omejujočih dejavnikov in patofizioloških mehanizmov
Ocena neopredeljene slabe telesne zmogljivosti
Določitev vpliva kardiovaskularne in respiratorne komponente pri sočasni bolezni obeh organskih sistemov
Nesorazmerni simptomi glede na osnovne pulmološke in kardiološke teste
Dispneja, ki ni pojasnjena z osnovnimi kardio-pulmološkimi preiskavami
Ocena bolnikov s kardiovaskularnimi obolenji
Funkcionalna ocena in prognoza bolnikov s srčnim popuščanjem
Izbira bolnikov za transplantacijo srca
Predpis telesne vadbe in ocena učinka rehabilitacije
Ocena bolnikov s pljučno boleznijo
Funkcionalna ocena
Kronična obstruktivna pljučna bolezen (ocena vzroka limitacije in potencialnih pridruženih dejavnikov, predpis O₂, predpis telesne vadbe, ocena učinka terapije)
Intersticijske bolezni pljuč (opredelitev in stopnja prizadetosti difuzije plinov, predpis O₂, določitev vzroka limitacije pri telesnem naporu, ocena učinka terapije)
Bolezni pljučnega žilja
Z naporom sprožena bronhokonstrikcija
Cistična fibroza
Specifične klinične aplikacije
Predoperativna ocena (resekcije pljuč, LVRS, starejši bolniki, transplantacija pljuč ali pljuč in srca, velike žilne in abdominalne operacije)
Ocena telesne okvare
Onkološki bolniki
LVRS – lung volume reduction surgery

Za ustrezno interpretacijo rezultatov je poleg izvedbe testa potrebna natančna anamneza, telesni pregled in jasno postavljena delovna diagnoza oz. klinično vprašanje s priloženimi izvidi opravljenih osnovnih preiskav, ki bo vodilo izbiro ustreznega protokola in interpretacijo izvida.

Kontraindikacije

CPET je ob ustrezni izbiri bolnikov in dobrim nadzorom izvedbe varen neinvazivni test in ima glede na različne podatke nizko stopnjo resnih zapletov in smrti. Umrljivost med bolniki (glede na različne

študije) med CPET je 2-5 na 100.000 opravljenih testov. Zavedati se je potrebno, da test predstavlja maksimalno obremenitev organiskih sistemov, zato je pred nepojasnjenimi vzroki dispneje ali bolečine v prsnem košu nujna predhodna diagnostika za opredelitev vzroka težav in izključitev možnih akutnih in življenje ogrožujočih stanj. V diagnostiki nepojasneje dispneje ob naporu ima CPET mesto po opravljeni laboratorijski, slikovni in funkcijski diagnostiki dispneje.

Tabela 2: kontraindikacije za izvedbo CPET

Absolutne kontraindikacije	Relativne kontraindikacije
Akutni miokardni infarkt (3-5 dni)	Znana obstruktivna bolezen debla LKA ali proksimalnih odsekov vseh treh koronarnih arterij
Nestabilna angina pectoris	Zmerna aortna stenoza z neznačilnimi simptomi
Motnje ritma, ki povzročajo hemodinamsko nestabilnost	Tahikardije ali bradikardije
Sinkopa	Pridobljeni napreduje ali popolni atrioventrikularni blok
Endokarditis	Hipertrofična kardiomiopatija ali bolezni, ki povzročajo obstrukcijo LVOT
Akutni miokarditis ali perikarditis	Huda arterijska hipertenzija ($RR \geq 200/110$ mmHg)
Simptomatska ali huda aortna stenoza	Nedavna možganska kap ali TIA
Dekompenzirano srčno popuščanje	Elektrolitske motnje, anemija
Akutna pljučna ali sistemska embolija, pljučni infarkt ali globoka venska tromboza	Visoka ali komplicirana nosečnost
Sum na disekcijo aorte	Ortopedske okvare, ki vplivajo na telesno zmogljivost
Pljučni edem	
Hudo poslabšanje ali neobvladana astma	
Saturacija brez dodanega O ₂ < 85%	
Akutne nekardiopulmološke bolezni, ki lahko vplivajo ali se poslabšajo s telesnim naporom (npr. ALO, tirotoksikoza, okužba)	
Nesposobnost sodelovanja pri testu	
TIA – tranzitorna ishemina ataka, ALO – akutna ledvična odpoved, LVOT – iztočni trakt levega prekata, LKA – leva koronarna arterija	

Kriterji za zaključek testa

CPET je maksimalen z bolnikovimi simptomi omejen test. Test zaključimo tudi če bolnik ni več sposoben vzdrževati zadostne frekvence poganjanja pedal (< 45 rpm). Ob tem moramo poznati indikacije za predčasno prekinitve testa, ki so naslednje (povzeto po ATS smernicah 2003):

- Bolečina v prsnem košu značilna za ishemijo miokarda
- EKG spremembe, ki zadoščajo kriterijem za ishemijo
- AV blok II. ali III. stopnje
- Kompleksna ekstopična aktivnost (obstoja VT, kot so multifokalne ekstrasistole, trojčki VES, nadprekatne tahikardije ali bradiaritmije)
- Padec sistoličnega tlaka za 20 mmHg od najvišjega med testom
- Huda hipertenzivna reakcija sistolični RR > 250 mmHg, diastolični RR > 120 mmHg
- Desaturacija SpO₂ < 80%
- Znaki nizkega utripnega volumna : bledica, periferna cianoza, hladna koža
- Nevrološke motnje: ataksija, omotičnost, vrtoglavica, zmedenost, težave pri hoji
- Znaki akutne respiratorne odpovedi

Vrednotenje CPET

Vrednotenje CPET sodi med najzahtevnejše med vsemi funkcijskimi preiskavami obtočil in dihal ter zahteva dobro poznavanje normalne in patološke fiziologije napora, obtočil in dihal.

Za kakovostno vrednotenje CPET moramo poznati indikacijo in dejavnike, ki lahko vplivajo na vrednotenje testa:

- napotni zdravnik je odgovoren, da čim bolje opiše klinično vprašanje ter tudi to, kaj pričakuje od testiranja, ter priloži izvide do sedaj opravljenih preiskav
- bolnik izpolni strukturiran vprašalnik o simptomih in diagnozah ter zdravilih, ki jih prejema, saj določena zdravila pomembno vplivajo na rezultat in s tem tudi vrednotenje CPET (npr. zaviralci receptorjev beta).
- zdravnik, ki nadzoruje preiskavo na podlagi anamneze in kliničnih podatkov izbere ustrezen protokol obremenilnega testa in glede na indikacijo tudi plinsko analizo arterijske krvi, ter se odloči glede ev. Predčasne prekinitve testa.

Med preiskavo merimo številne spremenljivke, ki odražajo delovanje obtočil, dihal in skeletnih mišic. Na podlagi dinamike in vrednosti teh spremenljivk lahko sklepamo na prizadetost enega izmed sistemov ali kombinacijo le-teh.

Pri bolnikih s prizadetostjo več organskih sistemov lahko z opravljenim CPET opredelimo sistem, ki preiksovanca pri telesnem naporu omejuje, kar lahko predstavlja podlago za ustrezno ukrepanje (predpis telesne vadbe, optimizacija farmakoterapije ipd.)

Reference:

1. Weisman IM, Weisman IM, Marciniuk D, Martinez FJ, Sciurba F, Sue D, et al. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2): 211–77
2. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(3): 249–67.
3. Wasserman K, Hansen JE, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. 5th edition. 2012 Lippincott Williams & Wilkins
4. Balady G et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191-22
5. Palange P, Ward SA et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice *Eur Respir J* 2007; 29: 185–209

KOPB GOLD D

- Optimalna izbira farmakoterapije (**Renato Eržen**)
- Mesto makrolidov pri nekaterih oblikah KOPB (**Matevž Harlander**)
- Kako in kdaj pričeti s postopki paliativne medicine pri KOPB /NIV, NIMV, opijati (**Irena Šarc**)
- Vloga genetika pri obravnavi KOPB (**Julij Šelb**)
- Razlogi za hospitalizacijo zaradi poslabšanja astme (**Vesna Dorđević**)

Optimalna izbira farmakološke terapije pri bolnikih s KOPB GOLD D

Renato Eržen, dr.med, Luka Rebolj, dr.med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Farmakološka terapija temelji na klinični oceni teže KOPB po GOLD-u. S številko (GOLD 1 – 4) ocenimo stopnjo obstruktivne motnje, s črko (GOLD ABCD) opravimo klinično evaluacijo bolezni, upoštevaje resnost simptomov in pogostnost poslabšanj.

V GOLD D uvrščamo bolnike s simptomi KOPB in najmanj dvema poslabšanjem KOPB oziroma enim poslabšanjem, zaradi katerega je bila potrebna hospitalizacija.

Cilj zdravljenja je zmanjšati simptome, zmanjšati število in težo poslabšanj, izboljšati telesno zmogljivost, s tem izboljšati kakovost življenja bolnikov s KOPB, pa tudi prognozo bolezni. Celostna obravnava bolnika s KOPB zajema farmakološko terapijo in nefarmakološke ukrepe (opustitev kajenja, vzdrževanje telesne aktivnosti, rehabilitacija, edukacija...)

Zdravila, ki jih uporabljamo v zdravljenju KOPB razdelimo v več farmakoloških skupin: bronhodilatatorji (SABA, LABA, LAMA, metilksantini), kombinirana bronhodilatatorna terapija LABA/LAMA, protivnetna zdravila (ICS), trojna inhalacijska terapija (LABA/LAMA/ICS), inhibitorji PDE4, makrolidi, mukolitiki.

Bolnikom predpisujemo zdravila po načelu personalizirane medicine. Glede na bolnikove značilnosti predpišemo zdravilo, od katerega pričakujemo največje koristi, upoštevamo pa tudi možne stranske učinke. Nobeno od trenutno znanih zdravil ni zmožno modificirati dolgoročnega upada pljučne funkcije pri bolnikih s KOPB.

Nove smernice priporočajo stopenjski model predpisovanja farmakološke terapije. Na vsaki stopnji ocenimo uspešnost zdravljenja. Če je bolnik stabilen in ne doživi več kot enega blagega ali zmerne (ambulantnega) poslabšanja letno, nadaljujemo s predpisanim zdravilom, v nasprotnem primeru se odločimo za dodatek zdravila iz nove farmakološke skupine.

Pri bolnikih s KOPB GOLD D je osnova zdravljenja kombinacija dolgodelujočega betaagonista in dolgodelujočega antiholinergika (LABA/LAMA). V raziskavah so dokazali, da kombinacija LABA/LAMA izboljša pljučno funkcijo v primerjavi z enojnim bronhodilatatorjem. Bolniki, ki prejemajo kombinacijo LABA/LAMA imajo manj poslabšanj v primerjavi z enojnim bronhodilatatorjem. Kombinacija LABA/LAMA se je izkazala za učinkovitejšo v preprečevanju poslabšanj kot kombinacija LABA/ICS. Bolniki v LAMA/LABA skupini so imeli 11% manj poslabšanj, pa tudi izboljšanje pljučne funkcije in kakovosti življenja (raziskava FLAME).

Kot osnovno zdravljenje lahko izberemo enojni bronhodilatator, v tem primeru je v preprečevanju poslabšanj uspešnejši dolgodelujoči antiholinergik LAMA.

Možno osnovno zdravljenje je tudi kombinacija LABA/ICS, predvsem pri bolnikih s pridruženo astmo in/ali povišano koncentracijo eozinofilcev.

V primeru, da bolniki, ki prejemajo kombinacijo LABA/LAMA niso optimalno urejeni oziroma pri njih prihaja do poslabšanj, poskusimo s trojno inhalacijsko terapijo LABA/LAMA/ICS.

V raziskavi TRILOGY so po enem letu zdravljenja s trojno inhalacijsko terapijo zabeležili izboljšanje pljučne funkcije in 23% manj poslabšanj kot v skupini LABA/ICS.

Kadar pri bolniku s trojno inhalacijsko terapijo LABA/LAMA/ICS prihaja do poslabšanj, se lahko odločimo za eno od treh možnosti.

Pri bolnikih s kroničnim bronhitisom in $FEV_1 < 50\%$ dodamo inhibitor PDE4 roflumilast zlasti pri tistih, ki so v zadnjem letu doživeli težje poslabšanje, ki je zahtevalo hospitalizacijo. Raziskava RESPOND je pokazala, da je roflumilast najbolj učinkovit pri bolnikih s številnimi poslabšanji.

Pri bivših kadilcih lahko poskusimo z imunomodulatorno terapijo z makrolidi.

Kadar bolnik na trojni inhalacijski terapiji ni urejen, lahko ukinemo ICS. ICS ukinjamo postopno v nekaj mesecih tako da dnevni odmerek ICS razpolavljamo in spremljamo klinični odziv. Že raziskava FLAME je pokazala, da je število poslabšanj pri bolnikih na LABA/LAMA manjše kot pri bolnikih na LABA/ICS tako v skupini z več kot 2% eozinofilcev kot v skupini z manj kot 2% eozinofilcev. WISDOM raziskava je pokazala, da ukinitve ICS poveča tveganje za poslabšanja samo pri bolnikih, ki imajo več kot dve poslabšanji letno in eozinofilijo.

Nov terapevtski pristop v ospredje predstavlja klinično simptomatiko in ne več stopnjo obstruktivne motnje. Pri predpisu farmakološke terapije se najprej opiramo na izraženost simptomov in število poslabšanj. Bolniku predpišemo farmakološko terapijo z zanj najugodnejšim razmerjem med pričakovanimi koristmi in tveganjem. Poseben izziv so bolniki, ki kljub priporočenemu zdravljenju ostajajo simptomatski oziroma doživljajo težja poslabšanja. Pri njih je potrebna diagnostična

obravnavo in predpis ustreznega zdravljenja v okviru posameznih fenotipov bolezni (zelo pogosta poslabšanja, eozinofilija, infektivna poslabšanja, bronhektazije, kronični bronhitis, ACOS, bivši kadilci). Po vsakem predpisu farmakološke terapije je potrebno oceniti odziv oziroma uspešnost zdravljenja.

Kakšna je farmakološka terapija pri bolnikih s KOPB na Kliniki Golnik pri bolnikih z najtežjo obliko KOPB (Gold IV stopnje D)?

V retrospektivno študijo smo vključili 50 naključno izbranih bolnikov s KOPB Gold IV stopnje D hospitaliziranih na Kliniki Golnik v letu 2016. Kriteriji za vključitev bolnikov v študijo so bili: odpustna diagnoza emfizema ali KOPB (MKB J432 - J449), FEV1 < 30%, vsaj 2 poslabšanja KOPB ali vsaj eno poslabšanje KOPB, ki je vodilo do hospitalizacije v preteklem letu, mMRC ≥ 2 točki in brez pridružene diagnoze astme.

Med 50 bolniki je bilo 34 moških (68%) in 16 žensk (32%). Povprečna starost bolnikov je bila 67,7 let (47 – 85 let). Povprečna vrednost FEV1 je bila 24%. Trajno zdravljenje s kisikom na domu je prejelo 56% bolnikov. Vsaj eno pridruženo bolezen je imelo 68% bolnikov - 48% bolnikov arterijsko hipertenzijo, 22% ishemično bolezen srca, 20% aktivno ali prebolelo maligno bolezen, 10% sladkorno bolezen in 10% srčno popuščanje. Genetsko pomanjkanje alfa1-antitripsina je imelo 12% bolnikov. Trojno inhalacijsko terapijo je prejelo 72% bolnikov, najpogostejša je bila kombinacija tiotropijevega bromida, formoterola in beklometazona. Dvotirno terapijo z LABA/ICS je prejelo 10% bolnikov, dvotirno terapijo LABA/LAMA 6% bolnikov, monoterapijo z LAMA pa 8% bolnikov. Samo dva bolnika nista prejela niti LABA niti LAMA. Najpogostejše predpisano zdravilo je bila kombinacija fenoterola/ipratropijevega bromida (prejelo 80% bolnikov). Sledijo tiotropijev bromid (74%), formoterol/beklometazon (44%), teofilin (34%), salmeterol/flutikazon (24%) in formoterol/budezonid (14%). Stalno terapijo z metilprednizolonom je prejelo 14% bolnikov.

Ugotovili smo, da največji delež bolnikov prejema trojno inhalacijsko terapijo, kar je verjetno posledica dejstva, da smo v študijo vključili bolnike z najtežjo obliko bolezni. Skupino označuje tudi visoka stopnja komorbidnosti. Za vzdrževanje stabilne bolezni, preprečitev poslabšanj KOPB in čim boljše kvaliteto življenja so poleg farmakološke terapije izjemno pomembni tudi vsi nefarmakološki ukrepi in načini zdravljenja, pa tudi zdravljenje pridruženih kroničnih bolezni.

Literatura

1. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD 2017 report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 557-82.
2. Allinson JP, Wedzicha JA. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2016. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 414-24.

Mesto makrolidov pri nekaterih oblikah KOPB

Matevž Harlander, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Klinično sliko kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) najbolj pomembno označujejo zadihanost in akutna poslabšanja. Osnova zdravljenja KOPB so dolgodelujoči bronhodilatatorji, v primeru pogostih akutnih poslabšanj pa tudi inhalacijski glukokortikoidi. Z inhalacijsko terapijo dosežemo pomembno zmanjšanje števila akutnih poslabšanj, vendar pa ostaja del bolnikov, pri katerih kljub predpisu trojne inhalacijske terapije ni zadovoljivega odgovora. Ena izmed možnosti pri teh bolnikih je predpis dolgotrajnega zdravljenja z makrolidnim antibiotikom (eritromicin ali azitromicin). Tak način zdravljenja se je že izkazal kot uspešen pri zdravljenju bronhiektazij tako zaradi cistične fibroze kot zaradi drugih vzrokov, pri difuznem panbronhialitisu in pri post-transplantacijskem obliterativnem bronhialitisu. Makrolidni antibiotiki pa so učinkoviti tudi pri zmanjševanju števila akutnih poslabšanj pri KOPB. Od letos je takšen način zdravljenja tudi del smernic GOLD(1) in slovenskih priporočil za zdravljenje KOPB.(2)

Mehanizem delovanja makrolidov

Makrolidi so široka skupina učinkovin, ki jim je skupno to, da imajo vse makrociklični laktonski obroč. Nekateri imajo antibiotske lastnosti, po čemer so tudi najbolj poznani. Makrolidni antibiotiki se reverzibilno vežejo na ribosomsko podenoto 50S in zavirajo bakterijsko sintezo proteinov - bakteriostatsko delovanje. Imajo tudi sekundarne antibakterijske lastnosti, kar je najbolj raziskano pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*: zavirajo nastanek biofilma, oslabijo aderenco in mobilnost bakterije in zmanjšajo izločanje bakterijskih toksinov.(3)

Makrolidi modulirajo izražanje tesnih stikov v bronhialnem epiteliju, ki je posledično bolj odporen na poškodbe. Spremenijo sestavo in produkcijo mukusa v dihalnih poteh.(4)

Imajo tudi pomemben vpliv na imunski sistem. Znižujejo produkcijo pro-inflamatornih citokinov in zvišujejo produkcijo anti-inflamatornih. Pri alveolarnih makrofagih stimulirajo fagocitozo. Največji učinek pa kaže, da imajo na nevtrofilce. Zavirajo njihov odziv na kemokine in tako zmanjšujejo njihovo koncentracijo v dihalnih poteh. Zmanjšujejo tudi njihove adhezijske sposobnosti in promovirajo apoptozo. Določen vpliv imajo verjetno tudi na limfocitno populacijo.(3)

Makrolidi in poslabšanja KOPB

Pri KOPB je dominantno makrofagno-nevtrofilno vnetje,(5) ki se slabo odziva na terapijo z inhalacijskimi glukokortikoidi. Med kandidatna zdravila so se tako uvrstili tudi makrolidni antibiotiki, s katerimi lahko vplivamo na ta tip vnetja in tako zmanjšamo možnost za akutno poslabšanje. To je Albert s sodelavci potrdil v veliki dvojno slepi s placebom kontrolirani randomizirani raziskavi, ki je vključila 1142 bolnikov s KOPB, ki so imeli v prejšnjem letu akutno poslabšanje ali pa so imeli predpisano trajno zdravljenje s kisikom na domu.(6) Bolniki, ki so prejeli azitromicin, so imeli manjše število akutnih poslabšanj (1,48 poslabšanj na bolnika-leto) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (1,83 poslabšanj na bolnika-leto). Ocenili so, da je potrebno zdraviti 2,86 bolnika za preprečitev enega poslabšanja. Analiza podskupin iz te raziskave je pokazala, da ni bilo učinka azitromicina na število poslabšanj pri še aktivnih kadilcih. Rezultate potrjuje tudi manjša raziskava opravljena na bolnikih, ki so imeli v preteklem letu 3 ali več poslabšanj KOPB (COLUMBUS), pri katerih je bil učinek azitromicina še bolj izražen: 1,94 poslabšanj na bolnika-leto v skupini z azitromicinom v primerjavi z 3,22 poslabšanji na bolnika-leto v skupini s placebom.(7) Podobno velja tudi za eritromicin, ki se je v več manjših raziskavah ravno tako izkazal za učinkovitega pri zmanjševanju poslabšanj.(8–10) Pomembna omejitev vseh opravljenih raziskav je, da zbrani podatki tako o učinkovitosti kot o stranskih učinkih veljajo za največ 12 mesecev, kolikor so trajale najdaljše raziskave. Več podatkov imamo za azitromicin kot za eritromicin. Azitromicin je tudi bolj metabolno nevtralen s potencialno manj stranskimi učinki kot eritromicin. Enostavnejše je predpisovanje: 250 mg 1x dnevno ali 500 mg 3x tedensko v primerjavi s predpisom 2-3x dnevno za eritromicin. A za oba antibiotika je odprto vprašanje, kakšen je najmanjši odmerek potreben za doseganje terapevtskih rezultatov.

Potencialni stranski učinki dolgotrajne uporabe makrolidnih antibiotikov

Dolgotrajna uporaba makrolidov je lahko ototoksična, čeprav je pogostnost in resnost tega stranskega učinka še neznanka. Ototoksičnost je najverjetneje reverzibilna.(6) Večjo skrb povzroča potencialna kardiotoksičnost. Vsi makrolidni antibiotiki preko inhibicije kalijevega kanalčka na miocitih podaljšujejo dobo QT in s tem tudi tveganje za ventrikularne aritmije. Preko citokroma p450 tudi vplivajo na metabolizem drugih sočasno predpisanih antiaritmikov. Najmanjši vpliv ima azitromicin.(11) V veliki opazovalni raziskavi je bila pet dnevna uporaba azitromicina povezana s povišanim tveganjem za smrt

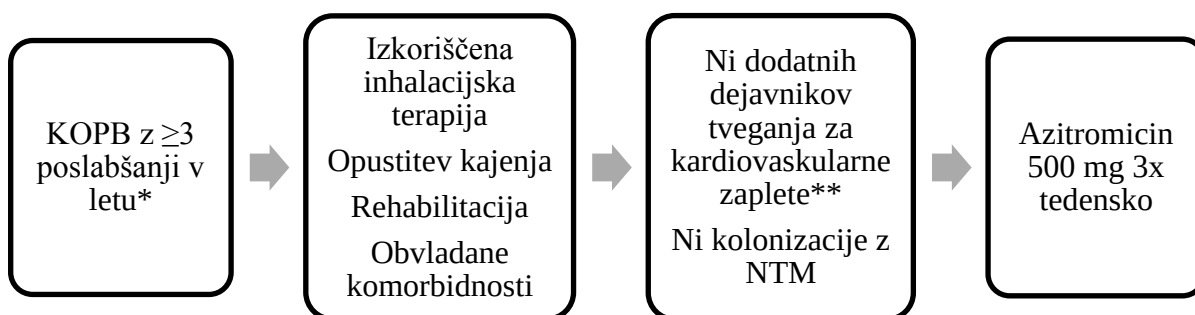
zaradi kardiovaskularnega vzroka, tveganje za dogodek so ocenili na približno 1:20000.(12) Večina bolnikov je imela dodatne dejavnike tveganja za kardiovaskularne dogodke oziroma so prejeli dodatna pro-aritmogena zdravila. Omeniti velja, da podobnega učinka v do sedaj opravljenih randomiziranih raziskav niso opazili – tudi ne v enoletni raziskavi vpliva azitromicina na koronarne dogodke pri bolnikih s stabilno angino pectoris.(13) Vprašanje o vplivu azitromicina na tveganje za kardiovaskularne zaplete je tako še neodgovorjeno.

Dolgotrajni predpis makrolidnih antibiotikov in bakterijska odpornost

Pri dolgotrajni rabi azitromicina je tveganje za pojav bakterij odpornih na makrolide 2-3x večje kot sicer. Pomen tega pojava za skupnost je še neznan. Dolgotrajna raba azitromicina pri bolnikih (otročih) s cistično fibrozo ni povečala pogostnosti odpornih bakterij v skupnosti,(11) toda populacija bolnikov s KOPB je mnogo večja. Domnevamo lahko, da bo vpliv kroničnega predpisovanja makrolidov na bakterijsko odpornost v skupnosti odvisen od strogosti kriterijev izbora (in s tem števila) bolnikov z ustrezno indikacijo. Dodatna skrb so še ne-tuberkulozne mikobakterije (NTM), ki se lahko pojavijo zlasti pri bolnikih s pridruženimi bronhiektazijami. Monoterapija z makrolidnimi antibiotiki lahko namreč privede do odpornosti NTM, kar lahko zaplete zdravljenje.(14) Pred predpisom makrolidnega antibiotika je tako priporočljivo izključiti prisotnost NTM v dihalih. Morda bo vprašanje povzročanja bakterijske odpornosti v prihodnosti manj pomembno, saj so identificirali tudi že makrolide brez antibakterijskih lastnosti, ki pa kljub temu delujejo protivotnetno.(15)

Predlagan algoritem uvedbe makrolidnega antibiotika

Pred predpisom makrolidnega antibiotika moramo opraviti ustrezne diagnostične preiskave za dobro opredelitev bolezni. Potrebno je zagotoviti optimalno zdravljenje bolezni tako glede farmakoloških kot ne-farmakoloških ukrepov. Izključiti oziroma zdraviti je potrebno vse pridružene bolezni, ki lahko vplivajo na pogostnost poslabšanj ali pa povečujejo tveganje za zaplete zdravljenja. Priporočljivo je izključiti tudi kolonizacijo z NTM. Dolgotrajni predpis makrolidnih antibiotikov naj bo tako vezan na ustanove, ki imajo možnost izvesti ustrezno diagnostiko in nadzor nad bolnikom. Priporočljivo bi bilo tudi zbiranje podatkov o številu in karakteristikah bolnikov, ki so tako terapijo prejeli.



*Potencialne koristi dolgotrajne terapije z makrolidi so največje pri bolnikih z velikim številom poslabšanj; vprašljivo je, če manjše število odtehta tveganja povezana z dolgotrajno rabo makrolidov.

** QTc >450 ms, sočasno jemanje zdravil, ki podaljšujejo QT dobo, pomembno pridruženo obolenje srca (srčno popuščanje, koronarna bolezen..), srčna frekvenca v mirovanju > 100/min.(11)

Zaključek

Uporaba makrolidnih antibiotikov, predvsem azitromicina, ima mesto pri zdravljenju bolnikov s KOPB s pogostimi poslabšanji. Pri tem pa moramo upoštevati potencialna tveganja tako za bolnika kot za pojav antibiotične odpornosti v skupnosti.

Reference

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2017 Mar;49(3):1700214.
2. Škrgat S, Triller N, Košnik M, Susič TP, Petek D, Jamšek VV, et al. Priporočila za obravnavo bolnika s kronično obstruktivno pljučno boleznijo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. Zdr Vestn. 2017;86(1-2):1-12.
3. Altenburg J, De Graaff CS, Van Der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - Part 1: Biological mechanisms. Respiration. 2010;81(1):67-74.
4. Asgrimsson V, Gudjonsson T, Gudmundsson GH. Novel Effects of Azithromycin on Tight

Junction Proteins in Human Airway Epithelia. *Society*. 2006;50(5):1805–12.

5. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008 Nov;118(11):3546–56.

6. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25;365(8):689–98.

7. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):361–8.

8. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term Erythromycin Therapy Is Associated with Decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Dec 1;178(11):1139–47.

9. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest*. 2001 Sep;120(3):730–3.

10. He Z-Y, Ou L-M, Zhang J-Q, Bai J, Liu G-N, Li M-H, et al. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80(6):445–52.

11. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the prevention of COPD exacerbations: The good, bad, and ugly. *Am J Med*. Elsevier Inc; 2015;128(12):1362e1-1362e6.

12. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1881–90.

13. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med*. 2005 Apr 21;352(16):1637–45.

14. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. American Thoracic Society; 2013 Oct 1;188(7):807–12.

15. Tojima I, Shimizu S, Ogawa T, Kouzaki H, Omura S, Sunazuka T, et al. Anti-inflammatory effects of a novel non-antibiotic macrolide, EM900, on mucus secretion of airway epithelium. *Auris Nasus Larynx*. 2015 Aug;42(4):332–6.

Zdravljenje kronične dihalne odpovedi in dispneje pri bolnikih z napredovalo KOPB

Irena Šarc, dr.med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

UVOD

V poteku kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) se z napredovanjem bolezni in upadom pljučne funkcije pri bolnikih stopnjuje simptomatsko breme, zlasti dispneja, ki bolnika vse bolj omejuje v vsakdanjem življenju. V napredovali fazi bolezni je standardno farmakološko zdravljenje v obvladovanju dispneje pogosto nezadostno. Postopoma številni bolniki razvijejo kronično respiratorno odpoved, ko je indicirano trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD). V skupini bolnikov, ki razvijejo kronično hiperkapnično respiratorno odpoved, je ena od možnosti zdravljenja neinvazivna ventilacija (NIV) na domu, zlasti pri bolnikih, ki so nagnjeni k poslabšanju KOPB z respiratorno acidozo, pospešenemu upadu pljučne funkcije in se jim kvaliteta življenja naglo slabša.

NEINVAZIVNA VENTILACIJA NA DOMU

Neinvazivna ventilacija (NIV) je uveljavljeno zdravljenje akutne hiperkapnične respiratorne odpovedi, njeno mesto pri zdravljenju kronične hiperkapnične respiratorne odpovedi pri KOPB pa je manj jasno. Obstajajo velike razlike v klinični praksi uporabe NIV na domu po Evropi. Rezultati opravljenih raziskav s tega področja so nasprotujoči, kar verjetno odraža predvsem različne populacije bolnikov in različne ventilacijske strategije, ki so bile v raziskavah uporabljene (1).

KOPB v napredovali fazi pogosto poteka s ponavljajočimi se poslabšanji, ki lahko povzročijo epizode respiracijske acidoze s potrebo po hospitalizaciji in ventilatorno podporo. Čeprav zdravljenje bolnikov s KOPB in akutno hiperkapnično respiratorno odpovedjo z NIV izboljšuje izhode, predvsem smrtnost, dolžino hospitalizacije in potrebo po intubaciji, je hiperkapnija, ki vztraja po poslabšanju, povezana s povečano umrljivostjo in zgodnjo ponovno hospitalizacijo (2). Kronična hiperkapnija je povezana tudi s simptomi: dispneja, jutranji glavoboli, utrujenost, periferne otekline, moten spanec ter simptomi depresije in anksioznosti (1).

Ena od možnosti zdravljenja za to skupino bolnikov je uporaba NIV na domu. Manjše raziskave v preteklosti so ugotovljale fiziološko učinkovitost NIV pri korekciji arterijskih plinov, izboljšanju dispneje in kvalitete življenja. Kasnejše klinične raziskave niso potrdile bodisi fiziološke (zmanjšana hiperkapnija) ali klinične učinkovitosti (smrtnost) uporabe NIV (1). Pri omenjenih raziskavah je vprašljiv predvsem način uporabe NIV (nizki inspiratorni tlaki), saj ni bilo ustreznega izboljšanja respiratorne odpovedi oz. arterijskih plinov, zaradi česar je pričakovanje kliničnega izboljšanja verjetno preoptimistično oz. neupravičeno. Nedavne randomizirane raziskave so postavile za cilj predvsem izboljšanje hiperkapnije z ustrežno ventilatorno strategijo, ki so jo v Nemčiji, kjer je posebej priljubljena, poimenovali NIV visoke intenzitete. NIV visoke intenzitete vključuje uporabo zadosti visokih inspiratornih tlakov in dihalne frekvence za uspešno znižanje hiperkapnije. Raziskave skupine prof. Windischa so pokazale, da uporaba NIV visoke intenzitete izboljša arterijske pline, dispnejo, kvaliteto življenja in pljučno funkcijo. Kvaliteta spanca in srčna funkcija kljub visokim inspiratornim tlakom ni bila poslabšana. Zanimivo je tudi, da je bila uporaba NIV boljša v skupini z višjimi kot z nižjimi inspiratornimi tlaki, kar posredno kaže, da je strategija z višjimi tlaki simptomatsko bolj učinkovita (1).

KDO SO KANDIDATI ZA NIV NA DOMU?

V zadnjih treh letih so bili objavljeni rezultati treh randomiziranih raziskav, katerih cilj je bil odgovoriti na vprašanje, katerim bolnikom NIV na domu koristi, kakšna je ustrezna ventilatorna strategija in kdaj jo uvesti. Leta 2014 so bili objavljeni rezultati nizozemske raziskave RESCUE z bolniki s pogostimi poslabšanji KOPB, kjer so neposredno po akutnem hiperkapničnem poslabšanju KOPB intervencijski skupini uvedli NIV na domu (3). Raziskava ni pokazala klinične koristi NIV na domu ne v smislu zmanjšanja poslabšanj niti izboljšanja preživetja. Leta 2015 so Köhnlein in sod. objavili rezultate mednarodne randomizirane raziskave stabilnih bolnikov s KOPB s kronično hiperkapnijo, kjer je uporaba NIV visoke intenzitete s ciljanim 20% znižanjem hiperkapnije v primerjavi s standardno skupino pokazala izboljšanje kronične dihalne odpovedi in zmanjšanje smrtnosti (iz 33 na 12% po 12 mesecih) (4). Če upoštevamo obe raziskavi skupaj se zdi ključno vprašanje, ko razmišljamo o bolnikih s KOPB, ki bodo od NIV imeli korist, predvsem, kdaj ocenjujemo primernost za NIV. Začetek z NIV na domu neposredno po hiperkapničnem poslabšanju ni strategija, ki bo izluščila skupino bolnikov, ki bodo imeli korist, saj bodo mnogi bolniki, ki so akutno hiperkapnični po poslabšanju spontano dosegli znižanje ali celo normalizacijo hiperkapnije. Dodatno nam je ustrezno strategijo izbora pravih bolnikov razjasnila nedavna angleška raziskava HOT HMV (5). V tej multicentrični randomizirani raziskavi se je izkazalo, da NIV z uporabo visokih inspiratornih tlakov, ki jo uvedemo 2 do 4 tedne po akutnem

hiperkapničnem poslabšanju KOPB (ki zahteva akutno NIV), če ostajajo hiperkapnični, pomembno podaljša čas do ponovne hospitalizacije in zmanjša smrtnost teh bolnikov. Ta raziskava je pomembna zaradi zmanjšanja rehospitalizacij v skupini bolnikov s KOPB pogostimi poslabšanji z NIV na domu, saj poslabšanja zmanjšujejo kvaliteto življenja, poslabšujejo telesno zmogljivost bolnikov in zvišujejo stroške zdravstvene obravnave.

Fiziološke raziskave so pokazale, da se pri bolnikih na NIV izboljša hiperkapnični ventilatorni odziv. Verjetno je to eden od osrednjih dejavnikov, ki vpliva na manjšo pogostnost hiperkapničnih poslabšanj, saj izboljšan ventilatorni odziv na hiperkapnijo omogoča bolniku močnejši in bolj prilagodljiv ventilatorni odziv na akutno povečanje PaCO₂ med poslabšanjem KOPB (5). Na podlagi vseh raziskav se torej zdijo za NIV na domu primerni bolniki po nedavnem hiperkapničnem poslabšanju KOPB s persistentno hiperkapnijo (>7 kPa mmHg) po 2 do 4 tednih od poslabšanja in stabilni bolniki s KOPB s kronično simptomatsko hiperkapnijo, s predpostavko optimizirane ostale razpoložljive terapije. Dobri kandidati za NIV na domu so tudi debeli bolniki (ITM>30kg/m²) s KOPB s kronično hiperkapnijo ter bolniki z multifaktorsko hiperkapnično respiratorno odpovedjo, kjer so KOPB pridruženi drugi razlogi dihalne odpovedi, zlasti tisti, ki poslabšujejo hipoventilacijo. NIV na domu mora biti usmerjena v znižanje hiperkapnije, čemur mora biti prilagojena tudi ustrezna ventilatorna strategija z zadosti visokimi inspiratornimi tlaki. V kolikor ne dosežemo znižanja hiperkapnije, kliničnih ciljev (izboljšanje simptomov, stabilizacija bolezni z manj pogostimi poslabšanji), tolerance in zadostne uporabe NIV s strani bolnika, je smiselno z zdravljenjem prekiniti.

ZDRAVLJENJE DISPNEJE PRI BOLNIKU Z NAPREDOVALO KOPB

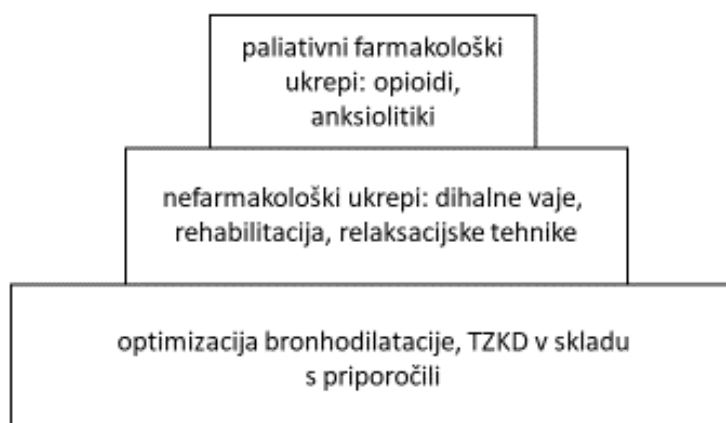
Bolniki s KOPB, posebej v napredovali fazi, imajo znatno breme simptomov. V zadnjem letu življenja navajajo bolniki v visokem deležu dispnejo, anoreksijo, bolečino, kašelj, nespečnost; prav tako pogoste spremljevalke napredovale KOPB so panična motnja, tesnoba in depresija (6). Nefarmakološki in farmakološki pristopi pri obvladovanju simptomov, zlasti dispneje, lahko izboljšajo kakovost življenja.

Ker pri KOPB ni jasnega prehoda od ukrepov aktivnega zdravljenja v paliativno oskrbo, saj je osnovno zdravljenje bolezni predvsem simptomatsko, je pri napredovali bolezni potrebno nadaljevati z vzpostavljenimi zdravljenji, predvsem optimalno bronhodilatacijo, kot je svetovano v smernicah (6). Osnovni vzrok dispneje pri bolniku s KOPB je statična in dinamična hiperinflacija. Optimalna bronhodilatacija (dolgodelujoči antiholinergiki z dolgodelujočimi β -agonisti z ali brez IKG) zato lahko zagotovi simptomatsko razbremenitev in lahko zmanjša pogostost poslabšanj. Ko bolezen napreduje in se simptomatsko breme povečuje, postanejo primerni tudi dodatni farmakološki in nefarmakološki ukrepi. Trajno zdravljenje s kisikom na domu je indicirano za tiste bolnike, ki so hipoksemični, v skladu z domačimi in tujimi priporočili. Kisik sam zase ni učinkovito zdravilo zoper dispnejo. Učinkovita v zniževanju dispneje je pljučna rehabilitacija, v sklopu katere se poveča bolnikova telesna zmogljivost in zmanjša dispneja ob naporu, bolniki se naučijo pravih tehnik dihanja za zmanjševanje dinamične hiperinflacije (7).

Pri odločanju o tem, kdaj začeti s farmakološkim zdravljenjem težko obvladljive (refraktarne) dispneje, mora zdravnik torej najprej zagotoviti optimalno zdravljenje z uveljavljenimi zdravili in ukrepi. Rocker s sod. (7) je predlagal lestvico dispneje (slika 1), ki ponazarja ustrezno stopenjsko povečanje terapije pri vseh bolnikih s KOPB z dispnejo, ne le ob koncu življenja (6).

Osnovno zdravilo drugače neobvladljive dispneje pri napredovali KOPB so opiodi (6). Raziskave so pokazale, da je njihova uporaba zmanjšala občutek dispneje pri znatnem deležu bolnikov, negativnega učinka na dihalni center pa ob ustrezni uporabi opiodov raziskave niso zaznale (8). Toleranca na učinek opiodov na dihalni center se razvije hitro. Oralni opiodi se uporabljajo za lajšanje dispneje pri napredovali bolezni, začenši z majhnim odmerkom (oralno 1-5mg) in titracijo glede na učinek. Začetni parenteralni odmerki so tretjino oralnih (9). Rocker s sod. svetuje začetek zdravljenja z zelo nizkimi odmerki in počasno titracijo, predvsem v izogib nastopa stranskih učinkov in pridobivanja zaupanja bolnikov (zač. odmerek 0.5mg, povprečni dnevni odmerek po končani titraciji 15mg) (10). Currow s sod. je ugotavljal 62% učinek morfina na začetku zdravljenja in vztrajanje učinka pri 33% bolnikov po 3 mesecih (11).

Slika 1. Lestvica dispneje (7)



Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s slabšim delovanjem ledvic, kjer začnemo zdravljenje z manjšimi odmerki ali daljšimi intervali. Nezaželeni učinek, ki se skoraj vedno pojavi, je zaprtje, zato se priporoča preventivna uporaba odvajal pri vseh bolnikih. Ostali stranski učinki so ob ustrezni titraciji redki.

Uporaba benzodiazepinov za zdravljenje dispneje pri napredovanem KOPB se ne priporoča; Cochranova analiza iz leta 2016 vnovič ni ugotovila prepričljivega učinka benzodiazepinov na dispnejo, povzročajo pa zaspanost in druge stranske učinke (12). Lahko jih uporabimo pri zdravljenju napadov panike, ki so prav tako pogosti v tej skupini bolnikov in povezani z dispnejo, vendar se odsvetuje redna uporaba. Antidepresivi so priporočljivi za bolnike s KOPB s pridruženo tesnobo in/ali depresijo, kot prva izbira se priporoča uporaba predvsem selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (6). Napredovalo KOPB zelo pogosto spremljajo psihološke komorbidnosti, predvsem tesnoba in depresija, ki povečujejo bolnikovo trpljenje in znižujejo njihovo sposobnost spoprijemanja s telesno boleznijo in simptomi, v klinični praksi pa pogosto niso prepoznane ali zdravljene. Pri zdravljenju epizod neobvladljive dispneje je pri zelo napredovali KOPB koristno, da imajo bolniki in njihovi svojci akcijski plan za odvladovanje napadov dispneje, v skladu s katerim ukrepajo, ko se dispneja pojavi, ter dostop do zdravnika, usmerjenega v paliativno oskrbo oz. vključenost v paliativno mrežno vodenje.

PALIATIVNA OSKRBA

Pristop paliativne medicine je najbolj uveljavljen v onkologiji, vendar pa imajo tudi bolniki z napredujočimi nemalignimi kroničnimi boleznimi simptome in težave, pri katerih je koristen pristop paliativne oskrbe, katerega cilj je zmanjšanje in preprečevanje trpljenja, ki ga povzročajo simptomi. Poseben izziv pri nemalighnih boleznih, kamor spada tudi KOPB, je razmejitev oskrbe ob koncu življenja (preživetje dnevi, tedni), od širšega pojma paliativne oskrbe, ki predstavlja dolgoročnejši pristop k oskrbi bolnikov, ki se lahko začne kadarkoli v poteku napredujoče kronične bolezni in lahko soobstaja z drugimi oblikami zdravljenja, ki podaljšujejo življenje. Zlasti pomembno je razlikovati med tema dvema fazama v kontekstu KOPB, saj je časovni okvir, v katerem lahko bolnik koristi pristop paliativne oskrbe, več let (6).

Smernice paliativne oskrbe svetujejo prepoznavo bolnikov, katerih prognoza je krajša od 6 mesecev do 1 leta. Raziskave so pokazale, da so zdravniki nezanesljivi pri podajanju takih ocen, saj so bodisi preveč optimistične, ali pa, kot je pokazala raziskava CAOS (COPD and asthma outcome), preveč pesimistične. Nezadostno zanesljivi so tudi tradicionalni prognostični markerji: FEV1 pod 30%, TZKD, nizek ITM, komorbidnosti ali slaba telesna zmogljivost, saj je med skupinami bolnikov velika heterogenost (6). Bolniki s KOPB v slovenskem Registru TZKD so imeli denimo pred 10 leti mediano preživetje daljše od 900 dni (IQR 367-1910 dni). Zgodnja vključitev v paliativno obravnavo ter oskrba na podlagi kompleksnosti simptomov in ne ocenjene prognoze, lahko izboljša preostanek življenja tistih s KOPB (13).

ZAKLJUČEK

Osrednji izzivi pri zdravljenju napredovale KOPB so znižanje bremena simptomov bolezni, zlasti dispneje, in zmanjševanje tveganja za poslabšanja. NIV na domu je možnost zdravljenja pri hiperkapnični respiratorni odpoved izbranih bolnikov s KOPB. Kadar smo z njo uspešni, izboljšamo

simptome in znižamo tveganje za poslabšanja. V širši skupini napredovale KOPB je v ospredju bolnikovih težav predvsem napredujoča dispneja. Stopenjski nefarmakološki in farmakološki pristopi pri obvladovanju dispneje lahko zmanjšajo dispnejo in izboljšajo kakovost življenja.

LITERATURA:

1. Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2015;9:295-308.
2. Murray I, Paterson E, Thain G, Currie GP. Outcomes following non-invasive ventilation for hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2011;66(9):825-826.
3. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax.* 2014;69:826-34.
4. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, Controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:698-705.
5. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317:2177-2186.
6. Smith L, Quint JK. The challenge of palliative care. *ERS Monograph Controversies in COPD*, 2015.
7. Rocker GM, Sinuff T, Horton R, Hernandez P. Advanced chronic obstructive pulmonary disease: innovative approaches to palliation. *J Palliat Med.* 2007;10:783-97.
8. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3.
9. Lahajnar S. et al; Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom, Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, 2015.
10. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young BHSc, Horton R, Sinuff T, Demmons J; Margaret Donahue MDiv MAHSR, Hernandez P, Marciniuk D. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open.* 2013 Jan 24;1:E27-36.
11. Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P, Briffa M, Johnson MJ, Abernethy AP. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42:388-99.
12. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10.
13. Maddocks M, Lovell N, Booth S, Man WD, Higginson IJ. Palliative care and management of troublesome symptoms for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2017;390:988-1002.

Vloga kliničnega genetika pri obravnavi KOPB

Julij Šelb, dr.med; Matija Rijavec, univ. dipl. mikr.; Tomaž Krumpeštar mag. bioteh.; Peter Korošec univ. dipl. biol., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) predstavlja velik tako zdravstveni, kot tudi socioekonomski problem. Glavni dejavnik tveganja za razvoj KOPB je kajenje. Vendar dejstvo da le 10-20 % kadičev zboli za boleznijo, kot tudi dejstvo da se bolezen pojavlja v družinah, govorita v prid vloge genetike pri nastanku le-te. Predvideva se, da se lahko do 60 % dovzetnosti za razvoj KOPB razloži s pomočjo genetike.

Genetika pri patogenezi KOPB je kompleksna. Najpomembnejši del najverjetneje odigrajo pogostejše različice z zmernim doprinosom k razvoju bolezni. Klinična uporabnost testiranja prisotnosti le-teh je zaradi multigeneskega učinka in posledično tudi nezadostnega poznavanja vpliva teh različic, v tem trenutku omejena.

V smislu Mendelske genetike je poleg testiranja prisotnosti mutacij v genih, ki povzročajo bolezni/sindrome pri katerih se pojavlja emfizemski fenotip, ki načeloma ni v ospredju klinične slike (razpredelnica 1) v klinični praksi že dolgo časa uveljavljeno testiranje bolnikov za patogene različice v genu *SERPINA1*, ki povzročajo pomanjkanje alfa-1-antitripsina (AAT). Pomanjkanje AAT se deduje avtosomno recesivno in je zadolženo za zgodnji nastanek resnega KOPB-ja pri 0,5 % - 1 % kadičev v Evropi. Po drugi strani pa so se šele v zadnjem času pojavila poročila o avtosomnem dominantnem dedovanju emfizemskega fenotipa, ki je odvisen od količine pokajenih cigaret (veliko pokajenih cigaret – emfizemski fenotip; nič/malo pokajenih cigaret – fenotip pljučne fibroze). Bolezen je posledica patogenih različic v genih, ki so odgovorni za nastanek/delovanje encima telomeraze (*TERT*, *TERC* [TR]), to je encima, ki je zadolžen za vzdrževanje telomer (DNA ponovitve na koncu kromosomov, ki ohranjajo strukturno integriteto kromosomov ob delitvah celic).

Pomanjkanje AAT

AAT je inhibitor serinskih proteaz (nevtrofilna elastaza ...), zapis za katerega se nahaja v genu *SERPINA1*. Patogene različice v prej omenjenem genu povzročajo pomanjkanje AAT, stanje za katerega je značilna pljučna bolezen (emfizem, obstrukcija in/ali kronični bronhitis), lahko pa se pojavijo tudi jetrna bolezen, panikulitis in c-ANCA pozitiven vaskulitis.

Na pomanjkanje AAT pomislimo pri nastanku emfizema v starosti do 50 let pri kadičih in po 50 letu starosti pri nekadičih. Diagnoza temelji na dokazu nizke koncentracije serumskega AAT (ker je AAT reaktant akutne faze, je lahko, če merimo koncentracijo ob odzivu akutne faze, njegova koncentracija lažno visoka) in detekciji patoloških različic v genu *SERPINA1*. S testiranjem znanih patoloških različic Pi*Z in Pi*S pokrijemo do 95 % vseh genetskih vzrokov za pomanjkanje AAT.

Serumska koncentracija AAT pada s prisotnostjo bolj patogene različice v genu *SERPINA1* (Pi*M > Pi*S > Pi*Z); Mediane vrednosti serumske koncentracije AAT so glede na genotip po podatkih iz literature sledeče: i.) MM [1,47 g/L], ii.) MS [1,25 g/L], iii.) MZ [0,9 g/L], iv.) SS [0,95 g/L], v.) SZ [0,62 g/L], vi.) ZZ [<0,29 g/L]. Podobne podatke geno-fenotipske korelacije opažamo tudi v našem laboratoriju, kjer so bile mediane serumske vrednosti AAT, izmerjene na vzorcu 197 genotipiziranih bolnikov, z ozirom na genotip naslednje: i.) MM [1,25 g/L], ii.) MS [1,04 g/L], iii.) MZ [0,8 g/L], iv.) SS [0,65 g/L], v.) SZ [0,6 g/L], vi.) ZZ [<0,29 g/L].

Glede na zgoraj opisano imajo predvsem nosilci genotipa ZZ in SZ povišano tveganje za nastanek pljučne bolezni (genotip ZZ ima prav tako povišano tveganje za nastanek jetrne bolezni), v zadnjem času pa se pojavljajo informacije, da imajo tudi nosilci genotipa MZ povečano tveganje za nastanek pljučne prizadetosti, še posebej če so kadičji. Zaradi stratifikacije tveganja, načrtovanja zdravljenja in načrtovanja družine, je ob sumu na pomanjkanje AAT smiselno tudi genetsko testiranje za patogene različice v genu *SERPINA1*. Klinične indikacije za genetsko testiranje so sledeče:

- Priporočeno testiranje
 - Simptomatski odrasli s KOPB, emfizemom oz. astmo z nepopolnoma reverzibilno obstrukcijo
 - Nepojasnjena bolezen jeter
 - Odrasel posameznik z nekrotizirajočim panikulitisem
- Odločitev o testiranju po diskusiji z bolnikom:
 - Odrasli z bronhiektazijami brez evidentne etiologije
 - Asimptomatski odrasli s perzistentno obstrukcijo
 - Družinska anamneza KOPB/jetrne bolezni, za katero se ne ve ali je posledica pomanjkanja AAT

- Starši/otroci/bratje/sestre/oddaljeni sorodniki posameznika z genotipom ZZ oz. posameznika z genotipom MZ

BOLEZEN KRATKIH TELOMER

Do nedolgo nazaj je bila bolezen kratkih telomer povezana z različnimi, tako izven pljučnimi fenotipi (odpoved kostnega mozga, jetrna bolezen, osteoporoza in povečano tveganje za rakave spremembe), kot tudi s fenotipom pljučne fibroze.

V letu 2015 je skupina pod vodstvom Stanley pokazala, da ugotovitve predhodno potrjene na miših, držijo tudi pri ljudeh. Miši (in ljudje) s patogenimi različicami v genih (*TERT*, *TERC* [*TR*]) zadolženih za nastanek/delovanje encima telomeraze (ki imajo torej bolezen kratkih telomer) ob dolgotrajni izpostavitvi cigaretnemu dimu, razvijejo emfizemski fenotip.

Patogene različice v genu *TERT/TERC* so našli v malo več kot 1 % posameznikov z resno obliko KOPB (neodvisno od podatka o družinski anamnezi). Ker pa so bile mutacije v genih, ki povzročajo bolezen kratkih telomer že opisane v povezavi s pljučno fibrozo, so želeli ugotoviti, kaj zapelje fenotip v smer fibroze/emfizema. Na vzorcu 50 bolnikov s sindromom kratkih telomer so ugotovili, da sta dejavnika tveganja za nastanek emfizemskega fenotipa (za razliko od fibrotičnega fenotipa) pri bolnikih, ki imajo genetsko potrjen sindrom kratkih telomer kajenje in moški spol (moški bolnik s sindromom kratkih telomer, ki smo ga diagnosticirali v našem laboratoriju je imel prav tako fibrotični fenotip).

Razpredelnica 1; Bolezni/sindromi, kjer se emfizem pojavlja vendar ni v ospredju klinične slike.

BOLEZEN	GENI	FENOTIP
Cutis Laxa	ATP7A, ELN, EFEMP2, FBLN5...	V ospredju je ohlapna, raztegljiva koža
Ehlers-Danlos sindrom	COL3A1, COL5A1 ...	V ospredju so hiperobilni sklepi z raztegljivo, k poškodbam nagnjeno kožo
Marfan sindrom	FLBN	V ospredju je visoka rast, okularne in KVS abnormalnosti
Britt Hog Bube sindrom	FLCN	V ospredju so spontani pnevmotoraksi, renalni tumorji
Imunodeficiencia	TNFRSF13C, TNFRSF13B, CD19, MS4A1, CR2, TNFSF12, TAP2, TAPBP, ...	V ospredju so ponavljajoče okužbe
Neimann-Pickova bolezen	NPC2, SMPD1, ...	V ospredju so nevrodegenerativne manifestacije
Ostali sindromi	TGFB2, TSC1, TSC2, CDT1, ELN, EVC2, GLA ...	Emfizem je lahko prisoten vendar ni prevladujoč v klinični sliki

ZAKLJUČKI

Čeprav je glavni del genetskega doprinosa k patogenezi KOPB najverjetneje posledica pogostejših različic z zmernim učinkom, določevanje katerih v rutinski praksi trenutno še ni smiselno, pa dobršen del sledi Mendelskim pravilom (avtosomno recesivno patogene različice v genu *SERPINA1*; avtosomno dominantno patogene različice v genih, ki so zadolženi za sindrom kratkih telomer [*TERT/TERC*]). Določanje le-teh je zaradi možnosti stratifikacije tveganja, prilagoditve obravnave (npr. upoštevanje možnosti bolezni jeter pri homozigotih Pi^*ZZ ter bolezni jeter in kostnega mozga pri mutacijah, ki povzročajo bolezen kratkih telomer) in načrtovanja družine, že v tem trenutku smiselna in upravičena odločitev.

Literatura

- Hardin M, Silverman EK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genetics: A Review of the Past and a Look Into the Future. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;1(1):33-46.
- Yuan C, Chang, Lu G, Deng X. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1385-1393.
- Stanley SE, Chen JJ, Podlevsky JD, et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema. *J Clin Invest.* 2015;125(2):563-70.
- Stoller JK, Lachawan FL, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2006 Oct 27 [Updated 2017 Jan 19]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>

Biološka terapija v pulmologiji in alergologiji (Katarina Osolnik, Peter Korošec) angleško:

- Zdravljenje intersticijskih bolezni pljuč (**Katarina Osolnik**)
- Zdravljenje astme z biološkimi zdravili (**Sabina Škrgat**)
- New ways of target treatment in allergic diseases (**Bernhard F. Gibbs**)
- Mepolizumab pri astmi (**Petra Sušanj**)
- Omalizumab in idiopatska anafilaksija (**Mitja Košnik**)

Idiopatska pljučna fibroza - nove možnosti zdravljenja

Katarina Osolnik, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Tudi pri zdravljenju IPF vedno bolj v ospredje prihaja t.im. personalizirana medicina, predvsem na podlagi vedno novih spoznanj biologije posameznih bolezni, tudi IPF (1). Personaliziran pristop k zdravljenju bo izboljšal učinkovitost zdravljenja, zmanjšal stranske učinke in preprečil nepotrebno izpostavljanje bolnikov zanje neučinkoviti terapiji.

V končni fazi tudi omogoči racionalnejšo porabo sredstev za zdravlila.

UVOD

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) je kronična, napredujoča fibrozirajoča bolezen pljuč neznanega vzroka. Je redka bolezen, vendar hkrati najpogostejša med idiopatskimi intersticijskimi pljučnicami, zavzema vsaj polovico vseh idiopatskih intersticijskih pljučnic. Zbolijo odrasli, večinoma po 50. letu, pretežno kadilci. Bolezen je omejena na pljuča.

Incidenca: 4,6–16,3/100.000 ljudi, narašča s starostjo, najpogosteje med 50. in 70. letom starosti.

Prevalenca: 13–29/100.000 ljudi. Med bolniki je več moških kot žensk, pri 0,5–3,7% primerih je verjeten genetski prenos.

NAŠE IZKUŠNJE

Za Slovenijo natančnih podatkov o incidenci in prevalenci nimamo, ker zaenkrat še ne vodimo registra IPF.

Na kliniki Golnik smo v letih 2015, 2016 in do avgusta 2017 na Intersticijskem konziliju obravnavali 146 bolnikov z diagnozo IPF. 113 bolnikov je bilo tudi diagnosticiranih in obravnavanih na Kliniki Golnik: 39 od njih smo uvedli pirfenidon, 48 nintedanib, 26 bolnikov ne zdravimo z zdravili.

Za blago do zmerno idiopatsko pljučno fibrozo je značilno, da je forsirana vitalna kapaciteta pljuč □ 50 %, difuzijska kapaciteta □ 35 % in prehojena razdalja v šest minutnem testu hoje □ 150 metrov. Približno 70% vseh bolnikov sodi v to kategorijo.

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Vzroka bolezni ne poznamo. Bolezen je napredujoča. Naravni potek bolezni se med posameznimi bolniki lahko precej razlikuje, predvsem pa je zelo nepredvidljiv (3). K pojavu idiopatske pljučne fibroze prispevajo: genetski dejavniki, kajenje, izpostavljenost kemikalijam, prahu in dimu.

Patogenetski mehanizmi IPF niso povsem znani. Obstajajo različne hipoteze glede povoda: največkrat omenjena je izpostavitve strupenim snovem v okolju in virusne okužbe. Vnetno-fibrozirajoč proces označuje poškodba alveolarnih epitelijskih celic, uničenje subepitelijske bazalne membrane in posledično nenormalno brazgotinjenje s fibroplazijo in prekomernim odlaganjem kolagena in izvenskega matriksa.

Poznamo tudi redke familiarne IPF, ki se verjetno dedujejo avtosomno dominantno, z različno penetracijo pri dveh tretjinah bolnikov.

V ospredju klinične slike sta neproduktiven kašelj in progredientna dispneja. Ob kliničnem pregledu pri večini bolnikov ugotavljamo inspiratorne pike, najprej nad bazama pljuč, z napredovanjem bolezni pa povsod nad pljuči, pri manj kot polovici betičaste prste. Z napredovanjem bolezni bolniki hujšajo, njihova fizična zmogljivost upada, postanejo hipoksemični tudi v mirovanju, razvije se kronično pljučno srce.

Ne laboratorijske preiskave, niti rentgenska slika pljuč za bolezen niso specifične. Nujno je pri bolniku s sumom na IPF opraviti HRCT, ki je ključna preiskava v diagnostiki in omogoča redno in objektivno spremljanje bolezni. Za IPF značilna HRCT slika v skladnem kliničnem kontekstu (izključitev znanih vzrokov pljučne fibroze: sistemske bolezni veziva, toksični učinki zdravil, vplivi delovnega in bivalnega okolja) omogoča postavitev diagnoze tudi brez histološkega vzorca.

Za dokončno potrditev diagnoze IPF po zadnjih priporočilih potrebujemo histološko diagnozo, če HRCT spremembe ne govorijo za definitivno fibrozo tipa UIP (angleško: usual interstitial pneumonia).

Za to največkrat potrebujemo kriobiopsijo, včasih tudi kirurško pljučno biopsijo, ker so s transbronhialno biopsijo med bronhoskopijo odvzeti vzorci pljuč, največkrat premajhni.

Kirurška pljučna biopsija je invaziven poseg, ki prinaša s seboj tudi določena tveganja (možnost akutnega poslabšanja IPF po operativnem posegu) in zahteva primerno bolnikovo sposobnost za operacijo.

Diagnoza temelji na:

- klinični izključitvi drugih znanih vzrokov intersticijske bolezni pljuč,
- oceni prisotnosti HRCT vzorca značilnega za »običajno intersticijsko pljučnico« (UIP; angl: usual interstitial pneumonia),
- kombinaciji sprememb na HRCT in
- histološkem vzorcu pljučne biopsije, kadar ni prisoten vzorec UIP (2).

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

Za spremljanje poteka bolezni se uporabljata forsirana vitalna kapaciteta (FVC) pljuč in test šestminutne hoje.

Ob meritvi pljučne funkcije pri bolnikih z IPF ugotavljamo restriktivni tip: zmanjšani sta vitalna kapaciteta in totalna pljučna kapaciteta, normalni ali povečani pa so ekspiratorni pretoki. Zmanjšana je difuzijska kapaciteta za CO, ki je posledica motene izmenjave plinov. Posledica vseh teh sprememb je hipoksemija, ki se najprej pojavi pri naporu, kasneje v poteku bolezni pa je zaradi napredovanja lahko prisotna tudi že v mirovanju.

ZDRAVLJENJE

Primarni cilj zdravljenja IPF je stabilizacija bolezni oziroma upočasnitev napredovanja. Bolnike, ki so mlajši od 65 let in nimajo drugih bolezni, ki bi onemogočale presaditev pljuč, v primeru napredovanja IPF, predlagamo za zdravljenje s presaditvijo pljuč.

IPF v Sloveniji z antifibrotičnimi zdravili (pirfenidon in nintedanib) zdravimo od leta 2015.

Pirfenidon ima protifibrotične in protivnetne lastnosti. Zmanjšuje kopičenje vnetnih celic, zmanjšuje proliferacijo fibroblastov, tvorjenje s fibrozo povezanih beljakovin in citokinov ter povečano biosintezo in nastajanje ekstracelularnega prostora, ki sta odziv na rastne dejavnike citokinov. Klinično učinkovitost in prenašanje so proučevali v več kliničnih raziskavah (4,5).

Nintedanib je zaviralec tirozin-kinaze. tarčno deluje na VEGF, FGF and PDGF receptorje. Deluje antifibrotično in antiinflamatorno: blokira intracelularno ATP mesto vezave receptorjev. Po podatkih v raziskavah ni vplival na kakovost življenja in smrtnost(6). Nintedanib je upočasnil upad pljučne funkcije neodvisno od stopnje pljučne funkcije, torej je bil enako učinkovit pri bolnikih z začetno in napredovalo boleznijo.(7).

Pri večini bolnikov je ob koncu življenja potrebno trajno zdravljenje s kisikom na domu in podporno zdravljenje kašlja in spremljajočih bolezni – srčnega popuščanja.

Za posamezne bolnike, mlajše od 65 let, je možnost podaljšanja preživetja presaditev pljuč.

Kako hitro bo napredovanje bolezni, ob postavitvi diagnoze, ni mogoče predvideti. Majhen delež bolnikov ima izrazito hiter upad pljučne funkcije.

ZAKLJUČEK

Pri vsakem bolniku individualno presojamo glede zdravljenja, ob upoštevanju potencialnih koristi in stranskih učinkov. Zavedamo se, da je, tako kot mnoge druge bolezni, IPF precej heterogena entiteta, ki se pri posameznem bolniku različno manifestira in tudi nepredvidljivo poteka. Tudi z novima zdraviloma bolnike v glavnem zdravimo na podlagi postavljene diagnoze in lahko premalo pozornosti namenjamo pomembnim razlikam med posamezniki.

Tudi pri zdravljenju IPF vedno bolj v ospredje prihaja t.im. personalizirana medicina, predvsem na podlagi vedno novih spoznanj biologije posameznih bolezni, tudi IPF. Personaliziran pristop k zdravljenju bo izboljšal učinkovitost zdravljenja, zmanjšal stranske učinke in preprečil nepotrebno izpostavljanje bolnikov zanje neučinkoviti terapiji.

V končni fazi tudi omogoči racionalnejšo porabo sredstev za zdravila.

Čeprav na področju IPF še ne poznamo klinično uporabnega biomarkerja, je že iz naših začetnih izkušenj pri zdravljenju naših bolnikov z IPF z nintedanibom ali pirfenidonom razvidno, da moramo do vsakega bolnika pristopiti individualno, že v poteku diagnostike, odločanju o začetku ali prekinitvi zdravljenja, pri vodenju bolnikov, tako s strani zdravnika, medicinske sestre, dietetika in farmacevta. Še bistveno bolj pomemben postane tak pristop v primeru, če se pokažejo stranski oz. neželeni učinki zdravljenja ali se pojavijo možne in predvidljive interakcije z drugimi zdravili. Individualno pristopamo k

bolniku tudi v vseh fazah odločanja in izvedbe priprav in samega posega presaditve plju in v končni fazi tudi pri bolnikih v terminalni fazi bolezni, ko se odločamo za paliativne postopke.

Literatura:

1. Maher T.M.: Precision medicine in idiopathic pulmonary fibrosis QJM: An International Journal of Medicine, 2016, Vol. 109, No. 9; 585–587
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis – evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788–824.
3. Poletti V, Ravaglia C, Buccioli M, Tantalocco P, Piciocchi S, Dubini A, Carloni A, Chilosi M, Tomassetti S: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognostic evaluation. Respiration 2013; 86: 5–12.
4. King TE Jr, et al: ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2083-92.
5. Nathan SD et al.: Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax. 2016 May;71(5):429-35.
6. Richeldi L et al: INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82
7. Costabel U et al: Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 15;193(2):178-85.

Biološka zdravila pri astmi

Sabina Škrbat, dr. med., Petra Girandon Sušan, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Huda astma je heterogena bolezen. O hudi astmi govorimo, ko je bolnik simptomatski kljub maksimalni inhalacijski terapiji, ima prepoznane in zdravljene komorbidnosti, je maksimalno zavzet za zdravljenje ter ima kljub temu občasen ali stalen predpis sistemskega glukokortikoda. Cilj je bolezen urediti, edina prava pot k temu cilju pa je predhodna fenotipizacija bolezni.

Mehanizmi in fenotipi

Fenotipizacija je multidisciplinarno delo klinikov, imunologov, patologov in radiologov. Nova zdravila, ki so in še bodo na voljo so usmerjena na imunološke tarče. Te predstavljajo del patobiologije astme, ki je kompleksna in kliniku včasih tudi težka. Neposredne tarče namreč v klinični praksi niso enostavno določljive, nanje se sklepa posredno iz klinike in velikokrat enostavnih biomarkerjev. Pomembno je odločiti se kakšen tip vnetja pri bolniku prevladuje: ali je torej Th1 ali Th2. Odločitev je za sedaj izjemnega pomena: v področju Th2 vnetja za sedaj obstajajo aktivna biološka zdravila, v področju Th1 pa ne.

Pri Th2 vnetju sodelujejo eozinofilni granulociti, ter npr interleukini IL-5, IL-4, IL-13 ter IgE protitelesa. Za sedaj interleukinov v klinični praksi rutinsko ne določamo, določamo pa lahko stopnjo periferne eozinofilije, eozinofilijo v induciranim izmečku (definirana kot eozinofilci >3%), NO v izdihanem zraku in celokupne IgE. Poleg teh relativno enostavnih biomarkerjev je pomembna klinika in opredelitev do atopije.

Tipični bolnik s **težko obliko alergijske astme** ima običajno anamnezo bolezni iz otroštva z dokazano preobčutljivostjo na sezonske in/ali perenialne alergene. Biološko zdravilo izbora je anti IgE. V Sloveniji ga apliciramo od leta 2007.

Omalizumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonalno anti-IgE protitelo. Veže se na molekulo IgE in sicer na isti epitop na segmentu Fc, ki se sicer veže na receptor Fc γ Ris na površini mastocita in bazofilca. Omalizumab se torej veže na cirkulirajoče IgE ne glede na njihovo specifičnost in povzroči nastajanje majhnih, biološko inertnih IgE-anti-IgE kompleksov. Po aplikaciji omalizumaba se delež prostega serumskega IgE (tistega, ki ni vezan na omalizumab) zmanjša za 89 do 99 % (v treh dneh). Znižani delež potem ostaja ves čas zdravljenja. Študije so pokazale, da omalizumab zmanjša intenzivnost reakcije zgodnje in kasne faze astme po izpostavitvi inhalacijskemu alergenu, zmanjša se eozinofilija v sputumu in v bronhialni sluznici. Zmanjšano je izražanje (down regulation) Fc γ Ris na bazofilcih, mastocitih in dentritičnih celicah. Zaradi zmanjšane izražanja receptorja na bazofilcih in mastocitih je vezava IgE na receptor in posledično sproščanje vnetnih mediatorjev manjše. Zmanjšano izražanje receptorja na dentritičnih celicah lahko zmanjša intenzivnost antigen predstavitvene vloge. Zdravilo smo uvedli okoli 100 bolnikom. Cilj zdravljenja je zmanjšanje frekvence poslabšanja bolezni in posledično izboljšanje kvalitete življenja ter znižanje ali ukinitvev odmerjanja sistemskega glukokortikoida v bazični shemi zdravljenja. Ključni biomarker je koncentracija IgE zaradi določanja odmerka zdravila. Zdravilo apliciramo ko je koncentracija celok IgE med 30 in 1500 IU/ml. Običajno je prisotna nekaj periferne eozinofilije. Če bolniku opravimo inducirani izpljunek, običajno najdemo eozinofilijo tudi v dihalnih poteh.

Drug fenotip bolezni je eozinofilna, nealergijska astma.

Hudo eozinofilno astmo označuje ojačano eozinofilno vnetje v dihalnih poteh, pogosta poslabšanja in posledični predpis sistemskega glukokortikoida, bolnike pogosto (ne pa vedno) spremlja nosna polipoza in intoleranca za Aspirin in nesteroidne antirevmatike. Ta fenotip bolezni ima običajno pričetek v odraslem življenjskem obdobju. Biološka terapija izbora za ta fenotip bolezni je Anti IL-5 (anti interleukin 5). V času pisanja prispevka je na tržišču na voljo je mepolizumab. Zdravljenje smo v Sloveniji uveli v marcu 2017. Poleg kliničnih karakteristik z vsaj enim predpisom sistemskega glukokortikoida v letu, upoštevamo še stopnjo periferne eozinofilije, ki mora zadostiti vsaj 300 celic na mikroliter.

Mepolizumab anti –interleukin (IL 5) je monoklonsko protitelo, ki je indicirano za bolnike s težko obliko eozinofilne astme, po priporočilih stroke se ga lahko doda v 5 koraku GINA priporočil za zdravljenje bolezni. Rezultati študij so pokazali statistično pomemben upad frekvence poslabšanj bolezni in odvisnosti od glukokortikoidov med skupinama bolnikov z mepolizumabom in placebom. Raziskava MENSA je pokazala statistično pomemben upad frekvence poslabšanj bolezni, ne glede na intenziteto bazičnega zdravljenja. Ob tem ni zanemarljivo da je bil najmočnejši padec v frekvenci poslabšanj bolezni ravno v skupini, ki je imela najbolj intenzivno bazično zdravljenje astme (do 65% upad frekvence poslabšanj astme)-torej najbolj simptomatske skupine. Raziskava MUSCA, ki je nedavno

preučevala vpliv mepolizumaba na kvaliteto življenja (SGRQ vprašalnik-St George Respiratory Questionnaire) je potrdila izboljšanje kvalitete življenja napram skupini s placebom v 12 tednu. Upošteva izzide vprašalnika ACQ-5 (Asthma control questionnaire), ki je zasnovan drugače pa se je izboljšanje kvalitete življenja merilo že v 4 tednu. Tudi izboljšanje pljučne funkcije je bilo, merjene preko prebronhodilatatorne vrednosti FEV1, merljivo že 4 teden po aplikaciji zdravila. Eozinofilija v periferni krvi je enostavno merljiv biomarker, kaže tudi da je stopnja periferne eozinofilije neodvisen napovednik za zmanjšanje frekvence poslabšanja bolezni po uvedbi mepolizumaba. Na Kliniki Golnik smo od začetka marca 2017 mepolizumab uvedli pri 33 bolnikih s hudo eozinofilno, nealergijsko astmo. Od tega je bilo 7 moških. 31 bolnikov smo do časa pisanja prispevka spremljali 4 tedne, 12 bolnikov pa spremljamo že 4 mesece od uvedbe. Pri obeh skupinah pacientov po uvedbi zdravila ni prišlo do statistično pomembnega izboljšanja v pljučni funkciji merjeni s FEV1 ($p=0,29$ pri kontroli po 4 tednih oz $p=0,844$ pri kontroli po 4 mesecih), kar smo pričakovali. Zdravilo smo uvajali v stabilni fazi bolezni ter pri bolnikih z dolgotrajnim potekom bolezni, pri katerih je že prisotna določena stopnja remodelacije v dihalnih poteh. Statistično pomembo je upadla tudi potreba po zdravljenju z oralnimi glukokortikoidi po 4 tednih spremljanja ($p=0,093$) ob ustrezni inhalacijski terapiji. Pri skupini, ki smo jo spremljali 4 mesece, je viden trend ukinjanja zdravljenja z oralnimi glukokortikoidi. Kvaliteto življenja smo merili z ACT vprašalnikom (Asthma Control Test). Statistično pomembno izboljšanje smo ugotavljali že 4 tedne po uvedbi mepolizumaba ($p=0,008$). Beležili smo statistično pomemben upad absolutne vrednosti eozinofilcev v periferni krvi po 4 tednih spremljanja ($p<0,001$), kar se sklada s podatki iz do sedaj objavljenih študij. Bolniki z neurejeno boleznijo kljub zdravljenju imajo izraženo eozinofilijo v dihalnih poteh/induciranem izpljunku. Izživ zdravljenju nedvomno predstavlja tudi vedenje, da obstaja lokalno nastajanje eozinofilnega vnetja v pljučih samih, ki ga prožijo interleukini, vključno z IL-5. V skupini anti IL-5 je še reslizumab, ki se ga odmerja intravenozno 3 mg/kg telesne teže in je že sprejet za zdravljenje hude astme. Benralizumab, ki je še v fazi študij, se veže na receptor za IL-5 ter ima na eozinofilce citotoksičen učinek. Umestitev teh zdravil v sheme zdravljenja težke eozinofilne nealergijske astme je še v teku.

Tretji fenotip je astma s prevladujočim nevtrofilnim vnetjem. Ta ni tako jasno opredeljena kot fenotipi v področju Th2 vnetja. Pomeni odsotnost eozinofilije, po podatkih iz literature naj bi bolniki imeli pri tem fenotipu 40-60% eozinofilcev v induciranem izpljunku. Pri interpretaciji izvidov je potrebno paziti, da je diagnoza astme sploh prava, iskati okužbo in se zavedati da je odsotnost eozinofilije lahko posledica prejetja sistemskega glukokortikoida. Pomembno je iskati: vplive okolja (kajenje, delovno okolje), okužbe tudi zg dihal. V tej skupini imajo v nekaterih primerih mesto makrolidi. Seveda pa se fenotipi astme v resnici in vsakdanji klinični praksi lahko prekrivajo, oziroma imajo bolniki klinične in imunološke karakteristike, ki teoretično dovoljujejo aplikacijo anti IL-5 ali anti IgE. Takih je približno ena tretjina bolnikov. Klinik/multidisciplinarni tim se mora torej odločiti, katero od zdravil je za bolnikov podtip astme primerno. Pri neuspehu zdravljenja z biološkimi zdravili je ponovno ključno preverjanje diagnoze, morebitne okužbe dihalnih poti, stopnje periferne eozinofilije in eozinofilije na nivoju dihalnih poti. Nemalokrat kliniki potrebujemo imunologe. Temu sledi odločitev o prekinitvi/zamenjavi biološke terapije. Glede na nova zdravila te skupine, ki še prihajajo, to ni najlažja naloga. Uvajanje in presoja o uspešnosti bioloških zdravil naj se zato odvija v ustanovah, kjer je tem kriterijem zadoščeno, bolnik pa se dalje vodi v »mreži« astme v slovenskem prostoru.

Literatura:

- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene On, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
- Albers FC, Mullerova H, Gunsoy NB et al. Biologic treatment eligibility for real world patients with severe asthma: The IDEAL study. *Journal of asthma* 2017. DOI:10.1080/02770903.2017.1322611
- Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 390–400.
- Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4: 549–56.
- Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult to Treat Asthma in Adults. *NEJM* 2017;337:965-76.
- Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016;2016:137:75-86.
- Parameswaran N, Pizzichini MM, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone dependent asthma with sputum eosinophilia. *NEJM* 2009;360_985-93.
- Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;345:2689-95.
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.

New ways of targeted treatment in allergic diseases

Bernhard F. Gibbs, BSc(hons), PhD, Habil., *University of Oldenburg*

Introduction

Basophils and mast cells have long been recognized as the most important effector cells in allergic diseases since they are the prime sources of histamine and other inflammatory mediators which are responsible for the symptoms of allergic inflammation. These mediators are released by mast cells and basophils by cross-linking allergen-specific IgE bound to high-affinity IgE receptors on the cell surface. Mast cells are more numerous than basophils and can rapidly degranulate and release histamine and eicosanoids within tissue locations affected by allergies. In contrast, basophils perform important immunomodulatory roles in initiating and perpetuating underlying Th2-type allergic immunity due to their capacity to release IL-4 and IL-13, as well as driving late-phase allergic reactions (reviewed in 1). However, more recent studies are coming to light indicating a role for basophils in acute allergic reactions too, particularly following severe reactions to food or insect venoms, by rapidly migrating out of the circulation upon allergen exposure (2). Given these roles, and the continuous rise in allergic diseases, especially to foods (3), there is a clear unmet need to abrogate the activities of mast cells and basophils. However, most of the current anti-allergic drugs have unwanted side effects and thus new therapies need to be designed, ideally which can specifically target these effector cells.

The problem of mast cell and basophil heterogeneity

An often overlooked phenomenon of mast cells and basophils is that they display marked functional and pharmacological heterogeneity, which has stifled the discovery and production of more effective anti-allergic drugs. Future developments of drugs which can selectively block the pro-inflammatory actions of mast cells and basophils must therefore consider potential pharmacological heterogeneity between these cell types, which differ not only between species but, especially for mast cells, also between different subpopulations of these cells in different tissues. For example, the “mast cell stabilizing agent”, cromoglycate (and other chromone analogues such as nedocromil), almost completely abolish IgE-dependent degranulation from rat peritoneal mast cells but have no effect on their mouse counterparts (4). In humans these drugs affect mucosal mast cells (of the MC_T class) but not MC_{TC} mast cells found in the skin or located close to bronchial smooth muscle in the lung or basophils (4).

Anti-allergic strategies

Targeting IgE/Th2 immunity

Since the production of allergen-specific IgE is essential for mast cells and basophils to react during allergic reactions strategies have been developed to reduce circulating IgE levels either by use of monoclonal antibodies against IgE itself (but without being able to crosslink cell-bound IgEs) or through allergen immunotherapy, which leads to immunological tolerance and a reduction in pro-allergic Th2-type immunity and IgE synthesis. The former approach, using the monoclonal anti-IgE antibody omalizumab, has now been successfully employed for over a decade for serious cases of allergic asthma and is now increasingly being used for other allergic diseases and urticaria (5). However, due to high cost its widespread use is restricted as for many other potentially beneficial monoclonal approaches in allergy that, for example, target individual mediators (e.g. combinational neutralization of IL-4 and IL-13). Allergen immunotherapy is not a new concept and, in the wrong settings, it can lead to severe allergic reactions and anaphylaxis. However, as our understanding of the immune system has grown, allergic individuals have been successfully desensitized to many different types of allergen which involves the generation and activation of regulatory T cells which suppress pro-allergic Th2-type immunity and IgE production. There is some evidence to suggest that desensitization approaches can, in some cases, result in rapid anergy of basophils (6). This could potentially protect an individual from severe allergic reactions before true desensitization takes place (usually requiring many months). Although the inhibitory mechanisms involved have yet to be elucidated so that this phenomena can be more widely employed during allergen immunotherapy.

New Pharmacological approaches

A number of classical anti-allergic drugs, such as beta-2-agonists, methylxanthines (e.g. theophylline), chromones (see above) and immunosuppressants (e.g. calcineurin inhibitors and, for basophils, glucocorticoids) can reduce mediator production and release from mast cells and basophils. However, their effectiveness is often limited either because of heterogeneity (e.g. chromones, glucocorticoids) or because of side effects (beta-2-agonists, methylxanthines and calcineurin inhibitors). New pharmacotherapeutic options (e.g. analogues of curcumin and other signal transduction inhibitors)

have recently been studied but most of these either have low bioavailability (e.g. curcumin) or side-effects (in the case of signal transduction inhibitors). As a result, better delivery systems may improve some of these issues and more recent advances in nanotechnology, at least *in vitro*, enables us to target allergic effector cells specifically and thereby introduce a drug or toxin directly to the mast cells or basophils without affecting other cell types. We recently demonstrated a proof-of-principle study to show that CD203c can be used as a specific marker for basophils in conjunction with gold nanoparticles and our ongoing studies show that we can use these nanoparticles as carriers of potent signal transduction inhibitors to abolish their pro-allergic activities (7).

Conclusion

Although a crucial role for mast cells and basophils in allergic diseases has long been recognized, pharmacological approaches for inhibiting their function are still relatively underdeveloped, especially in terms of eliminating allergic symptoms without side effects. A better understanding of allergen immunotherapies, monoclonal antibody therapies and the emergence of nanotechnology to specifically target these cells with effective inhibitors is expected to substantially improve anti-allergic therapy.

References

1. Falcone FH, Knol EF, Gibbs BF. The role of basophils in the pathogenesis of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(7):939-47.
2. Korosec P, Turner PJ, Silar M, Kopac P, Kosnik M, Gibbs BF, Shamji MH, Custovic A, Rijavec M. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017, 140(3):750-758.
3. Kattan J. The Prevalence and Natural History of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016, 16(7):47.
4. Pearce FL, Al-Laith M, Bosman L, Brostoff J, Cunliffe TM, Flint KC, et al. Effects of sodium cromoglycate and nedocromil sodium on histamine secretion from mast cells from various locations. *Drugs*. 1989;37 Suppl 1:37-43; discussion 69-77.
5. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013 ;368(10):924-35.
6. Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, Pons L, Kulis M, Woo CS, Kamalakannan M, Vickery BP, Scurlock AM, Wesley Burks A, Shreffler WG. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2012, 42(8):1197-205.
7. Gibbs BF, Yasinska IM, Calzolari L, Gilliland D, Sumbayev VV. Highly specific targeting of human leukocytes using gold nanoparticle-based biologically active conjugates. *J Biomed Nanotechnol*. 2014,10(7):1259-66.

Omalizumab za zdravljenje idiopatske anafilaksije – prikaz primerov

Mitja Košnik, Petra Kolar, Špela Kokelj

Uvod

Idiopatska anafilaksija (IA) je anafilaksija, pri kateri z vsemi diagnostičnimi postopki, ki so nam na voljo, ne moremo ugotoviti vzročnega dejavnika. Ocenjeno je, da je med bolniki z anafilaksijo incidenca IA okoli 10% (1). Diagnozo idiopatske anafilaksije postavimo z izločitvijo vseh vzrokov, ki lahko povzročijo anafilaksijo, kot so alergija za hrano, zdravila, pike žuželk, anafilaksijo izzvano s telesno aktivnostjo. Izključiti moramo tudi bolezni, ki posnemajo anafilaksijo: Nekateri bolniki s feokromocitomom, karcinoidnim sindromom in nevroendokrinimi tumorji imajo lahko klinično sliko, ki spominja na anafilaksijo. Anafilaksijo lahko povzroči ruptura hidatidne ciste. Simptome, podobne anafilaksiji lahko povzročijo tudi nekatere psihiatrične motnje, kot sta panični napad in Münchausenov sindrom (2).

Pri diferencialni diagnozi moramo upoštevati tudi motnje, povezane z aktivacijo mastocitov, ki se lahko kažejo z anafilaksijo: mastocitozo ter sindrom aktivacije mastocitov.

Trenutne smernice svetujejo, da se pacienta, ki ima kljub rednemu prejetju antihistaminika več kot 6 epizod anafilaksije na leto, zdravi profilaktično s sistemskim glukokortikoidom.

Omalizumab je monoklonsko protitelo, ki se veže na IgE in tako zmanjša reaktivnost mastocitov. Zato je možno, da omalizumab lahko prepreči epizode anafilaktične reakcije.

Rezultati

Predstavljamo tri ženske (stare 56, 48 in 28 let) s ponavljajočimi se spontanimi epizodami anafilaksije (4-10 v letu 2015) – reakcije so bile potrjene z dvigom triptaze med reakcijo. Večkrat so bile zdravljene z adrenalinom na urgenci. Dve pacientki sta imeli hipotenzijo, tretja je imela bronhospazem. Diagnostični testi niso pokazali pomembne alergije (ena je bila senzibilizirana na Aspergillus, druga na alfa-Gal). Dve pacientki sta poleg anafilaksije imeli tudi kronično urtikarijo. Zaradi ponavljajočih se in težkih epizod je bilo pri pacientkah uveden zdravljenje z omalizumabom 300 mg na mesec. Od takrat pacientke že več kot leto dni niso imele ponovne anafilaktične reakcije.

Razprava

V literaturi smo našli opis nekaj bolnikov, ki so bili uspešno zdravljeni z omalizumabom (3-5). Po ukinitvi omalizumaba se anafilaksija povrne.

Zaključek

Vse tri pacientke so v remisiji od uvedbe terapije z omalizumabom. Omalizumab se je izkazal za učinkovito zdravilo za preprečevanje ponavljajočih se epizod idiopatske anafilaksije.

Literatura

1. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (2): 461-7.
2. Fenny N, Grammer LC. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35 (2): 349-62.
3. Lee J. Successful prevention of recurrent anaphylactic events with anti-immunoglobulin E therapy. *Asia Pac Allergy.* 2014; 4 (2): 126-8.
4. Demirtürk M, Gelincik A, Colakoğlu B, et al. Promising option in the prevention of idiopathic anaphylaxis: Omalizumab. *J Dermatol.* 2012; 39 (6): 552-4.
5. Özdemir Ö, Bozkurt HB, Elmas B. Omalizumab's role in the treatment of steroid dependent malignant idiopathic anaphylaxis. *Turk Pediatri Ars* 2017 1;52:105-107.

Alergija

- MAT-Mastocyte Activation Test (**Silvia Bulfone-Paus**)
- Can we predict the severity of allergic reaction (**Peter Korošec**)
- Mastocitoza pri bolnikih alergičnih za strup žuželk (**Mihaela Zidarn**)
- Novosti v klasifikaciji preobčutljivosti za zdravila (**Peter Kopač**)

The mast cell activation test (MAT)

Silvia Bulfone-Paus, *Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences & Manchester Collaborative Centre for Inflammation Research (MCCIR), School of Biological Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, UK*

Mast cells (MCs) are powerful effector cells that play an important role in allergies, autoimmunity, inflammation and protective antibacterial and antiparasitic immune responses. Widely distributed throughout the body with a particular prevalence at sites in contact with the environment, such as skin, gut and airways, activated MCs release a high number of preformed and newly synthesized mediators. These include cytokines, chemokines, histamine, serglycin proteoglycans and several mast cell-specific proteases. This plethora of molecules enables MCs to control both homeostasis in tissues as well as the initiation and maintenance of appropriate, selective, and effective immune responses.^{1, 2}

Food allergy is the commonest cause of life-threatening allergic reactions. Over-diagnosis is common, resulting in unnecessary dietary exclusion which impairs nutrition and quality of life.³

The gold standard for diagnosis is the double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC), where increasing doses of allergen are given under medical supervision. However, this is time-consuming and can induce anaphylaxis. In practice, immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy is usually diagnosed by sensitisation, namely by the presence of allergen-specific IgE either in the skin or blood. Unfortunately, sensitisation frequently does not correlate with clinical reactivity thus contributing to over-diagnosis.⁴ More reliable tests are therefore an important goal.

Together with basophils MCs are the major effector cells involved in allergic reactions. Both cell types are capable of rapid degranulation through an FcεRI receptor mediated mechanism. Due to their presence in the blood, the basophil activation test (BAT) has recently emerged as an accurate diagnostic test for food allergy. However this test is technically challenging and requires fresh blood from patients, and in some studies basophils fail to react adequately.⁵

Therefore we have developed a mast cell activation test (MAT). Human MCs were generated from CD117⁺ blood progenitors of healthy donors. After 8-10 weeks of maturation, MCs were sensitized with patient sera and subsequently exposed to increasing doses of allergens. MAT was assessed by measuring up-regulation of cell surface CD63 using flow cytometry. CD63 expression was found to strongly correlate to sera specific IgE concentrations. It also correlated with levels of β-hexosaminidase and PGD2 in the supernatants. We have performed the MAT on sera from a large series of peanut-allergic individuals who have undergone detailed clinical and diagnostic characterisation including DBPCFC, specific IgE testing and BAT. Direct comparison between MAT and BAT showed that MCs were highly reactive even to low allergen doses.

Therefore, we have convincing data demonstrating that the MAT is a robust and reproducible test to be used in allergy diagnosis.

¹Bulfone-Paus & Bahri. *Front Immunol.* 2015;6:394.

²Bulfone-Paus et al. *Trends Immunol.* 2017;38:657-667.

³Turner & Boyle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:285-93.

⁴Osborne et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:668-76.

⁵Santos et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:645-52.

Can we predict the severity of allergic reaction?

Peter Korošec, univ. dipl. biol., *University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Golnik, Slovenia*

Specific IgE

Since the discovery that IgE antibodies can transfer allergen response, antigen-specific IgE have been regarded as a key factor for the development of allergy, and the measurement of specific IgE levels play a main role in confirming the trigger and immunologic specificity in patients with allergic diseases. IgE is the isotype found at by far the lowest concentrations in the circulation (50-200 ng/mL total circulating IgE in healthy subjects vs approximately 10 mg/mL for IgG)¹ and can be found at higher levels in patients with the allergic diseases. Clearly, however, IgE levels alone do not explain a subject's susceptibility to severe allergic reactions. Some patients can experience near-fatal anaphylaxis despite having low or undetectable levels of circulating allergen-specific IgE (1). Conversely, allergen specific IgE can be detected in the plasma of many subjects who do not have clinical symptoms when exposed to that allergen. This is particularly true for Hymenoptera venom, with the vast majority (approximately 80%) of patients with IgE antibodies specific for Hymenoptera venoms having no history of systemic reactions to such venoms (2), and for peanut allergy in which the prevalence of clinical peanut allergy among sensitized subjects is 20% (3). We have recently showed, that also the levels sIgE to major recombinant venom allergens have no correlation with the severity of sting reaction (4). Therefore, the presence of allergen-specific IgE antibodies does not indicate that the person will necessarily exhibit severe (or any) clinical activity to the recognized allergen.

Mast cell and basophils

On exposure to allergen, cross-linking of FcεRI-bound IgE induces activation of mast cells and basophils and the immediate release of preformed mediators, such as histamine and various proteases, as well as de novo synthesis of many inflammatory mediators, such as leukotrienes, prostaglandins, and cytokines. Although the mast cell is considered the major effector cell of allergic reactions, more recent studies indicate a specific and potentially important role for basophils and their migration which occurs rapidly upon *in vivo* allergen challenge (5).

A role of mast cells in the reaction severity comes from the observation that patients with mastocytosis, a disease characterized by the presence of high numbers of mast cells in various organs, have a high occurrence of anaphylaxis (6). Furthermore, in children with mastocytosis, increased serum tryptase levels, which are used as an indicator of mast cell burden, are a risk factor for anaphylaxis and for the severity of anaphylactic episodes. However, the serum tryptase (which is produced only by mast cells) is within normal limits in up to 30% to 50% of patients (depending on the trigger, 30% sting and medication, 50% food) during the acute phase of anaphylactic episode, and also in those with the most severe reactions (7). Thus, we can speculate that in considerable number of patients, the pathophysiology of anaphylactic episode may primarily involve basophil activation and degranulation. In last decade, the basophil activation test (BAT) has emerged as a new test in diagnosis and monitoring of allergic disease (8). Recent studies indicated that distinct elevated parameters of the BAT reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut and of systemic side effects during venom immunotherapy (9,10); although this observations suggest that in the most severe reactors basophils are hyperresponsive, this has not yet been substantiated. Therefore, a substantially broader assessment is required to validate and replicate these findings.

Can genetic diversity influencing the severity of allergic reaction?

Genetic modifiers can influence the severity of allergic reaction, as demonstrated in differences observed between the 129/Sv and C57BL/6 strains of mice (11). 129/Sv mice demonstrated higher levels of plasma histamine than did C57BL/6 mice after allergic reaction induced by anti-IgE. Although higher numbers of mast cells and serum IgE levels in the 129/Sv mice could potentially explain these differences, the authors also demonstrated that bone marrow-derived cultured mast cells from 129/Sv mice degranulated more robustly than those from C57BL/6, while synthesizing similar quantities of cytokines. However, the specific genetic modifiers or cell-intrinsic factors responsible for significant differences in the extent and kinetics of the degranulation remains unknown (12).

A handful of genetic polymorphisms have been described that might influence the severity of allergic reactions. Genetic polymorphisms in the genes encoding IL-4 receptor α, IL-10, and IL-13 have been linked to the development of anaphylaxis to drugs and latex (13), but very probably those polymorphisms more influence IgE sensitization than effector mechanisms during anaphylaxis. Polymorphisms affecting metabolism of PAF might also influence the severity of reaction

as PAF-AH activity levels inversely correlated with the severity of anaphylaxis (14). However, a loss-of-function mutation in PAF-AH, V279F, has been linked only to asthma, but not to anaphylaxis. Subjects with variants in angiotensinogen (ie, the MM genotype associated with decreased levels of angiotensinogen) were reported to have increased rates of Hymenoptera venom allergy and more severe reactions during venom immunotherapy (15). Similarly, among patients with tree nut and peanut allergies, lower serum angiotensin-converting enzyme levels were associated with more severe pharyngeal edema, presumably through decreased bradykinin metabolism (16). A few mutations have been described that might influence the development and severity of allergic reaction. An activating mutation in c-KIT D816V promotes mast cell proliferation in patients with clonal mast cell disorders, including mastocytosis (17). D816V mutation is also found in some patients with recurrent anaphylaxis, who do not have increased mast cell numbers on pathology and therefore do not meet the criteria for mastocytosis (18). Interestingly, in autosomal dominant hyper-IgE syndrome, patients have increased levels of total and allergen-specific IgE, but clinically diminished allergic disease (19). These observations further suggest that the level of specific IgEs is not the key severity factor.

References

1. Korošec P, Erzen R, Šilar M, Bajrović 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* [Internet]. 2009 Nov;39(11):1730–7.
2. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* [Internet]. 2013;56(5–6):698–706.
3. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: Prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1–3).
4. Šelb J, Kogovšek R, Šilar M, Košnik M, Korošec P. Improved recombinant Api m1 and Ves v5 based IgE testing to dissect bee and yellow jacket allergy and their correlation with the severity of the sting reaction. *Clin Exp Allergy* 2016 Apr;46(4):621–30.
5. Korošec P, Turner PJ, Šilar M, Kopac P, Kosnik M, Gibbs BF, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors and CCL2 in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Sep;140(3):750–758.
6. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2017. p. 153–64.
7. Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DBK, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2015 Oct 16];120(1 Suppl):S2–24.
8. Hoffmann HJ, Santos AF, 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* [Internet]. 2015;70(11):1393–405.
9. Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 ;135(1):179–86. A
10. 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* [Internet]. 2015;45(10):1579–89.
11. Yamashita Y, Charles N, Furumoto Y, Odom S, Yamashita T, Gilfillan AM, et al. Cutting edge: genetic variation influences Fc epsilonRI-induced mast cell activation and allergic responses. *J Immunol* [Internet]. 2007 Jul 15 [cited 2017 Sep 19];179(2):740–3. A
12. Korošec P, Šilar M, Kopač P, Erzen R, Zidarn M, Košnik M. Distinct Contributory Factors Determine Basophil-Allergen Sensitivity in Grass Pollen Rhinitis and in Anaphylactic Wasp Venom Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 22];171(2):89–101.
13. Guglielmi L, Fontaine C, Gougat C, Avinens O, Eliaou JF, Guglielmi P, et al. IL-10 promoter and IL4-Rα gene SNPs are associated with immediate β-lactam allergy in atopic women. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2006;61(8):921–7.
14. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008 ;358(1):28–35. A15.
15. Niedoszytko M, Ratajska M, Chelmińska M, Makowiecki M, Malek E, Siemińska A, et al. The angiotensinogen AGT p.M235T gene polymorphism may be responsible for the development of severe anaphylactic reactions to insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(2):166–72.
16. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3).
17. Akin C, Arbor A. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:349–55.
18. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with “idiopathic” anaphylaxis. *Blood*. 2007;110(7):2331–3.
19. Siegel AM, Stone KD, Cruse G, Lawrence MG, Olivera A, Jung MY, et al. Diminished allergic disease in patients with STAT3 mutations reveals a role for STAT3 signaling in mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6).

Mastocitoza pri bolnikih alergičnih za strup žuželk

Mihaela Zidarn, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Mastocitoza je heterogena motnja za katero je značilna proliferacija in kopičenje mastocitov v koži, kostnem mozgu in drugih tkivih (bezgavke, vranica, gastrointestinalni trakt). Pri nekaterih matičnih celicah mastocitne linije pride do konstitutivne aktivacije somatsko mutiranega *KIT* receptorja in zaradi tega mastociti preživijo neodvisno od rastnega faktorja - liganda za *KIT*. Večina primerov je povezana s točkovno mutacijo kodona 816 gena za *KIT* receptor, opisane so bile druge redke somatske mutacije pri posameznih primerih.(1)

Klinična s Po WHO kriterijih(2) se mastocitozo deli na:

1. Kožno mastocitozo
2. Sisitemsko mastocitozo:
 - a. Indolentno sisitemsko mastocitozo
 - b. Tlečo sisitemsko mastocitozo
 - c. Sistemsko mastocitozo s pridruženo krvno boleznijo
 - d. Agresivna sistemska mastocitoza
 - e. Mastocitna levkemija
3. Mastocitni sarkom

Diagnostična merila za sistemsko mastocitozo:

1. Glavno merilo: multifokalni agregati mastocitov v kostnem mozgu ali drugem organu (>15 mastocitov na agregat)
2. Pomožna merila:
 - a. >25% mastocitov s patološko vretenasto obliko
 - b. Prisotnost mutacije *KIT* na mestu 816 (v ekstrakutanih organih)
 - c. Mastociti s patološkim izražanjem CD2 in/ali CD23
 - d. Serumska triptaza >20 ng/ml (ne ob pridruženi klonalni hematološki bolezni)

Za diagnozo je potrebno glavno in eno pomožno merilo ali tri pomožna. Če sta pri bolnikih z nepojasnenimi ponavljajočimi se epizodami anafilaksije prisotna dva pomožna merila, se uveljavlja izraz sindrom monoklonske aktivacije mastocitov (angl. monoclonal mast cell activation syndrome MMAS).

Normalna vrednost bazalne triptaze ne izključi možnosti diagnoze mastocitoze.(1)

Klinična slika mastocitoze je zelo heterogena, možni simptomi so:

- Povezani s sproščanjem mediatorjev iz mastocitov: zardevanje, srbež, palpitacije, oslabelelost, hipertenzija, sinkope, težko dihanje, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, driska, glavoboli, potenje, utrujenost, motnje koncentracije, razdražljivost, anksioznost, depresija, artralgijske in mialgijske
- Anafilaksija

Prevalenca anafilaksije v splošni populaciji je od 0,05-2%. Pri odraslih bolnikih z mastocitozo pa med 22-49%.(1) Sistemske reakcije po pikih kožekrilcev se zgodijo pri do 5% odrasle populacije v Evropi. Pri bolnikih z znano mastocitozo so piki kožekrilcev najpogostejši sprožitelj anafilaksije. Alergija za strup kožekrilcev je prisotna pri 5-19% bolnikov z mastocitozo. Bolniki z mastocitozo lahko imajo težje reakcije. 76% bolnikov z alergijo za strup kožekrilcev in sistemsko mastocitozo nima kožne mastocitoze. Bolniki z indolentno sistemsko mastocitozo brez kožnih lezij imajo bistveno pogostejše anafilaksije kot bolniki s pridruženo kožno mastocitozo.

Bonadona in sodelavci so ugotovili, da ima povišano bazalno triptazo 11,6% bolnikov z anamnezo sistemske reakcije po piku kožekrilca.(3) Vrednost bazalne triptaze je korelirala s klinično ocenjeno težo reakcije. Klonalna motnja mastocitov je bila ugotovljena pri 8%. Priporočeno je bilo, da pri vseh bolnikih z anafilaksijo po piku kožekrilca z negativnimi testi alergije iščemo sistemsko mastocitozo ne glede na vrednost bazalne triptaze in/ali kožno prizadetost. Pri odločitvi glede nadaljnje hematološke diagnostike (vključno z punkcijo in biopsijo kostnega mozga) pri bolnikih po anafilaksiji zaradi pika kožekrilca brez kožne mastocitoze, si lahko pomagamo z REMA točkovnim sistemom:

Spol	Moški	+1
	Ženske	-1
Klinični znaki	Odsotnost urtikarije in angioedema	+1
	Urtikarija in angioedem	-1
	Presinkopa in/ali sinkopa	+3
Serumska triptaza	< 15ng/l	-1
	>25ng/l	+2

Diagnostika je smiselna, če je vsota več kot 2. Torej pri vseh bolnikih s hipotenzijo ali izgubo zavesti, ne glede na vrednost bazalne triptaze.

Postavlja se vprašanje vloge c-kit mutacije kot biomarkerja težke sistemske reakcije po piku kožekrilca.(1)

Priporočena diagnostika je povzeta v tabela 3.(4)

Naše izkušnje

V retrospektivni analizi so preverili vrednost triptaze in določili c-kit mutacijo v shranjenem vzorcu periferne krvi pri 641 bolnikih z anamnezo reakcije po pikih kožekrilcev.

Triptaza je bila povišana pri 36 vzorcih. Pri 3 bolnikih z lokalno reakcijo, ostali bolniki so imeli reakcijo 4. stopnje po Mullerjevi lestvici.

c-kit mutacija je bila pozitivna pri 13,7% bolnikov, vsi ti bolniki so imeli reakcijo 3 ali 4. stopnje po Mullerjevi lestvici. Pri 320 bolnikih z negativno c-kit mutacijo je imelo 12,5% lokalno reakcijo, 5% bolnikov reakcijo 1. stopnje po Mullerjevi lestvici, 7% bolnikov reakcijo 2. stopnje po Mullerjevi lestvici 21% bolnikov z reakcijo 3. po Mullerjevi lestvici in 53% bolnikov reakcijo 4. stopnje po Mullerjevi lestvici.

Pri devetih bolnikih z reakcijo 4. stopnje in normalno vrednostjo triptaze ter negativno c-kit mutacijo v periferni krvi je bila opravljena celotna hematološka diagnostika. Pri treh bolnikih je bila potrjena indolentna sistemska mastocitoza. Od tega je bil pri dveh bolnikih pridružen B celični limfom. Pri treh bolnikih sta bila pozitivna 2 minor kriterija. Trije bolniki niso imeli nobenih elementov klonalne motnje mastocitov.

Zdravljenje

Bolniki morajo biti opremljeni z avtoinjektorjem adrenalina.

Imunoterapija s strupom kožekrilcev pri bolnikih z mastocitozo je varna in učinkovita. Nekateri avtorji predlagajo doživljenjsko imunoterapijo.(1)

Literatura

1. Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Jan 29;16(1):5.
2. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016: Updated WHO Classification and Novel Emerging Treatment Concepts. *Blood.* 2016;blood-2016-09-731893.
3. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol.* Elsevier Ltd; 2009;123(3):680–6.
4. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia.* Europe PMC Funders; 2015 Jun;29(6):1223–32.

Table 3
Recommended use of major clinical, biological and molecular parameters/explorations
for the diagnosis and the follow up of adult patients with SM.

Parameters/explorations	Diagnosis	Follow up in patients with stable SM	Follow up in case of (suspected) progression in SM	Follow up in during cytoreductive/ targeted therapy
Clinical parameters				
-Careful dermatological examination (including Darier's sign)	+	+ ^a	+ ^a	+ ^b
- Palpation for hepatomegaly, splenomegaly and/or lymphadenopathy	+	+ ^c	+	+ ^b
- Neuropsychological evaluation	+	+ ^c	+	+
Biological parameters				
- Serum tryptase level	+	+ ^c	+	+ ^d
-CBC and differential	+	+ ^c	+	+
- BM biopsy with KIT (CD117) and tryptase staining by IHC	+	–	+	+
-Cytological examination of BM smears	+	–	+	+
- CD2/CD25 on BM MCs by IHC or flow cytometry	+	–	+	+
- CD30 on BM MCs by IHC or flow cytometry	+	–	+	+
-Serum LDH	+	+ ^c	+	+
- Serum albumin	+	+ ^c	+	+
-Serum calcium	+	+ ^c	+	+
- Total IgE	+			
-Serum alkaline phosphatase	+	+ ^c	+	+
-Liver function tests	+	+ ^c	+	+
-Serum β2-microglobulin	+	+ ^c	+	+
-Urinary histamine metabolites	+	–	–	–
-Urinary PGD2	+	–	–	–
Molecular parameters				
-ASO-qPCR for <i>KIT</i> D816V mutation in PB	+	+ ^c	+	+ ^d
-ASO-qPCR for <i>KIT</i> D816V mutation in BM	+ (see Figure 3)	–	+	+ ^d
- <i>KIT</i> sequencing	+ (see Figure 3)	–	–	–
-Testing for additional genetic lesions (NSG, myeloid gene panels)	+(if ASM/MCL or SM-AHNMD)	–	+	+
Radiographic explorations				
-Computed tomography	+	–	+	+
-Ultrasonography	+	–	+	+
-Osteodensitometry (T Score by DEXA-Scan)	+	+	+	+

ASM: aggressive systemic mastocytosis; ASO-qPCR: allele specific-quantitative PCR; BM: bone marrow; CBC: complete blood count, IHC: immunohistochemistry; MCL: mast cell leukemia; MCs: mast cells; MRD: minimum residual disease; NSG: next generation sequencing; PGD2: prostaglandin D2; SM: systemic mastocytosis; SM-AHNMD: systemic mastocytosis with associated hematological non MC disease.

^a If skin lesions are evolutive

^b Lesions may regress upon treatment

^c At regular intervals

^d Useful to appreciate the efficacy of the treatment and to evaluate the level of MRD

Novosti pri klasifikaciji preobčutljivosti za zdravila

Peter Kopač, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Neželeni stranski učinki zdravil so pogosta težava, ki se pojavi pri 10–20 % hospitaliziranih pacientov in pri 7 % splošne populacije. Pacienti in zdravniki vse neželene učinke pogosto pripisujejo alergiji za zdravila, čeprav je prava preobčutljivost veliko redkejša.

Že leta 1980 sta Rawlins in Thompson razdelila neželene učinke zdravil na skupino A (pričakovani farmakološki neželeni učinki zdravil) in skupino B (nefarmakološki neželeni učinki zdravil) (Tabela 1).

	TIP A	TIP B
Pogostost	85 %	15 %
Mehanizem	Farmakološki učinki zdravila	Ni povezano s farmakološkimi učinki
		Stimulacija preko imunskega sistema
	Interakcije z drugimi zdravili	Preobčutljivost = določena snov povzroča objektivne in ponovljive simptome ter klinične znake samo pri manjšem številu ljudi, pri večini pa ne
	Predoziranje	
	Toksičnost	
Značilnosti	Predvidljivost	Nepredvidljivost
	Odvisnost od odmerka	Neodvisnost od odmerka
	Klinična slika je logična	Klinična slika je nelogična, bizarna

Tabela 1: Razdelitev neželenih reakcij po zdravilih

Za preobčutljivostne reakcije (tip B) je dolga leta veljalo, da so nepredvidljive, neodvisne od odmerka in imajo nelogično klinično sliko. Obstajajo različne klasifikacije preobčutljivostnih reakcij glede na klinično sliko (lažje/težje potekajoče), čas nastanka (takojšnje/kasne reakcije), imunski mehanizem (po Gellu in Coombsu) in vrsto zdravil (NSAR, antiepileptiki, kontrastna sredstva ...) ^{1,2}. Nobena izmed klasifikacij ni optimalna in jo včasih v klinični praksi težko uporabljamo.

Zadnja klasifikacija skuša razdeliti preobčutljivost za zdravila glede na način, kako zdravilo stimulira receptorje imunskega sistema. Razdeli jih v tri skupine: alergijske, psevdoalergijske in koncept p-i ³.

Alergijske reakcije po zdravilih

Gre za tako imenovano »pravo« alergijo za zdravila, ki lahko poteka po štirih mehanizmihi, ki sta jih opisala že Gell in Coombs leta 1960 ter se od takrat ni bistveno spremenila (Tabela 2).

Ker so zdravila v primerjavi s proteinskimi alergeni zelo majhne molekule, kot take ne morejo neposredno stimulirati receptorjev imunskega sistema. Delujejo kot hapteni, potrebna je kovalentna vezava na beljakovino (npr. albumin, transferin, integrin, selektin) v plazmi/koži. Tako nastane nov antigen (zdravilo + beljakovina), ki lahko sproži preobčutljivost. Veže se lahko tako na receptorje celic takojšnje preobčutljivosti (IgE na mastocitih in bazofilcih) kot tudi kasne preobčutljivosti (receptor na antigen predstavitvenih celicah, na limfocitih T). Teoretično lahko vsako zdravilo sproži preobčutljivost po alergijskem mehanizmu, najpogostejši pa so antibiotiki (penicilini, cefalosporini, kinoloni), inhibitorji protonске črpalke, nekateri kemoterapevtiki (cisplatin, karboplatin, oksaliplatin) in nekatera monoklonska protitelesa (rituksimab ...).

Klinična slika alergijskih reakcij po zdravilih je opisana v prispevku »Anamneza preobčutljivosti za penicilin« ⁴, ki je dosegljiv na:

<http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/alergoloska-sekcija-april-2011-aktualne-teme-v-alergologiji-zbornik-sestanka-128.pdf>

Tip		Mehanizem	Primeri reakcij
I	takojšnja preobčutljivost	IgE, mastociti, bazofilci	anafilaksija, urtikarija
II	citotoksična protitelesa	IgG, fagociti, NK-celice (naravne)	hemolitična anemija

			celice ubijalke)	
III	imunski kompleksi		IgG, imunski kompleksi	serumska bolezen, akutni intersticijski nefritis
IV	kasna preobčutljivost	IV a	makrofagi, limfociti	kontaktni dermatitis
		IV b	eozinofilci	makulopapulozni izpuščaj z eozinofilijo
		IV c	citotoksični limfociti T	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
		IV d	nevtrofilci	pustulozne reakcije

Tabela 2: Razdelitev alergijskih reakcij po zdravilih po Gellu in Coombsu

Koncept p-i

Zdravila so sintetizirana zato, da se lahko vežejo na tarčne celične receptorje. Obstaja pa vedno več dokazov *in vitro*, da se določena zdravila lahko neposredno ne-kovalentno vežejo tudi na določene predele receptorjev antigen predstavitevni celic ali receptorja limfocitov T (ti. vezava »off-target«). Zdravila se ne vežejo na glavni del receptorja, zato ne delujejo kot antigen. Vežejo se na stranski del receptorja in ga s tem tako modificirajo, da lahko pride do aktivacije limfocitov T. Na nek način tako sprožajo avtoreaktivnost. Ta koncept mehanizma preobčutljivosti se razvija in raziskuje v zadnjem času, imenuje pa se *koncept p-i (pharmacological interaction concept)*⁵. Glavna razlika s klasično alergijo je torej v tem, da predhodna senzibilizacija ni potrebna, reakcija se lahko pojavi takoj, ob prvem stiku z zdravilom (Tabela 3). Reakcije, ki potekajo po *konceptu p-i*, pa so omejene samo na aktivacijo limfocitov T in gre klinično za kasne reakcije. Ker zdravilo tako modificira lastno HLA na antigen predstavitevni celicah, se sproži neke vrste avtoreaktivnost. Zato imajo reakcije, ki potekajo po tem mehanizmu, imunološke in klinične podobnosti z GVHD (*graft versus host disease*) (Tabela 4). Obstaja vse več dokazov, da določena zdravila sprožajo preobčutljivostne reakcije samo po tem tipu – abakavir, antiepileptiki, alopurinol, sulfametoksazol, lahko tudi penicilini in cefalosporini. Za določena zdravila obstaja genetsko testiranje – če ima pacient določeno HLA, obstaja velika verjetnost, da bo po zdravilu razvil kasno, težje potekajočo reakcijo (abakavir – HLA-B*5701 karbamazepin HLA-B*1502, HLA-A*3101, alopurinol HLA-B*58:01).

	haptent-protein	koncept p-i
Mehanizem	Stimulacija limfocitov B in T	Stimulacija samo limfocitov T
Klinična slika	Takojšnje: anafilaksa/urtikarija	Kasne: SJS/TEN, DRESS
	Kasne: MPE, bulozne reakcije	
	Izvenijo v dneh – tednih	Lahko trajajo več mesecev z zagoni
	Enako zdravilo lahko sproži takojšnjo in kasno reakcijo	Določena zdravila lahko sprožijo samo kasne reakcije
Primeri	Penicilini, cefalosporini	Karbamazepin, abakavir, alopurinol
	Potrebna predhodna senzibilizacija	Senzibilizacija ni potrebna
	Ni povezave s HLA	Pogosto povezava s HLA
	Nepredvidljive	Predvidljive

Tabela 3: Primerjava alergijskega mehanizma preobčutljivosti (haptent-protein) in koncepta p-i

GVHD	Značilnosti težje potekajočih kasnih reakcij po zdravilih
makulopapulozni izpuščaj	makulopapulozni izpuščaj
prizadetost večje površine kože	prizadetost večje površine kože
eritrodermija	bulozne spremembe
bulozne spremembe	prizadetost sluznic
prizadetost sluznic	hepatopatija
prizadetost črevesja	eozinofilija

hepatopatija	povišana telesna temperatura
	edem obraza

Tabela 4: Podobnost klinične slike pri GVHD in težje potekajočih kasnih reakcij po zdravlilih

Psevdoalergijske reakcije po zdravlilih

V uporabi so tudi izrazi, kot so nealergijske reakcije, intoleranca za zdravila itd. ... Izraz psevdoalergija se nam zdi primeren, saj gre za klinično podobno sliko kot pri IgE-posredovani preobčutljivosti, vendar v ozadju ni imunskega mehanizma (specifičnih IgE-protiteles).

To je heterogena skupina reakcij, ki jim je skupno, da gre za neimunsko, neposredno aktivacijo celic prirojenega imunskega sistema.

Po tem tipu lahko potekajo reakcije po NSAR, mišičnih relaksantih, kinolonih, vankomicinu, rentgenskih kontrastnih sredstvih in določenih kemoterapevtikih (paklitaksel, docetaksel). Reakcije so odvisne od doze.

Najbolj poznane in raziskane so psevdoalergijske reakcije po NSAR, ki se lahko kažejo kot poslabšanje astme, poslabšanje kronične urtikarije ali izoliran angioedem. Pojavljajo se pri pacientih, ki imajo določene rizične faktorje: eozinofilno vnetje (astma, nosno polipozo) ali kronično urtikarijo (povečano število vnetnih celic v koži). Poslabšanje osnovne bolezni sprožijo z blokado ciklooksigenaze in prostaglandinov ter zvečano produkcijo levkotrienov.

Veliko zdravil, ki se ne vpletajo v presnovo prostaglandinov, lahko prav tako povzroča akutno urtikarijo ali anafilakso. Pred kratkim so odkrili nov receptor na mastocitu (receptor MRGPRX2), ki omogoča neposredno aktivacijo mastocitov brez IgE-senzibilizacije⁶. Zaenkrat obstajajo samo *in vitro* dokazi, da se lahko določena zdravila (kinoloni, mišični relaksanti) vežejo neposredno na ta receptor in tako sprožajo reakcije po neimunološki poti.

Domneva je, da rentgenska kontrastna sredstva lahko sprožajo aktivacijo bazofilcev zaradi velike molekulske mase, prav tako taksani lahko sprožajo reakcije zaradi neposredne aktivacije mastocitov in komplementa.

Zaključek

Za preobčutljivostne reakcije po zdravlilih (tip B) je dolga leta veljalo, da so nepredvidljive, neodvisne od odmerka in imajo nelogično klinično sliko.

Zadnja dognanja pa so pokazala, da so preobčutljivostne reakcije lahko predvidljive, za določena je že možno genetsko testiranje (koncept p-i) ali pa se pojavljajo pri pacientih s predvidljivimi rizičnimi faktorji (astma, kronična urtikarija ...). Prav tako so odvisne od odmerka, kar vemo iz izkušenj z NSAR in s pridom izkoriščamo pri postopku desenzibilizacije. Klinična slika pa je ob poznavanju mehanizma bolj logična in predvidljiva.

Reference:

1. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int* [Internet] 2015 [cited 2017 Aug 29];24(3):94–105. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40629-015-0052-6>
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2014;69(4):420–437.
3. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet] 2016 [cited 2017 Aug 28];171(3-4):166–179. Available from: <https://www.karger.com/?doi=10.1159/000453265>
4. Medica D. Zbornik sestanka : Aktualne teme v alergologiji. 2011;(april).
5. Pichler WJ. The p-i Concept: Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors. *World Allergy Organ J* [Internet] 2008 [cited 2017 Aug 29];1(6):96–102. Available from: <http://www.waojournal.org/content/1/6/96>
6. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* [Internet] 2015 [cited 2017 Aug 28];519(7542):237–41. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature14022>

Operabilni pljučni rak

- Update on surgical approaches of lung cancer treatment (**Mir Alireza Hoda**)
- Results of surgical treatment in real-world practice (**Marko Bitenc**)
- Selection of patients for surgery (**Katja Mohorčič**)
- Adjuvant systemic therapy: Basic principles and real-world data (**Tanja Čufer**)

IZBOR BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM ZA OPERACIJO

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

Pljučni rak je še vedno vodilni vzrok smrti zaradi raka na svetu in je v večini primerov povezan s kajenjem. Kirurško zdravljenje predstavlja skoraj edino možnost ozdravitve bolnikov z lokalno omejenim rakom pljuč. Delež operiranih bolnikov s pljučnim rakom je majhen in tudi po zadnjih objavljenih podatkih v Sloveniji znaša pod 20%. Pred vsako planirano operacijo je potrebno natančno določiti natančno zamejitev bolezni ter oceniti bolnikovo funkcijsko sposobnost za operacijo.

1. KAJ JE OPERABILNA BOLEZEN PRI PLJUČNEM RAKU?

Operacija je priporočen način zdravljenja pri različnih stadijih nedrobnoceličnega (NSCLC) in tudi drobnoceličnega (SCLC) raka pljuč. Pred katerimkoli radikalnim zdravljenjem raka pljuč je ne glede na tip bolezni poleg ostalih zamejitvenih preiskav nujno opraviti tudi preiskavo **PET CT**, ki lahko pokaže oddaljene ekstrakranialne metastaze in morebitno prizadetost mediastinuma. Glede na evropska priporočila je potrebno opraviti PET CT v roku 4 tednov pred radikalnim zdravljenjem. Vkolikor je prisoten le en oddaljen zasevek na PET CT, se priporoča patohistološka verifikacija.

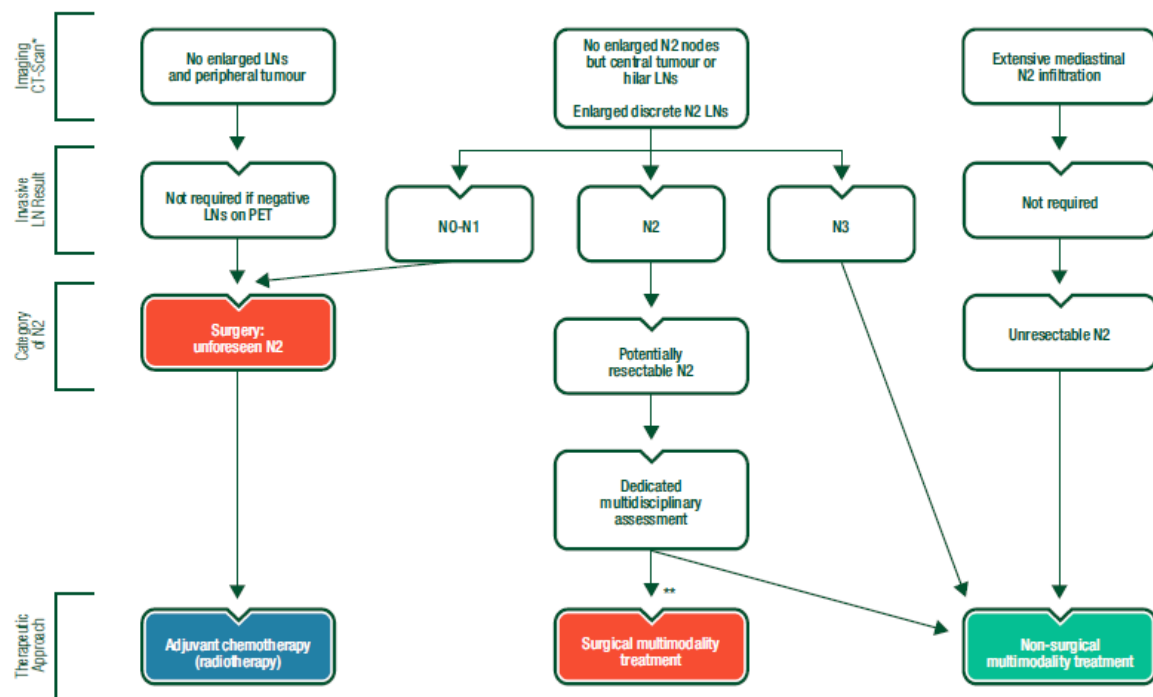
OPERACIJA NEDROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ:

Operacija je priporočen način zdravljenja za bolnike s stadijem **bolezni I in II** (25-30% vseh bolnikov z NSCLC), ter pomembna komponenta v multimodalnem zdravljenju pri nekaterih bolnikih stadija IIIA, ki pa je zelo heterogena skupina. Bolnike s T1-2 pN2 tumorjem lahko delimo v 3 skupine: (1) Bolniki, pri katerih najdemo pN2 bolezen nepričakovano med operacijo kljub predoperativnemu stagingu ali po operaciji (patohistološki izvid). Pri teh bolnikih dokončamo operacijo in nadaljujemo zdravljenje s pooperativno sistemsko terapijo (2) Bolniki, ki so imeli že pred operacijo potrjeno resektabilno N2 bolezen (slikovno, histopatološko). Pri njih se priporoča multimodalno zdravljenje vključno z možnostjo operacije po posvetu na multidisciplinarnem konziliju. (3) Bolniki z obsežno N2 boleznijo (»bulky« ali prizadetost večih mediastinalnih bezgavk): bolnikom se priporoča zdravljenje s konkomitantno kemoradioterapijo. (1,2)

Algoritem zdravljenja bolnikov z lokoregionalno omejeno boleznijo povzet po smernicah ESMO (1) je prikazan na *Sliki 1*.

Bolj kot sam stadij bolezni nas po končanem diagnostičnem postopku zanima tehnična resektabilnost bolezni, saj je operacija možna tudi pri bolnikih z višjimi stadiji bolezni, kot na primer pri bolnikih z oddaljenimi **solitarnimi zasevki** (CŽS, nadledvična žleza, jetra, pljuča) ali bolniki z **multifokalnimi tumorji**.

Slika1: ALGORITEM ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z LOKOREGIONALNO OMEJENIM NSCLC na osnovi slikovnih preiskav, invazivnega staginga bezgavk in ocene multidisciplinarnega tima. (Povzeto po ESMO Guidelines Committee. Early and Locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC))(1)



OPERACIJA DROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ:

Tudi nekateri izbrani bolniki z drobnoceličnim rakom pljuč so kandidati za kirurško zdravljenje. Evropske ESMO smernice priporočajo operacijo bolnikov s stadijem bolezni I in IIA (torej T1-2 N0-1 in M0, takih bolnikov je približno 5% bolnikov) po tem, ko z vsemi potrebnimi slikovnimi in invazivnimi preiskavami izključimo prizadetost mediastinalnih bezgavk. Pri bolnikih s SCLC je operacija del multimodalnega zdravljenja. Po operaciji so ti bolniki tudi kandidati za zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo, adjuvantno radioterapijo v primeru pN1 ali pN2 bolezni ter za preventivno obsevanje glave (PCI).(3) Ameriške smernice so še striktnije glede obsega bolezni in sicer priporočajo operacijo le pri bolnikih brez prizadetosti katerikoli bezgavk, torej pri stadiju I SCLC (T1-2N0M0).(4)

2. OCENA FUNKCIJSKE SPOSOBNOSTI ZA OPERACIJO

Pri bolnikih, kjer slikovna in invazivna diagnostika pokažeta resektabilnost tumorja, opravimo še preiskave za oceno funkcijske sposobnosti za operacijo. S temi preiskavami odkrijemo bolnike z večjim tveganjem za perioperativne zaplete. Bolniki s pljučnim rakom so večinoma starejši od 65 let, dolgoletni kadilci s številnimi komorbidnostmi. Operacija včasih ne obsega samo odstranitve pljuč, pač pa ob večjem obsegu bolezni tudi odstranitev kakšnih priležnih organov (perikard, prsna stena, velike žile...), kar ima lahko velik vpliv na delovanje organov po operaciji. Funkcijska izguba in bolnikova kvaliteta življenja **po posegu** morajo biti zato ocenjeni **pred planiranim posegom**. Bolnikova starost ni absolutna kontraindikacija za operacijo. Oceniti moramo srčnožilno in pljučno funkcijo. Priporočene predoperativne preiskave so: predoperativna pljučna funkcija in izračun predvidene pooperativne pljučne funkcije (ppo), glede na bolnikovo stanje pa še obremenitveno testiranje ter meritev največje porabe kisika med naporom in izotopska perfuzijska scintigrafija pljuč.

Obstajajo različni algoritmi za oceno funkcijske sposobnosti bolnika pred operacijo pljuč. V spodnjem besedilu so povzeti algoritmi evropskih združenj ERS/ESTS (European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgery) in ameriškega združenja ACCP (American College of Chest Physicians). (5,6) (Algoritmi: Slika 2, Slika 3)

Najprej ocenimo bolnikovo funkcijo srca.

OCENA SRČNE FUNKCIJE

Za oceno kardiološkega tveganja za perioperativne zaplete se upoštevajo klinični kazalniki, telesna zmogljivost in vrsta operacije. Poleg kliničnega pregleda, EKG, se pri obravnavi uporablja še obremenitveno testiranje (včasih tudi z izotopi), UZ srca in izjemoma invazivna diagnostika. Dodatna diagnostika za oceno koronarne bolezni običajno ni potrebna, če bolnik zmore napor kot je hoja 2 nadstropji brez ustavljanja. Validiran kalkulator RCRI (Recalibrated Revised Cardiac Risk Index) je

razvit za oceno tveganja pred planirano operacijo pljuč. RCRI index upošteva obseg operacije, prebolelo nedavno srčno ali možgansko kap, srčno popuščanje, zdravljenje z insulinom in vrednosti kreatinina. V primeru nizkega kardiološkega rizika ali če je bolnik ustrezno in optimalno zdravljen, se lahko pristopi k evalvaciji pljučnih parametrov.

OCENA PLJUČNE FUNKCJE

Pljučno funkcijo ocenjujemo, ko je bolnik klinično stabilen in optimalno zdravljen z zdravili.

Pred operacijo morata biti pomerjeni forsirana vitalna kapaciteta v prvi sekundi (FEV1) in difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid (DLco). Obstaja jasna povezava med tema dvema parametroma in rizikom torakotomije, medtem ko je povezava med VATSom in FEV1 ter DLco manj jasna.

1. **KIURŠKI POSEG JE MOŽEN IN BOLNIK SPADA V NIZKO RIZIČNO SKUPINO ZA PERIOPERATIVNE ZAPLETE**, če so vrednosti FEV1 po bronhodilatatorju $> 2,0$ L in $> 80\%$ predvidene norme, DLco $\geq 80\%$ predvidene norme. Taki parametri dovoljujejo tudi pulmektomijo.

- Pri nižjih izmerjenih vrednostih izračunamo ppoFEV1 in ppoDLco s pomočjo predoperativnih vrednosti ter predvidenega števila odstranjenih bronhopulmonalnih segmentov (izračun po formuli *) ter njihovega doprinosa k skupni pljučni funkciji (kar je razvidno iz preiskave perfuzijske scintigrafije pljuč).

- Bolniki s ppo FEV1 in ppo DLco $> 60\%$ predvidene so **NIZKO RIZIČNI** in sposobni za kirurško resekcijo.

- Bolniki s ppo FEV1 ali ppo DLco $< 60\%$ in z obema parametroma $> 30\%$, potrebujejo dodatne funkcijske preiskave. Najprej se priporoča začeti z lažjim obremenitvenim testiranjem kot npr. hoja po stopnicah ali shuttle test. Če bolnik NE zmore prehoditi 22m pri testu hoje po stopnicah ali zmore na shuttle testu manj kot 400m, se priporoča dodatno opraviti kardiopulmonalno testiranje – cikloergometrijo (CPET) z meritvijo maksimalne porabe kisika ($VO_{2\max}$).

- Vkolikor je eden od testov pljučne funkcije ALI ppo FEV1 ALI ppo DLco $\leq 30\%$, se priporoča dodatno opraviti CPET z meritvijo $VO_{2\max}$.

- Vkolikor znaša $VO_{2\max} > 20$ mL kg^{-1} min^{-1} (75% norme), **JE BOLNIK NIZKO RIZIČEN ZA PERIOPERATIVNE ZAPLETE**.

2. **KIRURŠKI POSEG NI MOŽEN IN BOLNIK SPADA V VISOKO RIZIČNO SKUPINO ZA PERIOPERATIVNE ZAPLETE**, če ima bolnik FEV1 < 1 L (50% norme), $VO_{2\max} < 10$ mL kg^{-1} min^{-1} ($< 35\%$ norme), ali z izotopsko perfuzijsko scintigrafijo določen ppo FEV1 $< 30\%$ norme IN ppo DLco $< 30\%$, ter če je zasičenjem hemoglobina s kisikom $< 0,9$ v mirovanju.

3. **KIRURŠKI POSEG JE ALI NI MOŽEN IN BOLNIK SPADA V SREDNJE RIZIČNO SKUPINO ZA PERIOPERATIVNE ZAPLETE**, če je $VO_{2\max}$ med 10–20 mL kg^{-1} min^{-1} ali če je katera od vrednosti ppo FEV1 ALI ppo DLco $< 30\%$. V tem primeru je indicirano določanje predvidene pooperativne vrednosti $VO_{2\max}$ med telesno obremenitvijo. Pri vrednostih > 10 mL kg^{-1} min^{-1} je treba oceniti dovoljen obseg resekcije ali pa se odločiti za drugačen način zdravljenja. (slika 2,3)

BOLNIKI Z EMFIZEMOM

Pri bolnikih z napredovalim emfizemom se zadnje čase uveljavlja kirurško zdravljenje z odstranitvijo dela emfizematskih pljuč z namenom zmanjšanje volumna pljuč (ang. lung volume reduction surgery - LVRS), še posebej pri bolnikih z emfizemom v zgornjih režnjih pljuč. Pri nekaterih skrbno izbranih bolnikih z emfizemom operacija omogoči večjo funkcionalno zmogljivost in manjšo stopnjo dispneje. Sočasna odstranitev emfizematskega dela vodi celo v izboljšanje pljučne funkcije po operacij zaradi izboljšanja mehanike dihanja (elastične podajnosti pljuč).

Obseg operacije, trajanje dobrobiti LVRS-ja in optimalen izbor bolnikov niso natančno definirani.

Smernice ACCP sugerirajo kombinacijo LVRS in resekcije tumorja, če sta tumor in emfizem locirana v zgornjih pljučnih režnjih in če sta bolnikova FEV1 in DLco oba $> 20\%$ predvidene vrednosti.

ZAKLJUČEK

Povprečno 5 letno preživetje bolnikov z rakom pljuč na svetu je kljub hitremu razvoju novih zdravil še vedno le okrog 18% (podatki iz baze SEER). Največ resektabilnih bolezni je odkritih naključno, še preden bolniki razvijejo simptome in znake bolezni. Ocena tveganja za perioperativne zaplete naj bo postavljena v kontekst dejstva, da operacija za bolnika predstavlja skoraj edino možnost potencialne ozdravitve.

*** FORMULA ZA IZRAČUN POOPERATIVNIH PREDVIDENIH VREDNOSTI FEV1 ALI DLCO:**

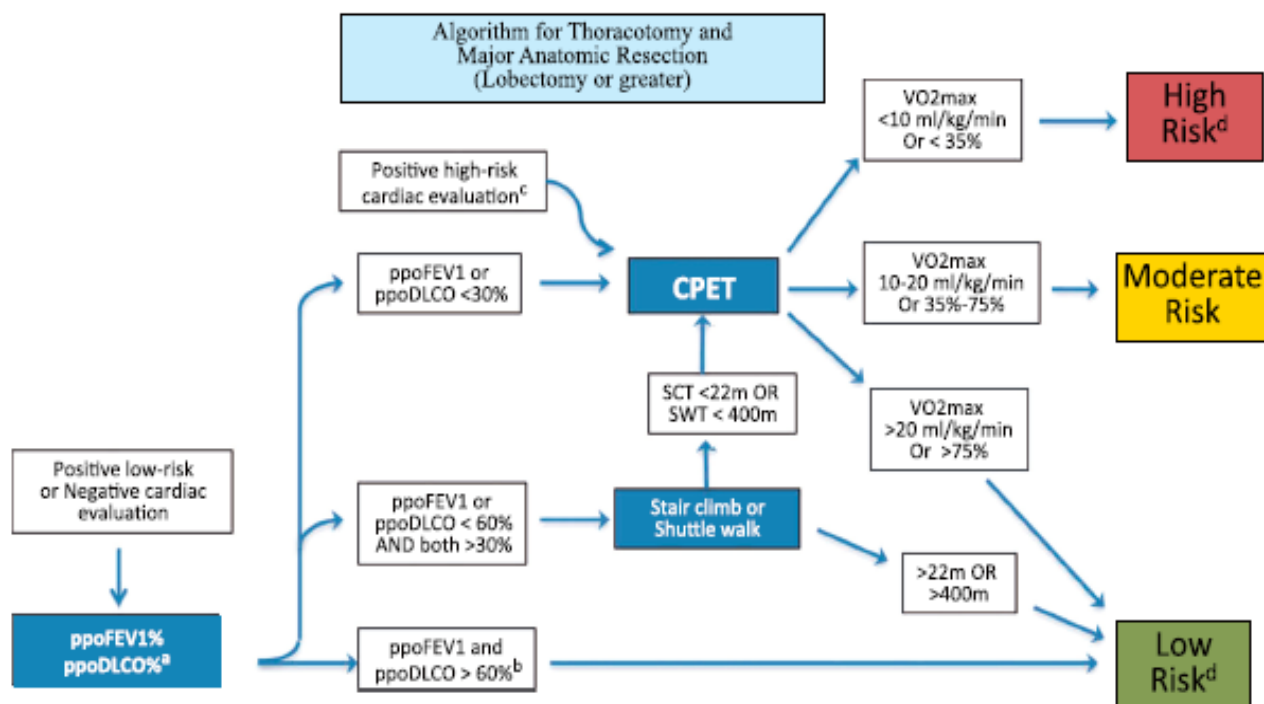
$$ppoFEV1(alIDLco)=FEV1(alIDLco)pred\ operacijo \times (1-y/z)$$

y= število funkcionalnih oz. neobstruiranih segmentov, ki jih nameravamo odstraniti

z= celotno število funkcionalnih segmentov (običajno 19 in sicer 10 na desni strani (3 zgornji, 2 srednja, 5 spodnjih) in 9 na levi strani (5 zgornjih, 4 spodnjih).

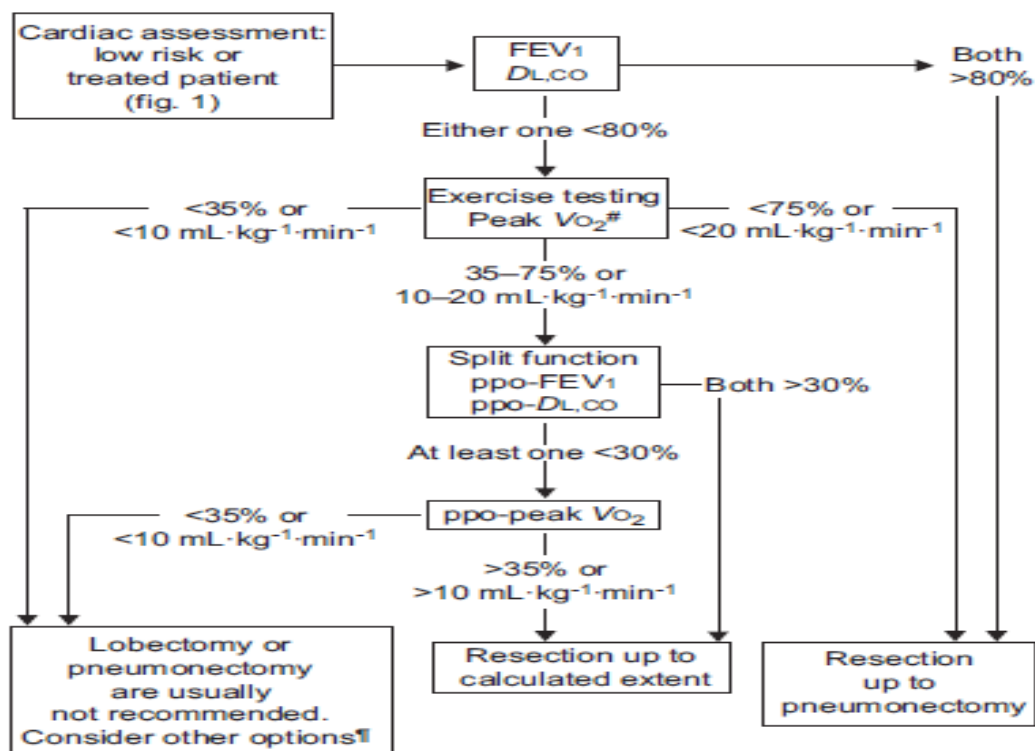
Slika 2: Algoritem za oceno srčne in pljučne rezerve pred planirano resekcijo pljuč.

Povzeto po: Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery; Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (6) FEV1-forsirana vitalna kapaciteta v 1. sekundi, DLco: difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid, Vo2: poraba kisika, ppo: predvidena postoperativna, CPET- cardiopulmonary exercise test, SCT:stair climbing test, SWT: shuttle walk test,



Slika 3. Algoritem za oceno srčne in pljučne rezerve pred planirano resekcijo pljuč..

Povzeto po ERS/E ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy) (5) FEV1-forsirana vitalna kapaciteta v 1. sekundi, DLco: difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid, Vo2: poraba kisika, ppo: predvidena postoperativna



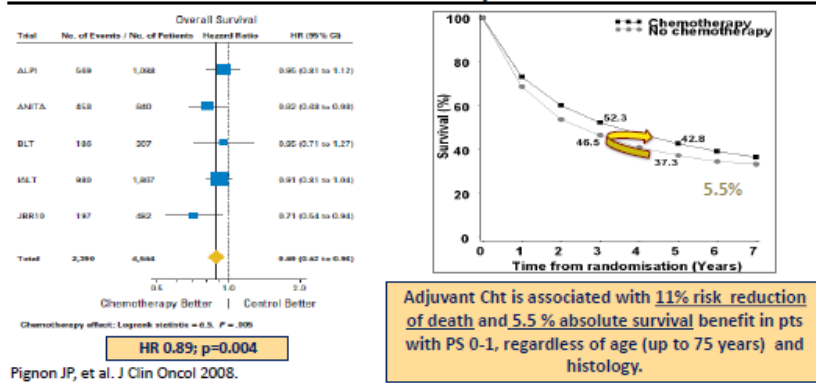
Literatura:

3. P. E. Postmus, K. M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D. A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escrivu, S. Peters, on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_4, 1 July 2017, Pages iv1–iv21.
4. National Comprehensive Cancer Network. Non- Small Cell Lung Cancer Version 8.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed 11.9.2017
5. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99–105.
6. National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer Version 3.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. Accessed 11.9.2017
7. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruysscher D, Goldman L; European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009 Jul;34(1):17–41.
8. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May.

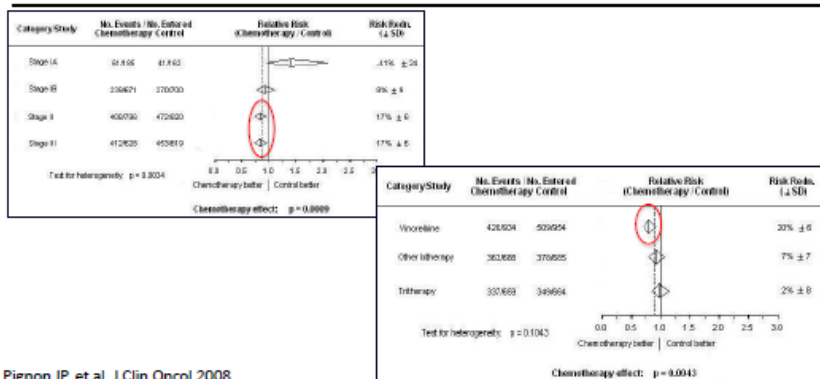
Adjuvant Systemic Therapy: Basic Principles and Real-world Data

Tanja Cufer, dr. med, *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

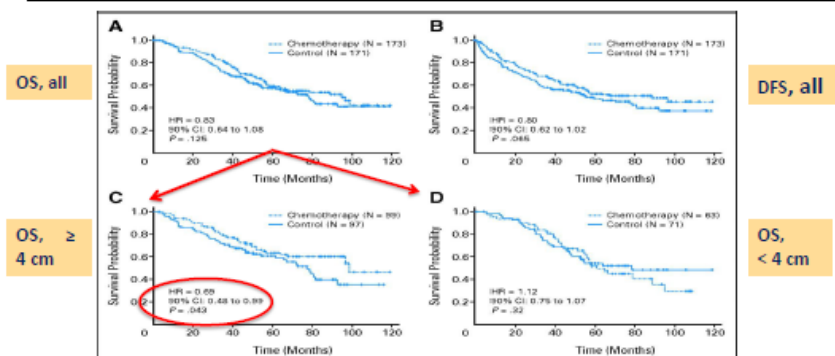
Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) Meta-analysis



LACE: OS by Stage and by Combined Drugs

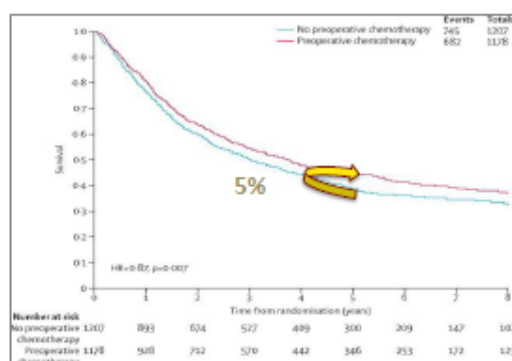


CALGB Trial: Adjuvant Carbo/Paclitaxel in Stage IB (T2, N0) NSCLC



Meta-analysis of Neoadjuvant Chemotherapy in Operable NSCLC (n = 2358)

- 15 RCT, 2385 pts Stage IB-III A
- 13% relative survival benefit with the addition of neoadjuvant chemotherapy (HR = 0.87; 95% CI 0.78 – 0.96; p= 0.007)
- 5% absolute survival improvement at 5 years.



NSCLC Meta-analysis Coll. Group, Lancet 2014.

5-year Survival Rates with Adjuvant or Neo-adjuvant Chemotherapy (Indirect Comparison Meta-analysis)

Stage	5-year survival Reported	Adjuvant Cht Expected (95% CI)	Neo-adjuvant Cht Expected (95% CI)
IA	73	78.4 (76.4-80.3)	78.1 (73.7-81.8)
IB	54	63.2 (59.8-66.4)	62.7 (55.2-69.0)
IIA	48	58.5 (54.6-62.0)	57.9 (49.4-64.9)
IIB	38	50.5 (45.9-54.7)	49.8 (39.7-58.2)
IIIA	25	40.1 (34.5-45.3)	39.3 (27.0-49.4)

- No evidence of difference in overall survival between adjuvant and neo-adjuvant chemotherapy.
- Concerns regarding neo-adjuvant Cht: disease progression, higher postoperative morbidity/mortality.
- Adjuvant Cht remains standard in operable disease !

Adopted from Lim, et al. J Thorac Oncol 2009.

Randomized Trials on “Adding Surgery to Induction Therapy” in Functionally Operable Stage IIIA

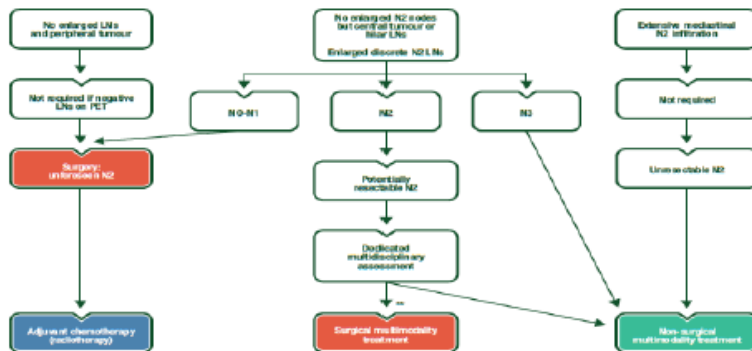
Trial	Treatment	Number of pts	Median Survival Months	5-Yr Survival %
Intergroup ¹	R+C → S* → C	202	23.6	27.2
	R+C → C	194	22.2	20.3
EORTC ²	C → Resp → R	165	17.5	14
	C → Resp → S**	167	16.4	15.7

* 71% R0, 35% Pneumonectomy ; ** 50% R0, 47% Pneumonectomy

- No survival benefit from adding surgery.
- Intergroup trial: Improved local control with surgery, and improved survival in patients opted for lobectomy!

1. Albain KS, et al. Lancet 2009; van Meerbeek JP, et al. J Natl Cancer Inst. 2007.

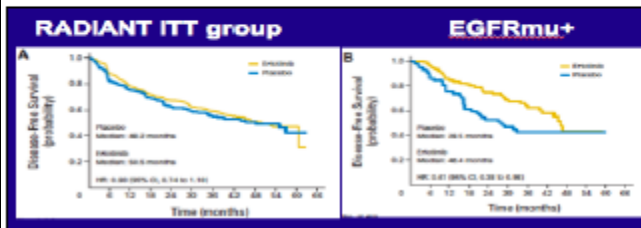
ESMO Guidelines, 2017



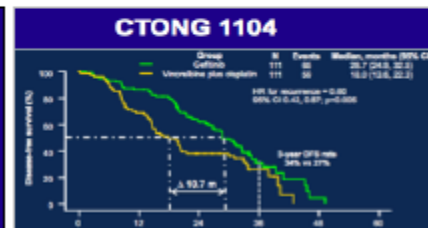
Postmus PE, et al. Ann Oncol 2017.

Any Advances in Systemic Treatment of Operable NSCLC in Past Decade ?

- Targeted therapies not yet introduced into adjuvant therapy (RADIANT Ph3 and CTONG 1104 Ph3 not convincing; flaws in methodology, no OS data)
- Adjuvant trials with immunotherapy are ongoing
- Neoadjuvant trials with IO showed promising results in small studies, major pathological response in 9/21 (43%) of pts (Chaft JE, et al. ASCO 2017, Abstr 8508)



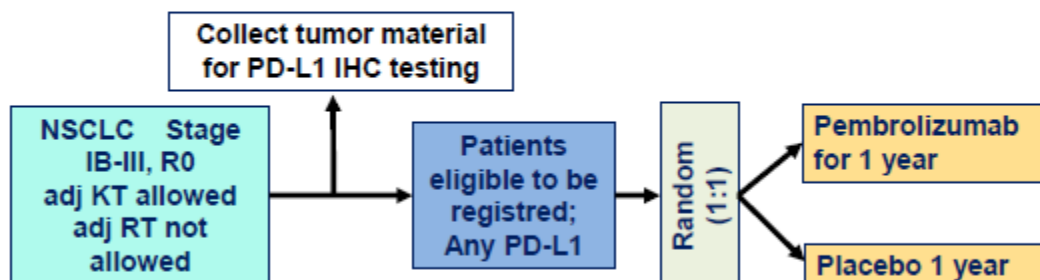
Kelly K, et al. J Clin Oncol 2015.



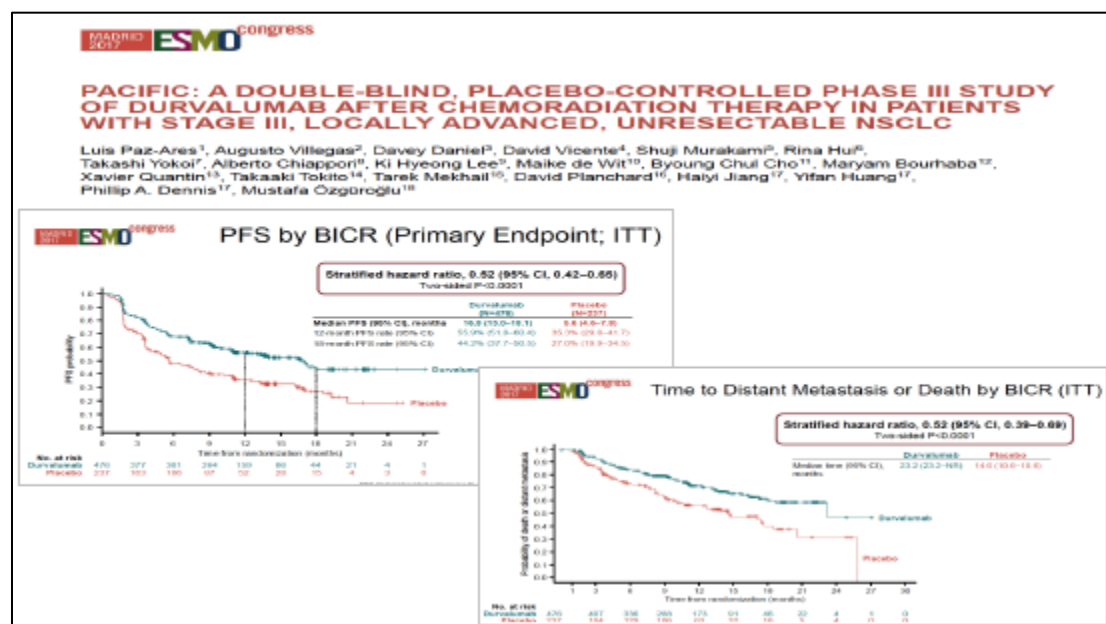
Wu Y-L, et al. ASCO 2017, Abstr 8500.



A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS)



Primary endpoints: DFS in PD-L1 strong positive, DFS in overall population
Secondary endpoints: OS in both sub-groups, LCSS, Toxicity



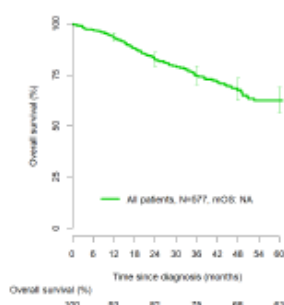
Treatment of Operable NSCLC: Real-world Data

All pts	Stage I	Stage II	Stage IIIA	All
N	334	152	91	577
Age, Median (range)	65 (43-83)	65 (39-82)	63 (41-79)	65 (39-83)
Male	178 (53%)	100 (66%)	66 (73%)	344 (60%)
Female	156 (47%)	52 (34%)	25 (27%)	233 (40%)
Lobectomy	254 (76%)	104 (68%)	57 (63%)	415 (72%)
Bilobectomy/Pneumonectomy	17 (5%)	34 (22%)	31 (34%)	82 (14%)
Segmentectomy	63 (19%)	14 (9%)	3 (3%)	80 (14%)
Neoadj. Cht, Yes	0 (0%)	0 (0%)	13 (14%)	13 (2%)
Neoadj. Cht, No	334 (100%)	152 (100%)	78 (86%)	564 (98%)
Adj. Cht, Yes	34 (10%)	62 (41%)	46 (51%)	142 (25%)
Adj. Cht, No	300 (90%)	90 (59%)	45 (49%)	435 (75%)

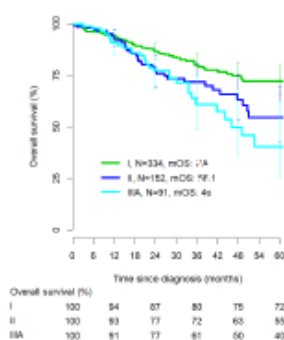
University Clinic Golnik (UCG) Hospital Registry Data 2010-2016; <http://www.klinika-golnik.si>

Survival of Operable NSCLC: Real-world Data

Overall survival



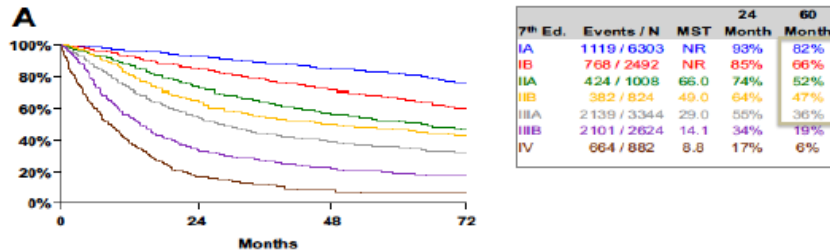
Overall survival by stage



UCG Hospital Registry Data 2010-2016; <http://www.klinika-golnik.si>

NSCLC Survival Rates

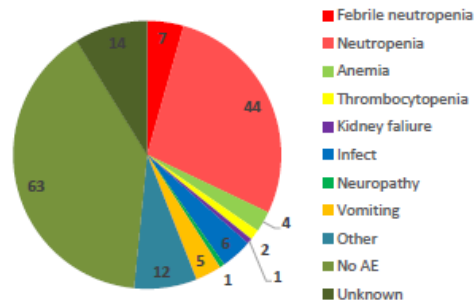
7th TNM , diagnosed 1999-2010



Goldstraw P, et al. J Thorac Oncol 2016.

Adverse Events (Grade 3/4) of Adjuvant Chemotherapy: Real-world Data

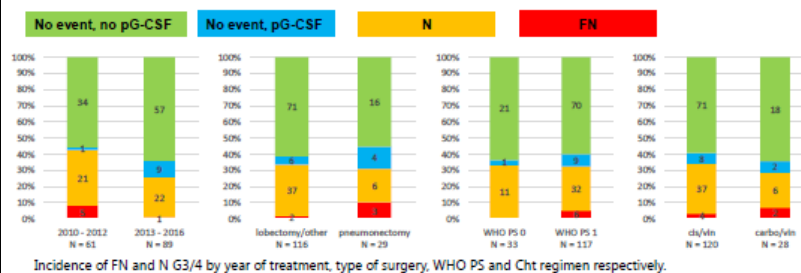
N patients = 142
N events = 159
No G5 toxicity



University Clinic Golnik Hospital Registry 2010-2016; <http://www.klinika-golnik.si>

Febrile Neutropenia and Neutropenia Grade 3/4 in Daily Practice Adjuvant Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer

N. HRIBERNIK, M. Golobcnik Kukovica, A. Herzig, T. Cufar
University Clinic Golnik, Slovenia



Hribernik N, et al. CEOC 2017.

In conclusion

Survival rates of operable NSCLC patients treated in routine clinical practice are comparable to the survival rates achieved in clinical trials.

Adverse events of adjuvant Cht can be successfully controlled in routine clinical practice.

Survival of functionally operable Stage IIIA NSCLC is favorable in routine clinical practice.

Introduction of targeted therapy/ immunotherapy will further improve the efficacy of adjuvant systemic therapy of operable NSCLC in future.

The impact of immunotherapy on routine management of Stage IIIA NSCLC remains to be seen in a very near future.

Interventna pulmologija

- Kriobiopsija v diagnostiki intersticijskih pljučnih bolezni (**Aleš Rozman**)
- Torakoskopska plevrodeza in plevrix – kdaj je pravi čas in kako (**Mateja Marc Malovrh**)
- Endoscopic lung volume reduction - selection of suitable candidates (**K Darwiche**)
- Priprava bolnika z antikoagulantnim/antiagregacijskim zdravljenjem na invazivni poseg v pulmologiji (**Luka Camlek**)

Bronhoskopska kriobiopsija v diagnostiki difuznih bolezni pljučnega parenhima

Aleš Rozman, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Uvod

Difuzne bolezni pljučnega parenhima (DBPP) so heterogena skupina bolezni, ki jih povezujejo podobne klinične, radiografske, fiziološke in patološke značilnosti. Ko izločimo bolezni, povezane z infekcijo, izpostavljenostjo vdihovanju delcev iz okolja, sistemsko boleznijo vezivnih tkiv in maligne bolezni, predstavlja opredeljevanje idiopatskih intersticijskih pljučnic (IIP) trd oreh. Diagnoza povečini sloni na histopatološkem pregledu biopsiranega pljučnega tkiva, v zadnjem času pa je pridobila na veljavi tudi radiološka diagnostika. To je najbolj opazno v primeru idiopatske pljučne fibroze (IPF), kjer lahko ob tipičnem kliničnem poteku in tipičnem izgledu CT-ja z visoko ločljivostjo (HRCT), diagnozo postavimo z 90 – 100% gotovostjo, brez pljučne biopsije. Kakorkoli že, približno polovica bolnikov z IPF ne izpolnjuje kriterijev za takšno postavitev diagnoze. Tudi pri ostalih IIP potrebujemo histološki vzorec pljuč pri postavitvi diagnoze. Preostale DBPP, ki niso IIP, imajo lahko zelo podobne klinične, radiološke in celo patohistološke značilnosti, a drugačen potek in odzivnost na terapevtske ukrepe. Dokončna diagnoza je tako pogosto določena s soglasjem med pulmologom, patologom, radiologom in revmatologom na multidisciplinarnem konziliju. Pri tem ima največjo težo histopatološki izvid, za katerega je potreben kvaliteten biopsični vzorec prizadetih pljuč.

Pljučna biopsija

Do nedavnega sta v diagnostiki DBPP obstajali dve vrsti biopsije pljuč: kirurška biopsija (KB) in transbronhialna bronhoskopska biopsija (TBB) s pomočjo biopsijskih kleščic.

Pomankljivost TBB je v majhnih vzorcih, ki dosegajo velikost do 3 mm, pogosto pa so poškodovani zaradi stisnjenja ob odvzemu tkiva (crush artifacts). TBB je uporabna pri boleznih, ki so locirane v centrilobularnem delu acinusa: sarkoidozi, preobčutljivostnem pnevmonitisu, eozinofilni pljučnici, alveolarni proteinozi ter pri karcinomu limfanfiozi in okužbah. V takih primerih je biopsični material diagnostičen v več kot 70% primerov. Večina ostalih DBPP pa ima heterogen in razpršen histološki izgled, tako makroskopsko, kot mikroskopsko. Diagnozo je v takih primerih s TBB možno postaviti le v 20 – 30% primerov. Pri takšnih boleznih je veliko bolj na mestu KB, ki z nekaj centimetrov velikim vzorcem zagotovi diagnozo v preko 90% primerov. Vendar pa pri nas, kot tudi v svetu, število KP pljuč v zadnjih 15-ih letih upada. Razlogi so naslednji:

- izboljšanje klinično-radioloških kriterijev za postavitev diagnoze IPF,
- vzpostavitev multidisciplinarnih konzilijev za DBPP,
- tveganje ob KB (1,7% smrtnost, 30% delež zapletov), je ob odsotnosti učinkovitega zdravljenja IPF postavljalo pod vprašaj upravičenost tako invazivnega diagnostičnega postopka.

Slednji razlog je v zadnjih letih nekoliko izgubil veljavo, saj so nova zdravila za IPF izboljšala prognozo bolnikov s to boleznijo.

Transbronhialna kriobiopsija pljuč

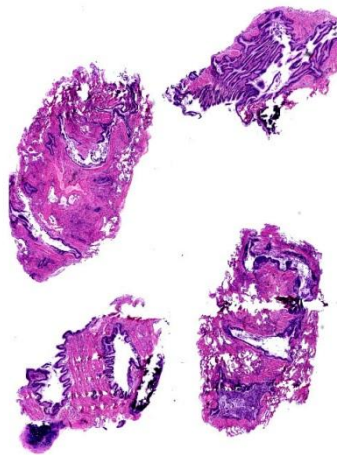
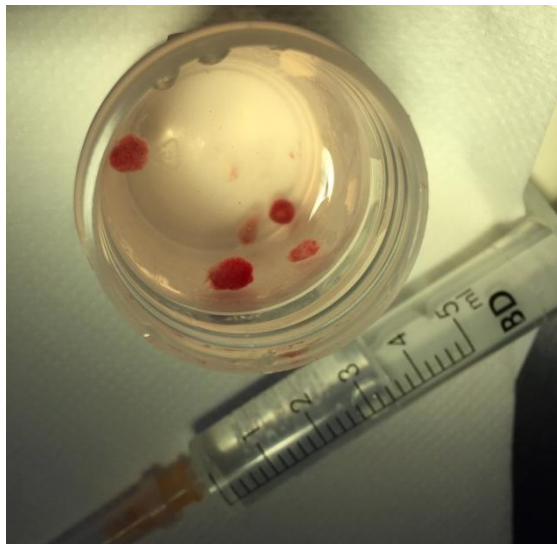
Prva poročila o transbronhialni kriobiopsiji pljuč (TBK) segajo v leto 2009, vendar je širša uporaba kasnila za nekaj let zaradi pomislekov o varnosti in diagnostični vrednosti metode. Tudi v današnjem času imamo na voljo večinoma retrospektivne podatke iz posameznih centrov, ki opisujejo diagnostično vrednost in zaplete, ne pa tudi direktnih primerjav s KB. Kakorkoli že, tudi ti podatki so spodbudni in budijo zanimanje za to diagnostično metodo.

Prospektivna randomizirana študija, ki primerja TBB in TBK poroča o diagnostični vrednosti 34,1% za TBB in 74,4% za TBK, če je vzorce interpretiral le patolog. Po obravnavi na multidisciplinarnem konziliju je bila diagnostična vrednost TBK 51,4% in TBB 29,1%. Podatki iz metaanalize poročajo o skupni diagnostični vrednosti TBK 83%, če vzorce interpretira le patolog in o 79% diagnostični vrednosti po obravnavi na multidisciplinarnem konziliju. Diagnostična vrednost TBK odločilno presega TBB, hkrati pa se je potrebno zavedati, da so podatki zbrani brez primerjav s KB, ki predstavlja zlati standard v diagnostiki DBPP.

Vzorci, pridobljeni s TBK so v premeru veliki 5 mm in več, so brez poškodb zaradi stisnjenja ob biopsiji in so dovolj veliki, da je možno prepoznati histološke vzorce NSIP in UIP (Slika 1).

Glavna zapleta TBK sta pnevmotoraks in krvavitev. Poročila se med različnimi študijami močno razlikujejo, tako kot tudi tehnika TBK, ki so jo uporabljali v posameznih centrih. Tako imajo določeni centri zelo nizek odstotek zapletov, reda velikosti nekaj odstotkov. Študija, ki je primerjala TBK in TBB ni zaznala pomembnih razlik v deležu zapletov; pri TBK je imelo 7,7 % bolnikov pnevmotoraks in 56,4

% bolnikov zmerno krvavitev po biopsiji. Pri TBB je bil delež bolnikov s pnevmotorakso 5,2 % in 34,2 % z zmerno krvavitvijo. V metaanalizi poročajo o 12 % deležu bolnikov, ki so imeli po TBK pnevmotoraks in 39% deležu bolnikov, ki imeli zmerno ali obilnejšo krvavitve. V enem primeru je prišlo do zagona osnovne bolezni, v enem primeru pa je prišlo do smrti bolnika.



Slika 1. Velikost vzorcev, pridobljenih s TBK.

Tehnika transbronhialne kriobiopsije

Po pregledu literature hitro ugotovimo, da se tehnični protokoli izvajanja TBK med različnimi centri močno razlikujejo. Razvoj metode je šel v smer preprečevanja in lažjega obvladovanja zapletov, predvsem večjih krvavitev. V nadaljevanju bom opisal protokol, ki ga uporabljamo na naši kliniki in razloge za posamezne odločitve.

1. Anestezija, ventilacija in vzdrževanje proste dihalne poti.

Pomemben element varnosti je vzdrževanje proste dihalne poti za primer pomebne krvavitve, kjer so potrebni hitri ukrepi za obvladovanje stanja. Preiskavo opravimo s pomočjo rigidnega traheoskopa, zaradi same neprijetnosti takšnega postopka za bolnika pa ob tem uporabimo intravensko anestezijo in jet-ventilacijo. Prek rigidnega traheoskopa imamo ves čas prost vstop z upogljivim bronhoskopom v dihala bolnika, za obvladovanje krvavitve pa lahko uvedemo še dodatne pripomočke, o katerih bom razpravljajal v nadaljevanju. Z anestezijo in jet-ventilacijo se izognemo gibanju prsnega koša (globoko dihanje, kašelj), kar omogoča natančnejšo postavitev kriosonde na želeno razdaljo od plevre in na ta način varejšo in kvalitetnejšo biopsijo (Slika 3).

2. Kriosonda, kriogen in čas zamrzovanja

Teoretično je velikost vzorca odvisna od velikosti konice sonde (sonde s premerom 1,9 in 2,4 mm), najnižje temperature na konici sonde (CO_2 -79°C , N_2O -89°C) ter časa zamrzovanja. Uporabljamo sonde s premerom 2,4 mm, kot kriogen N_2O , čas zamrzovanja pa smo odmerili na 3 – 4 sekunde. V literaturi je sicer opaziti trend, da so večje, 2,4 mm sonde povezane z večjim odstotkom pnevmotoraksov, vendar gre precejšen delež teh na račun študije, v kateri so biopsirali zelo blizu plevre.

3. Oddaljenost od plevre

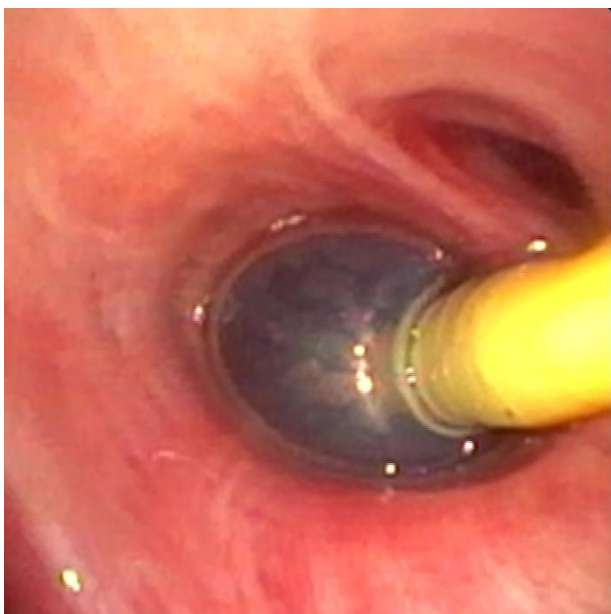
Optimalna razdalja kriosonde od plevre je verjetno med 1 in 2 centimetroma. Bliže se poveča nevarnost za pnevmotoraks, dlje od plevre pa je sonda že v predelu bronhov, kjer se zmanjša možnost za pridobitev reprezentativnega vzorca, poveča pa se verjetnost za obilnejšo krvavitve, saj premer žil z oddaljenostjo od plevre narašča. Pomemben pripomoček za kontrolo oddaljenosti od roba pljuč je fluoroskopija, ki jo uporabljajo v skorajda vseh centrih.

4. Biopsije

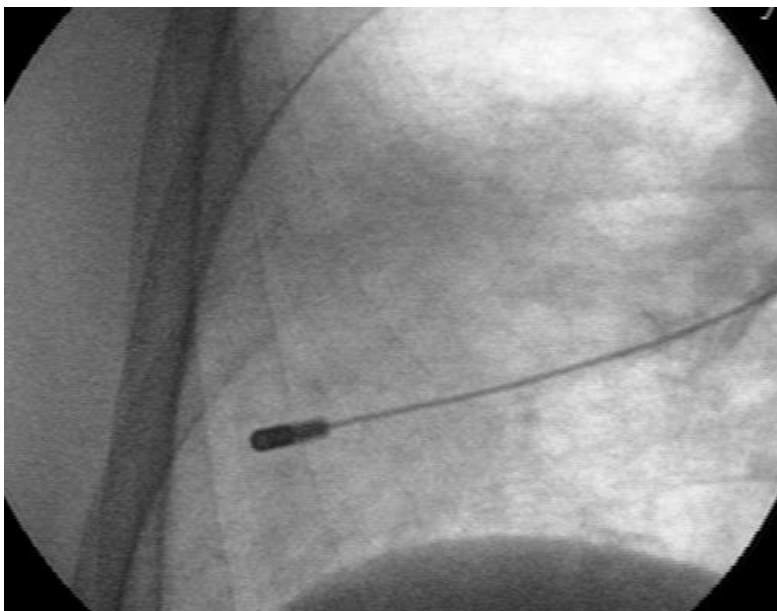
Pri pridobivanju biopsijskih vzorcev izberemo predele pljuč, kjer ne prevladuje fibroza in satasta preureditev pljuč, pač pa so prisotni elementi aktivne bolezni, predvsem HRCT izgled mlečnega stekla. Preiskavo zato načrtujemo po natančnem ogledu HRCT-ja pljuč. Diagnostičnost preiskave se poveča, če vzamemo več biopsij (pri nas 5 biopsij) in če so biopsije iz različnih segmentov.

5. Obvladovanje krvavitve

Pri TBK obstaja potrjena nevarnost masivne krvavitve, zato mora biti preikovelec večč obladovanja takega zapleta oziroma biti na krvavitev pripravljen. Po odvzemu biopsijskega vzorca kriosondo odstranimo skupaj z upogljivim bronhoskopom, vzorec pa moramo najprej staliti in odstraniti iz kriosonde, preden jo lahko izvlečemo iz delovnega kanala upogljivega bronhoskopa in se znova vrnemo nazaj v pljuča bolnika. Celoten postopek traja 30 – 40 sekund, v tem času pa nimamo nadzora nad dogajanjem v bronhih. Zato na naši kliniki pred biopsijami v predel dihalnih poti, kjer bomo opravili biopsije, rutinsko vstavimo napihljiv balon, ki ga napihnemo vsakič, ko odstranimo kriosondo in na ta način izoliramo biopsiran predel pljuč (Slika 2). Ko se z upogljivim bronhoskopom vrnemo nazaj, balon izpraznimo, v primeru, da bolnik obilneje zakrvavi, pa lahko balon znova napolnimo in počakamo, da se krvavitev ustavi.



Slika 2. Uporaba balona za obvladovanje krvavitve po TBK.



Slika 3. Optimalna oddaljenost kriosonde od roba pljuč.

Zaključek

TBK je nova tehnika v diagnostiki DBPP, s katero dobimo večje biopsijske vzorce prizadetih pljuč s pomočjo bronhoskopije. S pomočjo TBK postavimo diagnozo v 70 – 80% primerov izbranih bolnikov z

DBPP ob bistveno ugodnejšem varnostnem profilu, kot pri KB. Kvaliteta statističnih podatkov zaenkrat ni najboljša, saj so direktne primerjave med TBK in KB še v teku in rezultate šele pričakujemo. Jasno pa je, da je diagnostična vrednost bistveno večja, kot pri bronhoskopski TBB, brez pomembno zvišanega deleža zapletov. Tehnike izvajanja TBK se med centri zelo razlikujejo, zato je pomemben izziv standardizacija metode in optimizacija preprečevanja in obvladovanja potencialnih zapletov. Mesto TBK se nakazuje v stopenjski diagnostiki DBPP, pred KB. TBK bo zato v prihodnje pomembno znižala potrebo po KB.

Pomembnejša literatura

- Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009;78:203-8.
- Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745-52.
- Pajares V, Puzo C, Castillo D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: A randomized trial: Transbronchial cryobiopsy. *Respirology* 2014;19:900-6.
- Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, et al. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1828-38.
- Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments - Diagnostic Yield and Complications. *Respiration* 2017;93:285-92.
- Bango-Álvarez A, Ariza-Prota M, Torres-Rivas H, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases - how to do it. *ERJ Open Res* 2017;3.
- Hohberger LA, DePew ZS, Utz JP, et al. Utilizing an Endobronchial Blocker and a Flexible Bronchoscope for Transbronchial Cryobiopsies in Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Respiration* 2014;88:521-2.
- Poletti V, Hetzel J. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Need for Procedural Standardization. *Respiration* 2015;90:275-8.
- Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis* 2017;9:2186-2203.

Torakoskopska plevrodeza in trajni drenažni plevralni kateter, kdaj je pravi čas in kako?

Mateja Marc Malovrh, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

Povzetek

Pri obravnavi bolnika z malignim plevralnim izlivom je poleg sistemskega onkološkega zdravljenja maligne bolezni vsaj tako pomembna tudi paliativna obravnava plevralnega izliva, ki tekom bolezni pri večini bolnikov postane simptomatski in potrebuje zdravniške posege, ki se praviloma izvajajo le v bolnišnicah.

Osnovna posega v paliativni obravnavi malignega izliva sta plevrodeza in vstavev trajnega drenažnega plevralnega katetra. Vrsto posega izberemo na podlagi kriterijev, ki vključujejo razmere v plevralnem prostoru (možnost razpenjanja pljuč), bolnikove značilnosti (splošna zmogljivost, pljučna funkcija, pridružene bolezni), želje in lokalno klinično prakso. Plevrodeza s talkom vključuje nekoliko zahtevnejši poseg in daljšo hospitalizacijo, vendar kasneje v primeru uspešnosti nudi bolniku boljšo kakovost življenja. V primerih, ko plevrodeza zaradi neizpolnjenih kriterijev ni možna, ali pa je bil poskus plevrodeze neuspešen, vstavimo v plevralni prostor trajni drenažni kateter - TDPK. Čas hospitalizacije po vstavitvi TDPK je kratek, običajno bolniki odidejo domov na dan vstavitve TDPK. Na prsni steni imajo pokrit zunanji del cevke, kar nekoliko ovira bolnikove aktivnosti in lahko povzroči zaplete, ki so običajno blagi in enostavno rešljivi, redko je zaradi zapletov potrebna bolnišnična obravnava, ali pa je kateter potrebno odstraniti predčasno. TDPK pogosto sčasoma s stalnim draženjem povzroči zlepljenje plevralnega prostora – plevrodezo. V tem primeru je nabiranje plevralnega izliva trajno onemogočeno in kateter lahko odstranimo.

Čas izvajanja torakoskopske plevrodeze je pomemben, zanj se odločimo čim prej po ugotovitvi malignega plevralnega izliva, saj možnosti za uspešno plevrodezo z napredovanjem malignih sprememb po plebri upadajo. Optimalni čas vstavitve trajnega drenažnega katetra ocenimo glede na hitrost nabiranja izliva, potrebe po razbremenilnih plevralnih punkcijah, deloma vpliva tudi vrsta raka in predviden učinek sistemskega onkološkega zdravljenja.

Anatomija plevralnega prostora in maligni plevralni izliv

Za zmanjševanje trenja med površinama, ki sta med dihanjem v stalnem gibanju, sta površina pljuč in notranja površina prsne stene pokriti s plevro, ki je serozna, elastična mrena z nežno mazavo površino. Visceralna plevra openja pljuča in sega v interlobularne fisure, parietalna plevra pa notranjo površino reber in interkostalnih mišic (kostalna plevra), prepono (diafragmalna plevra) in mediastinalne strukture (mediastinalna plevra). Združita se v pljučnem hilusu. Plevralni prostor je zaprt prostor med visceralno in parietalno plevro, ki je pri zdravem človeku izpolnjen z do 10ml tekočine.

Maligni plevralni izliv (PI) je pogost zdravstveni problem (približno 660 bolnikov na 10⁶ ljudi). Tekom bolezni se pojavi pri skoraj 50% bolnic z rakom dojke, 25% bolnikov s pljučnim rakom in 95% bolnikov z mezoteliomom, pogosto se pojavlja tudi pri raku jajčnika, debelega črevesa, ledvice, limfomu. Pri 20% bolnikov je PI prva prezentacija maligne bolezni. V večini primerov (70-90%) je simptomatski, se ponavlja po razbremenilnih punkcijah in pomembno zmanjšuje kakovost življenja.

PI paliativno lahko obravnavamo s ponavljajočimi se torakocentezami. V primeru navajanja pomembnega olajšanja simptomov po razbremenilni punkciji in ponavljanju izliva pa lahko bolniku ponudimo trajno paliativno zdravljenje PI, kamor sodita plevrodeza, ki lahko učinkovito prepreči ponovno nabiranje plevralne tekočine, ali vstavev trajnega drenažnega plevralnega katetra (TDPK), preko katerega bolniku lahko netravmatsko redno praznimo PI v domačem okolju.

Plevrodeza

Plevrodeza pomeni zlepljanje plevralnega prostora preko proženja procesa plevralne fibrozacije. Sprožimo jo lahko kemično ali mehansko (kirurška abrazija). V obeh primerih povzročimo neposredno poškodbo plevre, izzovemo vnetje in razkritje mezotelijskih celic, sledi kronično vnetje s fibrozacijo. Posledično pride do zlepljanja visceralne in parietalne plevre – uspešna plevrodeza. V nekaterih primerih, ko se vnetje umiri brez fibrozacije, poskus plevrodeze spodleti. Zelo pomemben dejavnik za uspešnost plevrodeze je zmožnost razpenjanja pljuč, pomemben pa je tudi zdrav, intakten mezotel, saj so mezotelijske celice pomemben vir produkcije kolagena v procesu fibrozacije.

Ocena možnosti razpenjanja pljuč, plevralna manometrija

Preden se odločimo za plevrodezo, moramo opredeliti sposobnost razpenjanja pljuč, ki je osnovni pogoj za uspešnost plevrodeze. Pri večjih izlivih je potrebno opraviti razbremenilno plevralno punkcijo. Razbremenjevanje moramo prekiniti takoj, če se pojavijo kašelj, nenadna bolečina ali tiščanje na razbremenjevani strani. Omenjeni simptomi in znaki nakazujejo na nezmožnost razpenjanja pljuč, bodisi zaradi centralne tumorske zapore s posledično atelektazo ali pa zaradi obsežne zaseženosti visceralne plevre s tumorskim tkivom (ujeta pljuča). Slednjo domnevo dodatno potrdimo z rentgenskim slikanjem.

Natančnejše podatke o dogajanju v plevralnem prostoru pa dobimo z merjenjem plevralnih tlakov (manometrijo). Z manometrijo merimo plevralne tlake med odstranjevanjem plevralne tekočine. Meritve lahko izvajamo na preprostem vodnem manometru (CVP sistem), izdelani so tudi bolj sofisticirani elektronski meritveni sistemi.

Glede na dinamiko spreminjanja tlakov med odstranjevanjem tekočine so opisane tri elastične krivulje: 1. odstranitev velike količine izliva z minimalnim padcem tlakov – normalna elastanca, 2. počasen padec tlakov v začetnem delu, ki mu sledi nenaden prelom s hitrim padcem – zajeta pljuča, 3. hiter padec tlakov, lahko že začetno negativen tlak - ujeta pljuča. Plevralna elastanca $>25 \text{ cmH}_2\text{O/l}$ (padec tlaka pri odstranitvi 1 l za več kot $25 \text{ cm H}_2\text{O}$) je značilna za ujeta pljuča.

V klinični praksi je manometrija uporabna, saj omogoča varnejše odstranjevanje večjih količin PI, zmanjšuje s pritiski povezane zaplete (bolečina v prsih, reekspanzijski edem). V študijah so prikazali, da je razbremenjevanje varno, dokler plevralni tlak ne pade pod $-20 \text{ cm H}_2\text{O}$. Zapletov (reperfuzijski edem) ni bilo tudi pri odstranitvi 5000 ml izliva.

Manometrija do neke mere napoveduje tudi uspešnost plevrodeze. Padec tlaka za več kot $19 \text{ cmH}_2\text{O}$ po odstranitvi 500ml izliva je napovednik za neuspeh plevrodeze.

Ocena bolnikove zmogljivosti

Pred plevrodezo je potrebna tudi ocena splošne bolnikove zmogljivosti. Plevrodeza je smiselna, če je bolnik še dobro zmogljiv (Karnofski >40) in ima pričakovano življenjsko dobo vsaj 3 mesece, sicer uporabimo manj zahtevne posege (ponavljajoče torakocenteze, TDPK).

Tehnična izvedba plevrodeze s talkom

Kemično plevrodezo s talkom (običajno 5g) lahko izvedemo z vbrizganjem v FR raztopljenega talka (suspenzije) v plevralni prostor skozi vstavljen torakalni dren ali torakoskopsko z vpihavanjem talkovega prahu. Pri najpogostejših malignih PI (zaradi pljučnega raka ali raka dojke) ima prednost torakoskopska plevrodeza, prikazana večja uspešnost gre verjetno na račun večjega provnetnega potenciala manjših, neraztopljenih delcev talka. Ker je plevrodeza v prvih urah lahko zelo boleča, je potrebno poskrbeti za ustrezno analgezijo, NSAR uporabljamo čim manj, saj nekoliko zmanjšujejo uspešnost plevrodeze. Zaradi dvojne pro-trombogenosti pri malignem izlivu (maligna bolezen in plevrodeza) je bolnike potrebno zaščititi pred trombozami (VT/PTE) z nizkomolekularnim heparinom, kljub temu, da heparini s svojim delovanjem sicer nasprotujejo uspešnemu fibroziranju; tveganje za tromboembolične zaplete pretehta možnost nekoliko manjšega uspeha plevrodeze.

V dneh po plevrodezi je zelo pomembna oskrba drena, vzdrževanje ustreznega delovanja drena, kar nadzorujemo s pregledovanjem drenažnega sistema in vsakodnevnimi rentgenskimi slikami. Torakalni dren odstranimo, ko se iztekanje tekočine zmanjša pod 100ml v 24 urah, običajno po 3-5 dneh.

Uspeh plevrodeze ocenjujemo kot popoln, ko ob kontroli ne zaznamo ponovnega nabiranja tekočine, ali delen, ko se PI sicer ponovi, bolnik pa je ob tem asimptomatski in ne potrebuje razbremenjevanja. Neuspeh pomeni ponovitev izliva, ki zahteva dodatno ukrepanje za olajšanje bolnikovih težav.

Uspešnost kemične in kirurške plevrodeze je primerljiva (68-97%). V primerjavi s kirurško plevrodezo je prednost kemične plevrodeze v manjši invazivnosti in nižji ceni.

Kdaj je pravi čas za plevrodezo

Čas izvajanja torakoskopske plevrodeze je pomemben. Zanj se odločimo čim prej po ugotovitvi malignega PI, saj možnosti za uspešno plevrodezo z napredovanjem malignih sprememb po plebri upadajo, vse manj je zdravih mezotelijskih celic, ki so pomembne v procesu fibrozacije, hkrati pa imamo sčasoma vse več možnosti za razvoj ujetih pljuč.

Vstavitev TDPK

TDPK je silikonski kateter, ki ga skozi podkožje napeljemo v plevralni prostor. S poliestrom prevlečen krajši del na katetru v podkožju se zabrazgotini in preprečuje, da bi kateter izpadel. S pomočjo vakumskih bučk, ki se jih poveže s katetrom, lahko enostavno praznimo PI. Rokovanje s katetrom doma (praznjenje, preveze) ni zahtevno, tako da se ga zlahka priučijo tudi svojci.

Za vstavev TDPK izberemo bolnike, pri katerih plevrodeza ni možna, bodisi zaradi nezmožnosti razpenjanja pljučnega krila (ujeta pljuča), zaradi bolnikovega splošnega slabšega zdravstvenega stanja (starost nad 80 let, slaba zmogljivost, pomembne pridružene bolezni) ali pa tiste, pri katerih je bila predhodno opravljena plevrodeza neuspešna. Kontraindikacije za vstavev TDPK so redke – zelo kratka pričakovana doba preživetja, pomik mediastinuma v stran s PI za več kot 2 cm, ki nakazuje pomembno atelektazo in le posledičen PI, katetra pa ne smemo vstavljati tudi v primeru okužbe kože/mehkih tkiv na mestu predvidene vstavitve katetra.

Glede na rezultate študij, ki so primerjale zdravljenje malignega PI s kemično plevrodezo in TDPK, sta obe možnosti zdravljenja primerljivo uspešni pri lažšanju težav z dihanjem in izboljšanju kakovosti življenja. Prednost TDPK je v tem, da je poseg manj zahteven in krajši, za bolnika pa precej manj obremenjujoč. Opravi se lahko ambulantno ali tekom kratkotrajne hospitalizacije. Slabost v primerjavi s plevrodezo pa je zunanji del katetra, ki je lahko za bolnika moteč (bolečina, omejenost v aktivnostih), predvsem pa je možen vzrok okužbam podkožja in plevralnega prostora (empiem). Empiem je redkejši pri kratkotrajni uporabi, pogostejši pa se pojavlja pri dolgotrajno vstavljenem katetru.

Dobra lastnost vstavljenega TDPK je, da se skoraj v polovici primerov pojavi spontano zlepljenje obeh listov plevre (spontana plevrodeza), v tem primeru TDPK odstranimo.

Kdaj je pravi čas za vstavev TDPK

Optimalni čas vstavitve trajnega drenažnega katetra ocenimo glede na hitrost nabiranja izliva, potrebe po razbremenilnih plevralnih punkcijah, deloma vpliva na čas tudi vrsta raka in predviden učinek sistemskega onkološkega zdravljenja.

Naše izkušnje

V Kliniki Golnik smo v dveh letnem obdobju od junija 2015 do junija 2017 pri bolnikih z malignim plevralnim izlivom opravili 43 torakoskopskih plevrodez s talkom. Pri treh bolnikih (6.9%) smo zaradi suma na okužbo ob povišanih vnetnih parametrih in febrilnem stanju uvedli antibiotično zdravljenje in hospitalizacijo podaljšali za nekaj dni. Drugih pomembnih zapletov nismo ugotavljali. Pri 22 (51.2%) smo dosegli popoln, pri 20 (46.5%) delen uspeh, pri enem bolniku (2.3%) je bila plevrodeza neuspešna. Trajne drenažne plevralne katetre smo v istem obdobju vstavili 45 bolnikom z malignim plevralnim izlivom. Med zapleti smo ugotovili empiem pri enem bolniku (2.2%). Pri 10 bolnikih smo kateter odstranili po 1-12 mesecih delovanja zaradi neprehodnosti, v večini primerov smo ob tem ugotovili fibrozacijo plevralnega prostora (plevrodezo).

Literatura

1. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA. [The unexpandable lung](#). Med Rep. 2010; 21;2:77.
2. Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Valdés L. [Pleural procedures in the management of malignant effusions](#). Ann Thorac Med. 2017;12(1):3-10. Review.
3. Richard W Light, YC Gary Lee. Textbook of pleural diseases, 2008.
4. Zahid I, Routledge T, Bille A, Scarci M. Best evidence topic – Thoracic oncologic. What is the best treatment for malignant pleural effusions? Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2011;12:818-23.
5. Dresler CM, Olak J et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. [Chest](#). 2005;127:909-15.
6. Srour N et al. Management of malignant PE with indwelling pleural catheters or talc pleurodesis. Can Resp J 2013; 20:106-10.
7. Davies HE et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion. JAMA 2012; 307:2383-9.
8. Boshuizen RC, Vd Noort V et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). [Lung Cancer](#). 2017;108:9-14.

PRIPRAVA BOLNIKA Z ANTIKOAGULANTNIM/ANTIAGREGACIJSKIM ZDRAVLJENJEM NA INVAZIVNI POSEG V PULMOLOGIJI

Katja Adamič, dr. med., Jana Rupnik, dr. med., Luka Camlek, dr. med., *Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik*

UVOD

Uradnih priporočil za pripravo bolnika z antikoagulantnim/antiagregacijskim zdravljenjem na invazivni poseg v pulmologiji še ni. Slovenska priporočila so v delu. V tem prispevku bomo predstavili naša interna priporočila, po katerih v zadnjem letu pripravljamo bolnike na invazivne posege v pulmologiji v naši kliniki. Ob njihovi uporabi nismo ugotavljali pomembnih krvavitev ali trombemboličnih zapletov.

Številni bolniki zaradi specifičnih internističnih stanj nujno potrebujejo antikoagulantno in/ali antiagregacijsko terapijo. Kadar omenjeni bolniki potrebujejo invazivni poseg s področja pulmologije, moramo individualno za vsakega bolnika oceniti tveganje za trombembolizme in tveganje za krvavitve. Krvavitev v pljučih je zaradi nevarnosti zadušitve že ob relativno majhni količini (okrog 150ml) zelo tvegana, prav tako je tvegana krvavitev v plevralni prostor, kjer nizek plevralni tlak hitro vodi v izkrvavitve.

Interventni posegi v pulmologiji so ponavadi načrtovani in bolnika, ki prejema antikoagulantno in/ali antiagregacijsko terapijo, lahko na poseg ustrezno pripravimo. Nujna posega sta vstavev torakalnega drena pri pnevmotoraksu in empiemu, ki hemodinamsko prizadane bolnika, ter bronhoskopija pri centralni zapori dihalnih poti, največkrat s tumorjem. Takrat uporabimo ustrezen antitod oziroma se odločamo o tem, kaj bolnika bolj ogroža.

Posegi, pri katerih menimo, da imajo visoko tveganje za krvavitve, so: diagnostična in terapevtska bronhoskopija, slepa igelna biopsija parietalne plevre in transtorakalna igelna biopsija (CT ali UZ vodena).

Posegi, pri katerih je zmerno tveganje za krvavitve, so: torakoskopija, vstavev torakalnega drena in razbremenilna plevralna punkcija.

Poseg, kjer je tveganje z krvavitve majhno, je: diagnostična plevralna punkcija.

Posegi z majhnim tveganjem za krvavitve	Posegi z zmernim tveganjem za krvavitve	Posegi z velikim tveganjem za krvavitve
Diagnostična plevralna punkcija	Torakoskopija	Diagnostična in terapevtska bronhoskopija
	Vstavev torakalnega drena	Transtorakalna igelna biopsija (CT ali UZ vodena)
	Razbremenilna plevralna punkcija	Slepa igelna biopsija parietalne plevre

OPIS INVAZIVNIH POSEGOV V PULMOLOGIJI:

Bronhoskopija omogoča neposreden vpogled v dihalne poti do nivoja subsegmentnih bronhov. Izvajamo jo z upogljivim ali togim bronhoskopom. Pri prvem v lokalni ali splošni anesteziji, pri drugem v splošni anesteziji. Diagnostično bronhoskopijo opravimo pri sumu na pljučnega raka, pri ponavljajočih se pljučnicah v istem predelu pljuč, pri atelektazah, hemoptizah, kroničnem kašlju ali kašlju spremenjenega značaja, pri stridorju ali monofonem piskanju, pri difuznih intersticijskih pljučnih spremembah in pri poškodbah dihalnih poti. S terapevtsko bronhoskopijo odstranjujemo tumorske mase, kri ali tujke; izpiramo dihalne poti, vstavljamo endobronhialne opornice itd. Izvajamo endobronhialne aspiracije in izpiranje, bronhoalveolarno izpiranje, bronhialno biopsijo, transbronhialno biopsijo, tankoigelnno aspiracijsko biopsijo z ali brez uporabe endobronhialnega UZ, kriobiopsijo, lasersko biopsijo, elektrokavter, brahioterapijo, fotodinamično terapijo itd.

Diagnostično plevralno punkcijo opravimo pri plevralnih izlivih nejasne etiologije s tanko iglo in 50ml brizgo, brez lokalne anestezije.

Razbremenilno plevralno punkcijo opravimo pri obsežnih plevralnih izlivih zato, da bolniku olajšamo dihanje ali pri kroničnih plevralnih izlivih, ko z manometrijo opredelimo možnost "ujetih" pljuč. Uporabljamo debelejšo iglo z varovalno konico in praznimo z aspiratorjem ali izpraznilno vrečko, v lokalni anesteziji.

Torakoskopijo izvajamo pri eksudativnih plevralnih izlivih. Izvajamo jo s togim ali upogljivim torakoskopom v lokalni, regionalni ali splošni anesteziji. Biopsiramo spremembe in po potrebi opravimo plevrodezo.

Slepa igelna biosija parietalne plevre se uporablja pri eksudativnih plevralnih izlivih, kjer je torakoskopija kontraindicirana, predvsem za izključitev tuberkuloznega plevritisa. Izvajamo jo z Abramsovo in Copovo iglo, v lokalni anesteziji.

Transtorakalno igelno biopsijo (CT ali UZ vodeno) opravimo pri diagnostiki lezij v pljučih, predvsem perifernih, ki jih z manj invazivnimi preiskavami nismo uspeli biopsirati. Uporabljamo igle različnih premerov, v lokalni anesteziji.

Torakalni dren vstavimo pri pnevmotoraksih in empiemih. Trajni drenažni kateter vstavimo pri malignih plevralnih izlivih. Poseg izvajamo v lokalni anesteziji.

PRIPRAVA BOLNIKA NA INVAZIVNI POSEG V PULMOLOGIJI

1. ANTIAGREGACIJSKA TERAPIJA

Pri posegih z **majhnim, zmernim in visokim tveganjem za krvavitve** svetujemo naslednjo shemo za prehodno ukinitvev antiagregacijske terapije.

	Ukinitev pred posegom (dnevi)	Ponovna uvedba po posegu (dnevi)
ACETILSALICILNA KISLINA (ASA) * Aspirin, Ascalin, Ibuem	7	1
KLOPIDOGREL Plavix, Zyllt, Clopez, Pontius, DuoPlavin	5	1
TIKAGRELOR Brilique	5	1
PRASUGREL Efient	5-7	1
DIPIRIDAMOL Asasantin	1-2	1

*ASA 100mg pri bolnikih z velikim tveganjem za srčnožilne zaplete ne ukinjamo!

Bolniki na dvojni antiagregacijski terapiji z opornico v koronarni arteriji:

BMS (Bare Metal Stent) – poseg odložimo za 1 mesec;

DES (Drug Eluting Stent) – poseg odložimo za vsaj 3 mesece.

2.1. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA - KUMARINI

Pri posegih z **majhnim, zmernim in visokim tveganjem za krvavitve** svetujemo naslednjo shemo za prehodno ukinitvev kumarinov.

VARFARIN – Marevan

ACENOKUMAROL – Sintrom

Antidot je vitamin K (Konakion).

Za poseg je potrebno urediti INR < 1.3

Ukinitev pred posegom (dnevi)*	5
Ponovna uvedba po posegu (dnevi)	1

*Pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za trombembolične zaplete je potrebna prehodna prevedba na nizkomolekularni heparin.

2.2. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA – NOVA PERORALNA ANTIKOAGULACIJSKA ZDRAVILA

2.2.1. Pri posegih z **majhnim tveganjem za krvavitve** svetujemo naslednjo shemo za prehodno ukinitvev novih peroralnih antikoagulantov.

DABIGATRAN – Pradaxa

Antidot je idarucizumab (Praxbind).

Koagulacijska testa sta APTČ in TČ s Hemocolom.

	oGF ≥ 50 mL/min	oGF ≤ 50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	≥18	≥18
Ponovna uvedba po posegu (ure)	12-24	12-24

RIVAROKSABAN - Xarelto*Koagulacijski test je prilagojen antiXa za rivaroksaban.*

	oGF > 50 mL/min	oGF 30-50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	≥18	≥18
Ponovna uvedba po posegu (ure)	12-24	12-24

APIKSABAN - Eliquis*Koagulacijski test je prilagojen antiXa za apiksaban.*

	oGF > 50 mL/min	oGF 30-50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	≥18	≥18
Ponovna uvedba po posegu (ure)	12-24	12-24

2.2.2. Pri posegih z **zmernim tveganjem za krvavitve** svetujemo naslednjo shemo za prehodno ukinitve novih peroralnih antikoagulantov.

DABIGATRAN – Pradaxa

Antidot je idarucizumab (Praxbind)

Koagulacijska testa sta APTČ in TČ s Hemocolom.

	oGF ≥ 50 mL/min	oGF ≤ 50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	24-48	≥48
Ponovna uvedba po posegu (ure)	≥24	≥24

RIVAROKSABAN - Xarelto*Koagulacijski test je prilagojen antiXa za rivaroksaban.*

	oGF > 50 mL/min	oGF 30-50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	≥24	24-48
Ponovna uvedba po posegu (ure)	≥24	≥24

APIKSABAN - Eliquis*Koagulacijski test je prilagojen antiXa za apiksaban.*

	oGF > 50 mL/min	oGF 30-50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	≥24	24-48
Ponovna uvedba po posegu (ure)	≥24	≥24

2.2.3. Pri posegih z **velikim tveganjem za krvavitve** svetujemo naslednjo shemo za prehodno ukinitve novih peroralnih antikoagulantov.

DABIGATRAN – Pradaxa

Antidot je idarucizumab (Praxbind)

Koagulacijska testa sta APTČ in TČ s Hemocolom.

	oGF ≥ 50 mL/min	oGF ≤ 50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	48-96	≥96
Ponovna uvedba po posegu (ure)	48-72	48-72

RIVAROKSABAN - Xarelto*Koagulacijski test je prilagojen antiXa za rivaroksaban.*

	oGF > 50 mL/min	oGF 30-50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	48	48-72
Ponovna uvedba po posegu (ure)	48-72	48-72

APIKSABAN - Eliquis

Koagulacijski test je prilagojen antiXa za apiksaban.

	oGF > 50 mL/min	oGF 30-50 mL/min
Ukinitev pred posegom (ure)	48	48-72
Ponovna uvedba po posegu (ure)	48	48-72

3. PREMOSTITVENA TERAPIJA

Bolnike z zelo velikim tveganjem za trombembolične zaplete moramo v času ukinitve antikoagulantne terapije zaščititi s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina, prilagojenega na bolnikovo težo in ledvično funkcijo.

NIZKOMOLEKULARNI HEPARIN (LMWH)

Koagulacijski test je antiXa.

NEFRAKCIONIRAN HEPARIN (UFH)

Antidot je protamin sulfat.

Koagulacijski test je APTČ.

Pri posegih z **majhnim, zmernim in visokim tveganjem za krvavitve** svetujemo naslednjo shemo za prehodno ukinitve LMWH in UFH.

	Preventivni LMWH	Terapevtski LMWH	Preventivni UFH	Terapevtski UFH
Ukinitev pred posegom (ure)	12	24	12	4-6
Ponovna uvedba po posegu (ure)	6-12	12-24 (majhno tveganje za krvavitve) 48-72 (zmerno in veliko tveganje za krvavitve)		

ZAKLJUČEK

Invazivni posegi v pulmologiji so ponavadi planirani. Pred posegom preverimo ali bolnik prejema antikoagulantno in/ali antiagregacijsko terapijo in bolnika na poseg ustrezno pripravimo po priporočilih. Svetujemo uporabo obrazca, kjer bolnik podpiše, da ne prejema antikoagulantne in/ali antiagregacijske terapije oziroma je terapijo določeno število dni/ur prej ukinil, saj s klasičnimi testi koagulacije učinka vseh zdravil ne moremo preveriti.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za trombembolične zaplete ali pri nujnih interventnih posegih v pulmologiji individualno ocenimo tveganje za krvavitve in za trombembolizme ter temu tveganju ustrezno prilagodimo terapijo oziroma invazivni poseg.

Literatura:

1. Košnik M et al.: Interna medicina, Slovensko medicinsko društvo, 2011, 366-369
2. Plut S et al.: Priporočila za endoskopske gastroenterološke posege pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antikoagulacijska zdravila. Gastroenterolog 2014; 26-30
3. Baron TH et al: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 2013; 368:2113-24
4. Davidson JF et al: Myths and Legends: Vitamin K antagonists have a better safety profile than direct oral anticoagulants in patients undergoing bronchoscopic procedures; Clin Pulm Med 2015; 22:255-257
5. Shull S: Periprocedural anticoagulation – adult – inpatient and ambulatory – clinical practice guideline; 2013, UW Health Anticoagulation Website
6. DU Rand IA et al: British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults; Thorax 2013; 68:i1-i44
7. Veitch et al: Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures; Gut 2008; 57:1322-1329
8. H.Heidbuchel et al: Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation; 2015
9. Felix JF et al: Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy; Chest 2002; 122:1461-1464
10. Ernst A et al: Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans; Chest 2006; 129:734-73
11. P. Jain et al.: Transbronchial Lung Biopsy, Interventional Bronchoscopy: A Clinical Guide, Respiratory Medicine 10, New York 2013

POSTERJI, predstavljeni na mednarodnih kongresih v letu 2017

Diagnostic value of NGS for primary lymphedema in Slovene patients

Julij Šelb MD¹, Tanja Planinšek Ručigaj MD², Matija Rijavec PhD¹, Mira Šilar MSc¹, Peter Korošec PhD¹

¹University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Golnik, Slovenia

²Dermatovenerological Clinic, University Clinical Centre Ljubljana; Faculty of Medicine University of Ljubljana and Maribor, Ljubljana, Slovenia

BACKGROUND: Primary lymphedema is a rare, genetically diverse disease. Since next generation sequencing (NGS) is an ideal approach for the diagnosis of such diseases, we wanted to establish a diagnostic value of NGS in a cohort of Slovene primary lymphedema patients.

METHODS: Index patients of five unrelated Slovene families with pedigree typical for primary lymphedema (lymphedema of upper and/or lower extremities and/or neck region; autosomal dominant pattern of inheritance) were sequenced with clinical exome sequencing. We searched for mutations in coding regions of genes associated with lymphedema (HP:0001004). Synonymous variants and variants with the frequency exceeding 1% in a control population were not analyzed. The mutations found were confirmed with Sanger sequencing (in patients and additionally in at least one of the affected family member(s)).

RESULTS: The female to male ratio of our index cases were 2/3. Mean age of lymphedema presentation was at birth, however the oldest patient was 25 years old, when she first got lymphedema symptoms. In 2 patients an already described, missense mutation causative for primary lymphedema, was identified in the *FLT4* gene (c.3489G>A). Two affected family members of the index cases, one from each family, were also harboring this mutation. In three patients, we were not able to identify any mutation associated with primary lymphedema.

CONCLUSIONS: With clinical exome sequencing, we were able to identify the genetic cause in 40% of patients in a cohort of well-defined Slovene primary lymphedema patients.

Benefits of venom immunotherapy: how soon can they be expected

Perko K.¹, Kadivec S.¹, Kosnik M.^{1,2}

¹ University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

² Medical faculty, Ljubljana, Slovenia

Contact: mitja.kosnik@klinika-golnik.si

Introduction

Allergic reactions to insect stings are medical emergencies that could be prevented by venom immunotherapy (VIT).

We aimed to show the rapidity with which patients experience the benefits of VIT and estimate the number of emergency treatments that are prevented.

Materials and Methods

We reviewed the medical files of patients who started VIT between 2010 and 2014. We calculated the costs of treatment (according to Slovenian health insurance prices) of the sting reactions, the costs of immunotherapy and estimated the costs of the prevented allergic reactions (Table 1).

Results

PATIENTS: 519 patients (40.9% female, age 47.2±14.4 years)

Time of observation: 703-7935 days (average 1535±627)

VIT: 333 (63.8%) wasp venom, 186 honey bee venom.

FIELD STINGS: 206 patients (39.3%) experienced 453 field stings (Fig. 1).

134 were wasp treated (39.9% of wasp treated patients were stung).

72 were honey bee treated (38.1% of bee treated patients were stung).

REACTIONS: 18 (8.7%) of stung patients reported systemic reaction, 9 patients had very large local reaction and 6 patients subjective only reaction (Table 2).

107 (20%) of treated patients were stung already during the first year of VIT.

COSTS: The cost of treatment of the index sting reaction 180.4±166.8 E.

The expenditure for 5 years of VIT was 2886 E per patient, which corresponds to 16.0 emergency treatments for systemic reactions.

The average life expectancy after beginning of VIT was assumed to be 27 and 33 years (males and females). An average patient would be prescribed 29.5 auto injectors, costing 980.4 E per patient. The additional cost of VIT over epinephrine auto injectors was thus estimated at 1905.6 E per patient.

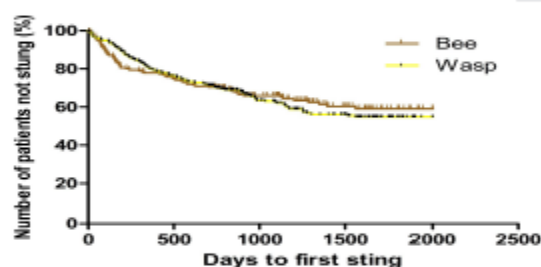


Figure 1. Time to the first sting during VIT. No difference between honey-bee and wasp allergic patients.

Conclusion

Wasp and honey-bee treated patients were filed stung during VIT with equal frequency. The probability of treatment failure was equal in wasp and honey bee allergic patients.

Emergency situations were prevented in a substantial number of venom allergic patients and a beneficial effect was observed already during the first year of VIT.

Table 1. Costs of venom allergy treatment (official prices of Slovenian health insurance).

Activity / drug	Price (Euro)
Emergency management at patient's home	208
Emergency management, primary care	65
Emergency management, secondary care	76
Hospitalization, 1 day	195
Hospitalization in intensive care unit, 1 day	503
Immunotherapy, outpatient visit	74
Maintenance dose of venom	25.5
Epinephrine 0.5 mg	1
Clemastine 2 mg	6
Methylprednisolone, i.v. 125 mg	10
Methylprednisolone tablet 64 mg	1
Antihistamine tablet	0.3
EpiPen epinephrine auto injector	33.2

Table 2. Systemic reaction during VIT.

Patient	Systemic reaction (Mueller grade)	Venom	Time to first sting during VIT (months)
1		1 Honey-bee	2,7
2		1 Honey-bee	4,9
3		1 Honey-bee	5,3
4		1 Honey-bee	16,6
5		1 Honey-bee	52,1
6		2 Honey-bee	3,6
7		2 Honey-bee	5,6
8		1 Wasp	0,3
9		1 Wasp	18,0
10		1 Wasp	39,1
11		1 Wasp	14,7
12		1 Wasp	0,8
13		1 Wasp	23,2
14		1 Wasp	7,0
15		1 Wasp	8,5
16		1 Wasp	1,6
17		2 Wasp	1,5
18		3 Wasp	12,6
19	Panic?	Honey-bee	2,1
20	Panic?	Wasp	31,1
21	Panic?	Wasp	17,4
22	Panic?	Wasp	29,2
23	Panic?	Wasp	30,4
24	Panic?	Wasp	6,6

The severity of Hymenoptera sting reactions and the levels of recombinant sIgEs and the BAT response

Šelb J.¹, Košnik M.¹, Šilar M.¹, Eržen R.¹, Korošec P.¹

¹University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Golnik, Slovenia

BACKGROUND: No study has assessed if quantitative levels of different immunological factors can discriminate between patients with systemic reactions (SRs) and large local reactions (LLRs) or determine the severity of SRs in Hymenoptera venom allergy.

METHODS: In 107 monosensitized Hymenoptera allergic patients the levels of sIgE and sIgG antibodies against bee and wasp venoms, sIgE against rApi m1 and rVes v5, the basal tryptase and the BAT with 4 bee and wasp venom concentrations, evaluated as BAT-AUC, were compared between LLR and SR patients and between varying SR severity groups.

	OR	Lower 95% CI for OR	Upper 95% CI for OR	p-value
LLR vs. SR				
BAT AUC	1.019	1.004	1.037	0.01
Recomb. IgEs	1.495	1.183	2.314	<0.001
FdRI	1.000	0.970	1.030	0.92
FB	0.924	0.406	2.033	0.84
Venom IgE	0.970	0.934	1.013	0.13
Venom IgG	0.999	0.988	1.024	0.83
Tryptase	1.002	0.979	1.235	0.87
Age	1.040	0.997	1.091	0.65
Sex (female)	0.319	0.072	1.382	0.09

Table 1: the results of a penalized logistic regression with different immunologic factors as predictors and LLR vs. SR as outcome variable; OR = odds ratio, CI = confidence interval

CONCLUSIONS: In Hymenoptera venom allergy, the severity of SRs did not vary significantly with the levels of recombinant sIgEs or the BAT response. However, the BAT response showed a significant trend of higher values with higher numerically transformed reaction severity groups. Both, the BAT response and the recombinant sIgEs were independent statistically significant predictors of SR (SR vs. LLR).

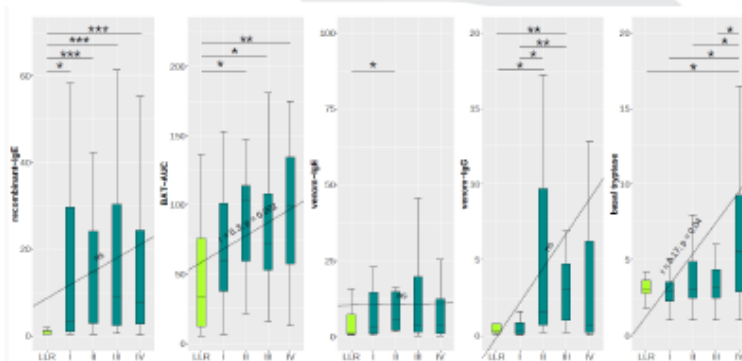


Figure 1: distribution of different immunological factors with respect to allergic reaction group; * 0.05 > p ≥ 0.01, ** 0.01 > p ≥ 0.001, ***p < 0.001; ns = not significant

RESULTS: The patients with Mueller I, II, III, and IV reaction severities had significantly ($p < 0.05$) higher values of recombinant sIgEs than patients with LLRs (Figure 1). However, there were no differences between different Mueller groups. Similarly, the BAT-AUC was significantly higher in patients with Mueller II, III and IV reaction severities when compared to those of the patients with LLRs. Again, the values of the BAT-AUC did not differ significantly between different Mueller groups.

The levels of venom sIgEs were higher only in the Mueller II group when compared to the patients with LLRs; the sIgG levels were substantially higher in the Mueller II and III groups when compared to the Mueller I group and to patients with LLRs. The basal tryptase levels were higher in the Mueller IV group when compared to all other groups. There were no other statistically significant differences.

Only the BAT-AUC and basal tryptase levels were significantly correlated ($r = 0.3$; $p = 0.002$ and $r = 0.17$; $p = 0.04$) with the numerically transformed (LLR=1, Mueller I = 2 ...) reaction severity groups. When all SR patients across all Mueller reaction grades were combined into a single group, just the recombinant sIgEs and BAT-AUC varied significantly between this group and the patients with LLRs. The significant difference of the two factors was retained, when all the above immunological factors and demographic variables (age, sex) were used as predictors in a penalized log regression analysis (LLR vs. SR; Table 1).

Major basophil chemotactic factor CCL2 is increased in chronic urticaria patients and correlates with basopenia

Ana Koren, Mira Silar, Matija Rijavec, Peter Kopac, Mitja Kosnik, Peter Korosec

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

INTRODUCTION

Chronic urticaria (CU) is associated with basopenia, but the underlying mechanism for reduced basophil numbers remains unknown. Our recent study indicates substantial reduction in circulating basophils during acute allergic reaction, which correlates with a significant increase in the major basophil chemotactic factor CCR2 ligand CCL2. The aim of our current study was to investigate relationship between CCL2 level and basophil number in CU patients.

METHODS

Concentration of CCL2 and absolute basophil count were measured in 64 patients with CU and 24 healthy controls. CCL2 was determined with ELISA (R&D Systems, USA) and the absolute basophil count (CD123+ HLA-DR- cells) was determined with flow cytometry (BD, USA). Study was approved by Slovenian National Committee for Medical Ethics. Written informed consent was obtained from each participant before entering the study.

RESULTS

Basophil numbers in CU were reduced compared to controls ($P < 0.0001$) (Figure 1). Serum CCL2 concentration was significantly increased ($P = 0.0002$) in patients with CU (median 279 pg/ml) compared to healthy controls (median 191 pg/ml) (Figure 2). A significant negative correlation ($r = -0.24$, $P = 0.025$) between serum CCL2 concentration and the absolute number of circulating basophils was demonstrated (Figure 3).

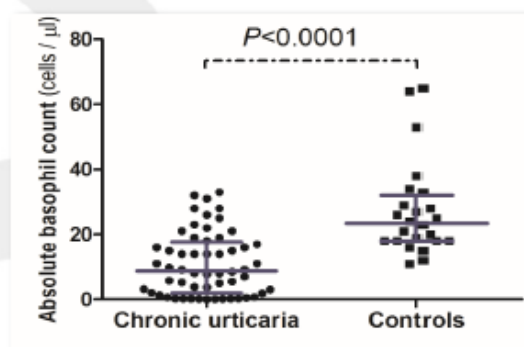


Figure 1: Absolute basophil count in chronic urticaria and healthy controls

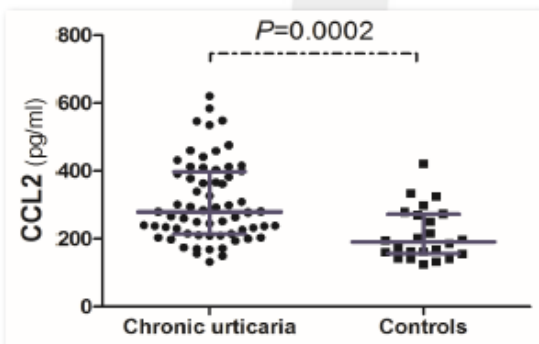


Figure 2: CCL2 expression in chronic urticaria and healthy controls

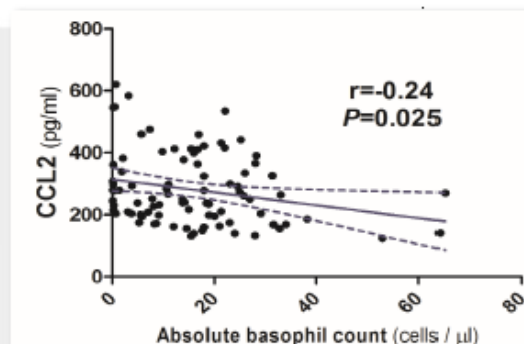


Figure 3: Correlation between CCL2 and basophils in chronic urticaria and healthy controls

CONCLUSION

Our study indicates increase in the level of CCL2 in CU patients, which is associated with a decrease in the number of circulating basophils. CCL2-mediated migration may represent a mechanism for the selective migration of human basophils in CU. Additional studies will help clarify the importance of these observations.

Patient tailored omalizumab treatment in chronic urticaria – our experiences

P. Kopač, M. Zidar, N. Bajrović, R. Eržen, J. Šelb, M. Šilar, P. Korošec, M. Košnik
University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Slovenia

Background

Omalizumab is effective treatment in chronic spontaneous urticaria (CSU). There are reports that treatment schedules should not be uniform, but patient tailored.

Method

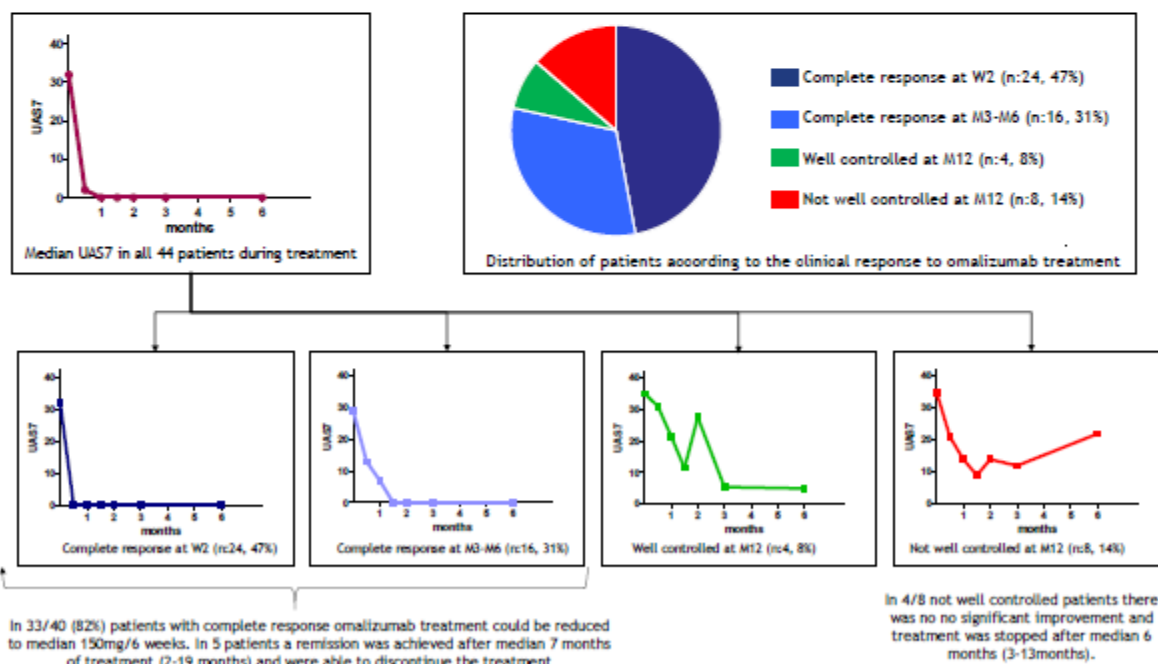
We have analysed clinical response to omalizumab 300 mg/4 weeks in 52 CSU patients (41 females, median age 48 years). Treatment was started by 300 mg/4 weeks. Patients daily reported urticaria activity score (UAS) via a web based application. We analysed UAS7 at the beginning, 2 weeks (W2), 3 months (M3), and 12 (M12) months after first omalizumab application. The following definition of response to treatment were based on UAS7: complete response (UAS7=0), well controlled (UAS7=1-6), not well controlled (UAS7>6) and among last group significant improvement if reduction of UAS7 was 90-30%. In patients with complete response omalizumab dose was stepwise decreased and interval extended to the minimal dose/interval on which patients stayed symptom free.

CLINICAL RESPONSE	UAS7
complete response	0
well controlled urticaria	1-6
not well controlled urticaria	>7

Classification of clinical response to omalizumab treatment

Results

Complete response was achieved in 24/52 (46%) patients already at W2, in 11/52 (21%) patients at M3 and in 5/52 (10%) patients at M12. In 33/40 (82%) patients with complete response omalizumab treatment could be reduced to median 150mg/6 weeks. In 5 patients a remission was achieved after median 7 months of treatment (2-19 months) and were able to discontinue the treatment. In 4/52 (8%) patients CSU was well controlled at M12. 8/52 (15%) patients were not well controlled although in 4 patients significant improvement was achieved and patients continued with omalizumab 300 mg/4 weeks. In 4 patients with no significant improvement treatment was stopped after median 6 months (3-13 months).



Conclusion

Half of the patients with CSU completely respond to omalizumab very rapid and in these patients lower dose (150mg/6 weeks) is sufficient. In third of the patients completely response is achieved in several months and also in these patients less intensive treatment is needed. In patients with partial response, even after year of treatment, higher omalizumab dose is needed, while minority of patients did not respond to treatment and omalizumab was stopped.

Propolis And Thiomersal Important Baseline Patch Test Series Allergens in Slovenia

M. Bizjak, N. Bajrovič, M. Zidam, R. Eržen, P. Kopač, N. Lalek, M. Rezelj, M. Košnik
University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Slovenia

Introduction

The current European baseline patch test series recommended by the European Environmental Contact Dermatitis Research Group does not include propolis and thiomersal. According to the European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing an allergen is suggested for inclusion in the baseline series when routine patch testing of patients with suspected contact dermatitis results in a proportion of contact allergy to the substance exceeding 0.5-1.0%, and when this allergen is ubiquitous and/or clinically highly relevant. Propolis is composed of beeswax, oils, pollen and other substances. Since propolis, colophonium, fragrance mix I (FMI), and *Myroxylon pereirae* have shared constituents cross-sensitization can occur. Our objective was to investigate whether propolis and thiomersal should remain in baseline patch test series in Slovenia.

Methods

Seven hundred and eighty-two patients with suspected contact dermatitis were routinely patch tested with our baseline patch test series allergens between January 2014 and December 2016. Propolis 10% in petrolatum and thiomersal 0.1% in petrolatum were included. Square plastic chambers on hypoallergenic tape were used. The patch tests were removed and read at D2 and again at D3. Positive patch test reactions fulfilled the criteria of at least a one plus (+) reaction at D3 (morphology according to the International Contact Dermatitis Research Group recommendations).



Results

A total of 782 patients were patch tested. 1.4% (11 patients) had a positive patch test to propolis (8 females and 3 males). Out of these 11 patients, 5 (45.5%) were also sensitized to FMI, 8 (72.7%) to colophonium, and 5 (45.5%) to *Myroxylon pereirae*. None out of 11 propolis allergic patients reacted to propolis only. Positive patch test reactions to thiomersal were found in 3.3% (26 out of 782) routinely patch-tested patients.

Table: Multiple sensitizations in propolis-positive patients.

No. of patients	Positive patch test reactions
1	Propolis + FMI
2	Propolis + FMI + colophonium
1	Propolis + FMI + colophonium + <i>Myroxylon pereirae</i>
1	Propolis + FMI + <i>Myroxylon pereirae</i>
3	Propolis + colophonium
2	Propolis + colophonium + <i>Myroxylon pereirae</i>
1	Propolis + <i>Myroxylon pereirae</i>

Conclusions

It is appropriate to include propolis and thiomersal in our baseline series. Propolis is an ubiquitous allergen of local importance to Slovenia as a beekeeping nation. Further studies are needed to determine whether an established contact allergy to propolis in our patients is attributable to cross-reactivity. A proportion of contact allergy to thiomersal exceeds 1.0% and it should therefore also be included in our baseline series.

Exercise induced bronchoconstriction or vocal cord dysfunction in elite competitive swimmer

Marcun R, MD, PhD, Rozman A, MD, Skrgat S, MD, PhD

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik, Slovenia

Objective:

- Common causes of dyspnea in elite athletes are exercise induced bronchoconstriction (EIB) and asthma
- EIB is reversible narrowing of distal airways that follows vigorous exercise in the presence or absence of clinically recognised asthma.

Case report:

- 28 years old competitive elite female swimmer, participant of three Olympic games.
- For years regularly checked at Clinic Golnik.
 - Asthma treated with inhaled glucocorticoids.
 - Allergic rhinitis with hypersensitivity to the house dust mite
 - Gastritis and gastroesophageal reflux
 - Perforated atrial septum, clinically not significant.
- First respiratory symptoms after A cut qualification for Olympics in 2016 (October 2015) during altitude training.
 - Shortness of breath during exercise with coexisting feeling that the air cannot be fully inhaled.
 - Clinical investigation followed by laboratory tests, pulmonary function, echocardiography, exercise challenge test, PEF measurements in the pool during training and competition and gastroscopy didn't explain the symptoms.
 - Therapy with inhaled corticosteroids, long and short-acting beta agonists, antacids was not effective.
- In February 2016 stress testing was carried out with simultaneous videolaryngoscopy (Figure 1). Dysfunction of the vocal cords movement was demonstrated during exercise (Figure 3).
- After foniatic therapy shortness of breath disappeared and she was able to prepare for the Olympic games.

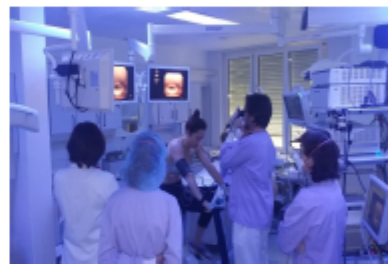


Figure 1. Stress testing with simultaneous videolaryngoscopy



Figure 2. Normal vocal cords movement during exercise



Figure 3. Dysfunction of the vocal cords movement during exercise

Conclusions

In athletes with difficult to control asthma or unexplained shortness of breath during exercise, attention has to be devoted to identifying asthma confounders and coexisting conditions such as exercise-induced glottic or supraglottic laryngeal obstruction, including vocal cord dysfunction, a paradoxical closure of vocal cords during inspiration.

Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in three distinctive groups of patients

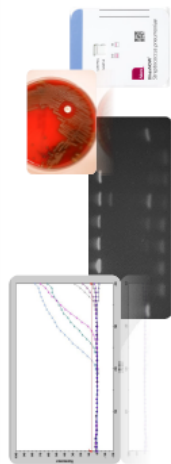
Dane Luznik, Maruša Ravnik, Viktorija Tomić
University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

Background

Lower respiratory tract infections are a leading cause of morbidity and a significant cause of mortality worldwide. The most common cause of lower respiratory tract infections is *Streptococcus pneumoniae*. Detection of pneumococci using conventional microbiological techniques is difficult. Colonization of healthy individuals with *S. pneumoniae* represents a problem in the evaluation of highly sensitive methods for detection of pneumococcal infection. Data on the incidence of colonization by *S. pneumoniae* in patients with chronic pulmonary disease in stable phase are very rare.

Methods

A study was conducted to determine the frequency of *S. pneumoniae* in patients with AE COPD hospitalized in University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik. Respiratory samples were collected from 55 patients with AE COPD and 159 patients hospitalized due to non-infectious reasons. To determine presence of *S. pneumoniae* in respiratory samples we tested samples with 4 different methods. All respiratory samples were cultivated on blood agar plates. Cultures of respiratory samples were also tested with Genprobe Accuprobe test, which is a hybridization test. DNA was isolated from all respiratory samples. In-house real-time PCR and in-house multiplex PCR, both specific to *S. pneumoniae*, were carried out from DNA isolates.

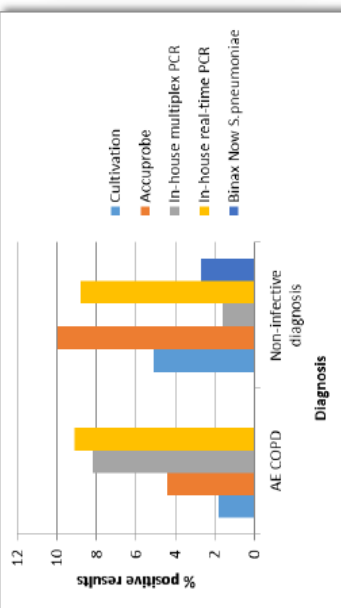


Picture 1. Methods used in prospective study at University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

Results

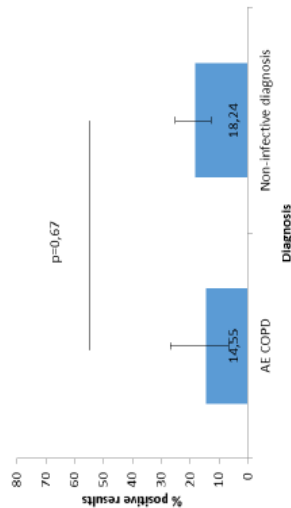
When testing all 214 samples with different methods, we detected 6 (3,5%) to 19 (8,9%) positive results, depending on the method. Method with most positive results was real-time PCR. In group of patients with AE COPD we got 1 (1,8%) to 5 (9,1%) positive results and among patients hospitalized due to non-infectious reasons, we got 2 (1,6%) to 14 (8,8%) of positive results.

With combined results of all 4 methods we determined frequency of *S. pneumoniae* in each group of hospitalized patients. 14,6% of samples from patients with AE COPD and 18,2% samples from patients hospitalized due to non-infectious reasons, were positive for *S. pneumoniae*. The result was quite surprising: we expected higher percentage of positive samples in group of patients with AE COPD than in group of patients with non-infectious disease. But statistical analysis showed that the difference between these two groups was not statistically significant, P-value was 0,67



Graph 1. Comparison of positive results from all 5 methods depending on the group of patients

Combined results of all 5 methods



Graph 2. Statistical evaluation of combination of all methods

Conclusions

S. pneumoniae was found in 14,6% of patients with AE COPD. Statistically there was no significant difference in pneumococcal colonization between patients with AE COPD and patients hospitalized due to non-infectious reasons.

Viability of isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Slovenian National Collection of Mycobacteria

Sandra Ažman, Irma Perko, Manca Žolnir-Dovč
University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

Background

Slovenian National Collection of Mycobacteria strain contains more than 4400 *Mycobacterium tuberculosis* (MT) isolates from similar number of Slovenian patients, 4600 NTM clinical isolates and approximately 200 drug resistant MT and NTM isolates from different Balcan countries. The aim of our study was to observe the loss of viability of drug resistant MT strain stored by freezing on glass beads at -20°C.

Methods

Abundant culture of MT isolates grown on Löwenstein-Jensen (LJ) media were inoculated on Microbank beads and stored at -20°C and -70°C. Strains included in this study were resistant to isoniazid and stored in our collection at -20°C from a few months to 21 years (1996 to 2016). To revive these isolates two to three beads from Microbank were inoculated into MGIT and on LJ media and incubated in the BACTEC MGIT 960 or incubator at 37°C. Older strains (e.g. from 1996 to 2010) were inoculated to both (MGIT and LJ media), though younger strains (from 2010 to 2016) were inoculated on LJ media only.



Figure 2: MGIT media with glass beads



Figure 3: BACTEC MGIT 960 Mycobacterial Detection System

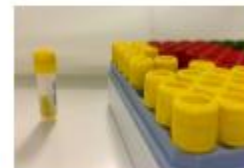
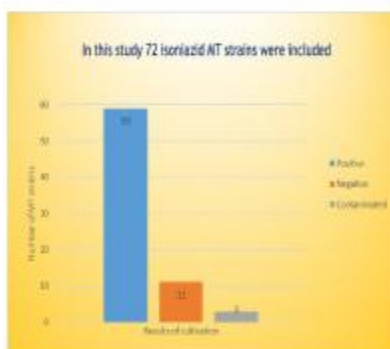


Figure 1: Tubercle bacilli were stored on glass beads MICROBANK



Figure 4: Subcultivation of tubercle bacilli from liquid MGIT to solid LJ medium

Results



Graph 1: Results of cultivation



Graph 2: Result of survival

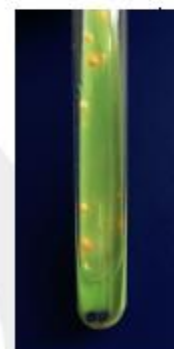


Figure 5: Growth of MT on solid media LJ

Conclusions

We can conclude that isoniazid resistant MT isolates preserved on glass beads at -20°C survive approximately 8 years with 100% recovery rate. After longer storage, we have observed significant decline in viability of tubercle bacilli.

GENETSKA ANALIZA IZOLATOV IZ SKLOPA *MYCOBACTERIUM* *ABCESSUS* NACIONALNE ZBIRKE NETUBERKULOZNIH MIKOBAKTERIJ KLINIKE GOLNIK

Sara Truden¹; Manca Žolnir-Dovč¹; Marjanca Starčič Erjavec²

¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 38, 4204 Golnik

² Biotehniška fakulteta, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana

Sara.truden@klinika-golnik.si

Uvod

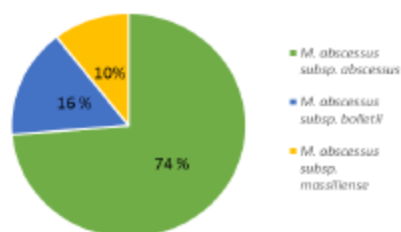
- Netuberkulozne mikobakterije (NTM) uvrščamo v rod *Mycobacterium* (M.), z več kot 175 poznanimi bakterijskimi vrstami.
- Najpogostejše povzročajo okužbe pljuč, kože in mehkih tkiv, za katere so predvsem odgovorne bakterije iz sklopa *M. avium*, *M. abscessus*, *M. xenopi*, *M. kansasii*.
- Okužbe z bakterijami iz sklopa *M. abscessus* so danes v porastu, predvsem pri populaciji bolnikov s cistično fibrozo (CF).
- Sklop sestavljajo 3 podvrste: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *bolletii*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*.
- Za zdravljenje okužb z bakterijami iz sklopa *M. abscessus* je ključna identifikacija podvrste in detekcija mutacij v genih *erm(41)* in *rml*, ki posredujejo odpornost izolatov proti makrolidom. Ti so terapija izbora pri bolnikih s CF.

Material in metode

- Analizirali smo 38 slovenskih izolatov iz sklopa *M. abscessus* izoliranih iz kužnin bolnikov v obdobju med januarjem 2000 in decembrom 2016 (Nacionalna zbirka NTM, Klinika Golnik) (slika 3).
- Izolate smo identificirali z diagnostičnim kompletom GenoType NTM-DR (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) (slika 2).

Rezultati

Delež izoliranih podvrst iz sklopa *M. abscessus* iz kužnin bolnikov v Sloveniji (n=38)



Slika 1: Prikaz zastopanosti posameznih podvrst iz sklopa *M. abscessus* med izolati izoliranimi iz kužnin bolnikov v Sloveniji v obdobju od januarja 2000 do decembra 2016. V raziskavo smo zajeli 1 izolat pri vsakem bolniku.

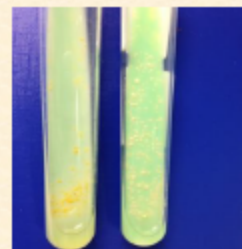
- Med slovenskimi izolati mikobakterij iz sklopa *M. abscessus* ni bilo prisotne mutacije v genu *rml*.

- Vsi izolati vrste *M. abscessus* subsp. *bolletii* in 89 % izolatov vrste *M. abscessus* subsp. *abscessus* ima mutacijo v genu *erm(41)*, ki posreduje inducibilno odpornost proti makrolidom.

- Izolati vrste *M. abscessus* subsp. *massiliense* imajo mutacijo v genu *erm(41)*, a je gen nefunkcionalen in posledično izolati niso zmožni razviti inducibilne odpornosti proti makrolidom.



Slika 2: Identifikacija mikobakterijskih vrst z diagnostičnim kompletom GenoType NTM-DR.



Slika 3: Rast bakterije *M. abscessus* (desno) in bakterije *M. avium* (levo) na gojišču Löwenstein-Jensen.

Zaključki

- Med slovenskimi izolati iz sklopa *M. abscessus* prevladuje podvrsta *M. abscessus* subsp. *abscessus*, ki je najpogostejše izolirana podvrsta tudi v nekaterih evropskih državah.
- Med našimi izolati prevladuje inducibilna odpornost proti makrolidom, kot posledica mutacije v genu *erm(41)* in je prisotna kar pri 81,6 % izolatov.
- Poznavanje deleža inducibilno odpornih izolatov v Sloveniji je še posebej pomemben podatek, ko se obravnava okužbo z bakterijami iz sklopa *M. abscessus* pri bolnikih s cistično fibrozo, saj je od tega odvisen tudi izid zdravljenja.

Nation-wide analysis of clinical isolates of *M. intracellulare* and *M. abscessus* and prevalence of inducible macrolide resistance

Sara Truden, BSc¹, Manca Žolnir- Dovč, PhD¹, Sandra Ažman BSc¹

Email: sara.truden@klinika-golnik.si

¹University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Laboratory for Mycobacteria, Golnik 36, SI-4204 Golnik, Slovenia

Introduction and purpose

Nontuberculous mycobacteria (NTM) are ubiquitous opportunistic pathogens that can cause disease among immunocompromised as well as immunocompetent patients. Two important groups belong to NTM: *Mycobacterium avium* complex (MAC) and *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC). MABSC can have intrinsic or acquired mechanisms of resistance to macrolides due to mutations in *erm(41)* and *rrl* genes, respectively. Our partly prospective and partly retrospective study was done with purpose to answer on three questions:

- how many Slovenian isolates that belonged to *M. intracellulare* now belong to new species *M. chimaera*,
- which of 3 new subspecies of *M. abscessus* is predominant among Slovenian human isolates,
- how many Slovenian isolates of *M. abscessus* have a mutation in *erm(41)* gene, that is responsible for inducible macrolide resistance.

Methods

Molecular genetic analysis was performed on total of 128 clinical isolates of NTM from Slovenian National NTM Collection Golnik. Twenty-eight *M. abscessus* and 100 *M. intracellulare* isolates, obtained from January 2007 til August 2016 were analysed. GenoType NTM-DR® (Hain, Germany) was used to divide *M. abscessus* into three subspecies: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* and same method was used to assign isolates that before belonged to *M. intracellulare* to *M. chimaera*. At the same time information about mutation in *erm(41)* and *rrl* gene was obtained.

Our results show that:

- most of the Slovenian isolates of MABSC belong to *M. abscessus* subsp. *abscessus*, other two subspecies are rarely isolated,
- in our country *M. intracellulare* is a little more frequent as *M. chimaera*, 52% and 48% respectively,
- inducible macrolide resistance is common among Slovenian MABSC isolates: mutation in *erm(41)* gene was absent in only two isolates and they belonged to *M. abscessus* subsp. *abscessus*, all isolates (n=4) *M. abscessus* subsp. *bolletii* had a mutation in *erm(41)* gene,
- it is important to detect mutation in *erm(41)* because macrolides are frequently used to treat infections against MABSC and in our case macrolide therapy won't give a positive outcome.



UNIVERZITETNA KLINIKA ZA PLIČNE BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK

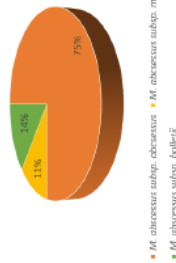
UNIVERSITY CLINIC OF RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES GOLNIK

Golnik 36, 4204 Golnik, Slovenija T: + 386 (0)4 25 89 409 F: +386 (0)4 25 89 117 E: sara.truden@klinika-golnik.si W: www.klinika-golnik.si

Results

Graph1: Percentage of *M. abscessus* complex subspecies among Slovenian isolates

Percentage of *M. abscessus* complex subspecies among Slovenian isolates



Graph2: Percentage of *M. chimaera* among previously known isolates as *M. intracellulare*

Percentage of *M. chimaera* among previously known isolates as *M. intracellulare*

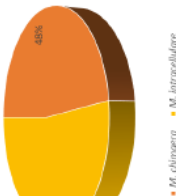


Table 1: Prevalence of inducible macrolide resistance due to mutation in *erm(41)* gene among Slovenian isolates

Prevalence of inducible macrolide resistance due to mutation in <i>erm(41)</i> gene			
<i>M. abscessus</i> complex (n= 28)			
↙	↓	↘	
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> (n=24)	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> (n=3)	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> (n=4)	
Inducible resistance (n=21)	Inducible resistance (n=0)	Inducible resistance (n=4)	
Sensitive (n=3)	Sensitive (n=3)	Sensitive (n=0)	

Figure 1: *M. intracellulare* (left) and *M. abscessus* (right) grown on Löwenstein-Jensen media



Conclusions

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS IN PATIENTS TREATED AT UNIVERSITY CLINIC GOLNIK IN 5-YEARS PERIOD

Petra Svetina¹, Urska Bicek², Manca Zolnir - Dovc¹, Viktorija Tomic¹

¹ University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

² Student, Medical Faculty

Nontuberculous mycobacteria are free living environmental microorganisms. Some are human pathogens and may cause asymptomatic infection or clinically important disease - mycobacteriosis. Mycobacteriosis is more common in persons with preexisting lung disease or in immunocompromised persons. Clinically mycobacteriosis manifests itself as lung, lymph nodes, skin and soft tissue involvement or disseminated form of disease. Before treatment is considered accurate identification of nontuberculous mycobacteria is necessary since their susceptibility to antimicrobials differs substantially. Incidence of tuberculosis in Slovenia is low and increase in mycobacteriosis is expected. Our analysis shows occurrence of mycobacteriosis in 5-years period.

Methods and Results:

Retrospectively we analysed all patients with nontuberculous mycobacteriosis treated in out-patient clinic for mycobacteria at University Clinic Golnik from 2011 till 2016. We treated 89 patients; 39 female (average age 64 years) and 48 male (average age 65 years) (Figure 1). Among women more than half were former smokers (51%), 31% non-smokers, 10% active smokers; information on smoking status was missing in 3 cases (8%). Among men 38% were non-smokers, 31% former smokers, and 19% were still smoking; in 6 cases (12%) information on smoking was missing. Smoking status is shown in Figure 2.

Microbiological confirmation of nontuberculous mycobacteria was in most cases achieved from respiratory samples: in 45 men (94%) and 34 women (87%). Most common underlying disease in men was COPD (Figure 3). We isolated different mycobacterial species, with *M. kansasii* and *M. xenopi* being the most prevalent (Figure 4).

Figure 1: Gender of patients

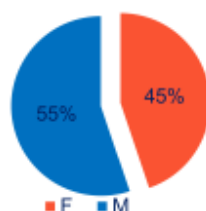


Figure 2: Smoking status

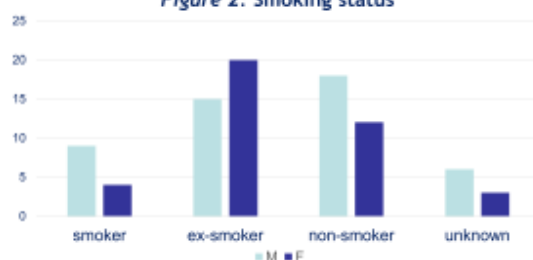


Figure 3: Comorbidities

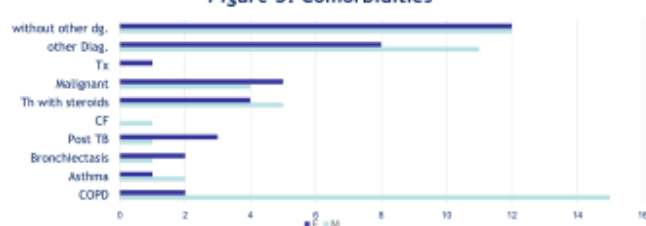
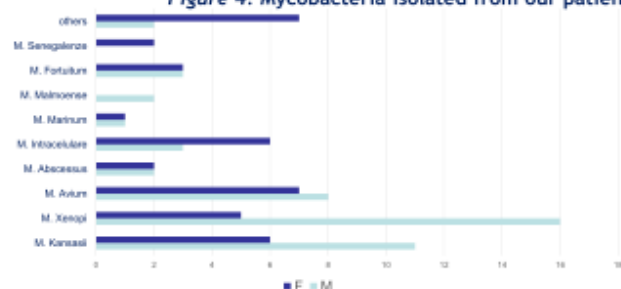


Figure 4: Mycobacteria isolated from our patient



Conclusion:

Nontuberculous mycobacteriosis is becoming an important healthcare problem due to increasing number of infections, population aging, more patients with underlying diseases, increasing rate of HIV infections, increase in surgical and other medical interventions and increasing number of patients with lung diseases. In countries with low incidence of TB like Slovenia an increase in nontuberculous mycobacteriosis is expected.

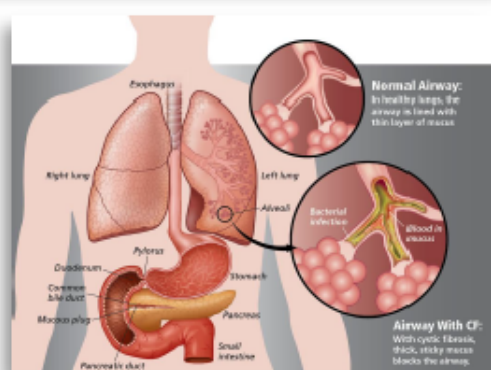
BACTERIAL PATHOGENS DETECTED IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Vesna Spendal, Natasa Fajfar, Dane Luznik, Viktorija Tomic

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

Background

Cystic fibrosis (CF) is the most common genetic disease that mostly affects the lungs. In CF a defect (mutation) in a gene changes a protein that regulates the movement of salt in and out of cells. The result is thick, sticky mucus in the lungs which provides an ideal breeding ground for bacteria which causes persistent lung infections and limits the ability to breathe over time.



Picture 1. A look inside cystic fibrosis.



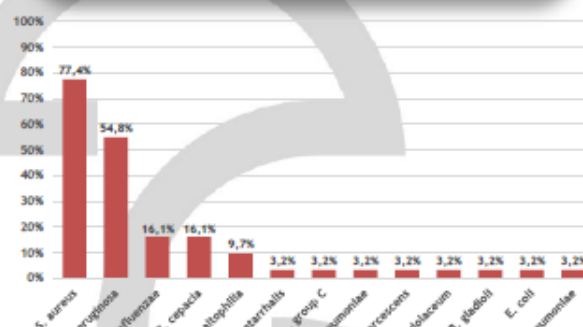
Picture 2. An X-ray of a Cystic Fibrosis patient. The lungs are filled with mucus (left). An X-ray of a healthy person (right).

Methods

- In the Laboratory for Respiratory Microbiology at UCRAD Golnik a total of 471 clinical isolates were recovered from various clinical samples from 31 patients (21 female, 10 male) with CF over a ten-year period between 2006 and 2016.
- Microbial pathogens were detected by cultivation and confirmed by commercial tests for bacterial identification (BioMérieux) or MALDI TOF (Bruker).

Results

- Thirteen different potentially pathogenic bacteria were found.
- The most commonly isolated pathogen was *Staphylococcus aureus*, found in 77,4 % of patients. In two cases we isolated methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).
- Infection with *Pseudomonas aeruginosa* was confirmed in 54,8 % of patients.
- Haemophilus influenzae* and *Burkholderia cepacia* were isolated in 16,1 % of patients each, followed by *Stenotrophomonas maltophilia* in 9,7 % patients.
- Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* group C, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were found in 3,2 % patients.



Graph 1. % of bacterial pathogens colonizing lungs of patients with CF

Objectives

The aim of this study was to characterize the bacterial pathogens colonizing lungs of patients with CF admitted to University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik (UCRAD).

Conclusions

The results showed that *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* are the most commonly isolated organisms from the respiratory tract of these CF patients. Multidrug resistant organisms were uncommon.

Febrile Neutropenia and Neutropenia Grade 3/4 in Daily Practice Adjuvant Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer

N. HRIBERNIK, M. Globocnik Kukovica, A. Herzog, T. Cufer
University Clinic Golnik, Slovenia

Background

Platinum-based adjuvant Cht is an intermediate risk factor for febrile neutropenia in patients with operable NSCLC.

This study aimed: 1. to assess the incidence of febrile neutropenia (FN) and neutropenia of higher grade (N G3/4) in a group of patients, treated in everyday clinical practice and 2. to determine groups of patients that are at higher risk for developing FN and N G3/4.

Methods

This observational cohort study included 150 consecutive patients treated with platinum-based adjuvant Cht at University Clinic Golnik from January 2010 to May 2016. Complete blood counts were taken on day 1 and day 8 of each cycle and anytime during Cht if clinically indicated. Primary prophylaxis with G-CSF (pG-CSF) was used based on physician's decision. Patients and treatment characteristics were collected from the hospital registry data (Table 1). Average number of Cht cycles was 3.7 (range 1-4). To assess risk factors a logistic regression analysis was conducted.

Table 1. Number and percentage of patients by demographic and treatment characteristics.

Age	< 70	130 (87%)
	≥ 70	20 (13%)
Gender	male	100 (67%)
	female	50 (33%)
Histologic type	squamous	73 (49%)
	non-squamous	77 (51%)
Stage	I-II	103 (69%)
	III	47 (31%)
WHO PS	0	33 (22%)
	1+	117 (78%)
Comorbidities	yes	54 (36%)
	no	96 (64%)
Type of surgery	lobectomy/other	116 (80%)
	pneumectomy	29 (20%)
Cht regimen	cis/vin	120 (81%)
	carbo/vin	28 (19%)
pG-CSF	yes	10 (7%)
	no	140 (93%)
Year of treatment	2010 - 2012	61 (41%)
	2013 - 2016	89 (59%)

Results

Only 6/150 (4%) patients developed FN and 43/150 (29%) patients developed N G3/4 (Figure 1), none of those patients received pG-CSF. Out of nine risk factors assessed (age, gender, histologic type, stage, performance status (WHO PS), presence of comorbidities, type of surgery, Cht regimen and year of treatment) only year of treatment appeared to be a significant predictor of incidence of FN plus N G3/4 in the regression model. However, inspecting frequencies we could observe tendencies towards higher incidence of FN in subgroups of patients with pneumectomy, higher PS and Cht regimen containing carboplatin (Figure 2).

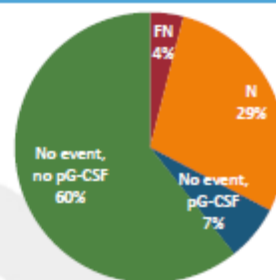


Figure 1. Incidence of FN and N G3/4, all patients.

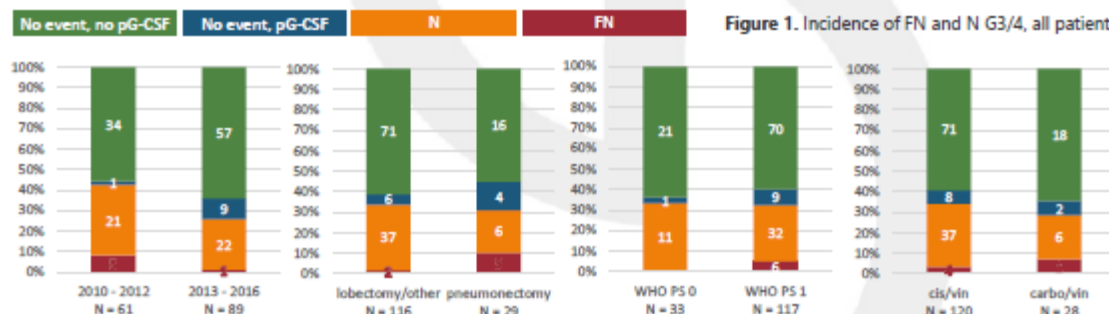


Figure 2. Incidence of FN and N G3/4 by year of treatment, type of surgery, WHO PS and Cht regimen respectively.

Conclusions

The incidence of FN plus N G3/4 during platinum-based adjuvant Cht for NSCLC in our daily practice is comparable to the incidence reported in clinical studies. According to our observation, patients with pneumectomy, higher PS and Cht regimen containing carboplatin seem to benefit more from pG-CSF. Decline in FN and N G3/4 incidence in the second treatment period (2013 – 2016) is probably reflecting more adequate use of pG-CSF in our clinic.

Survival of elderly advanced NSCLC patients treated with TKIs: real-world data

Mirjana Rajer, Ana Herzog, Tanja Cufer

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

Background

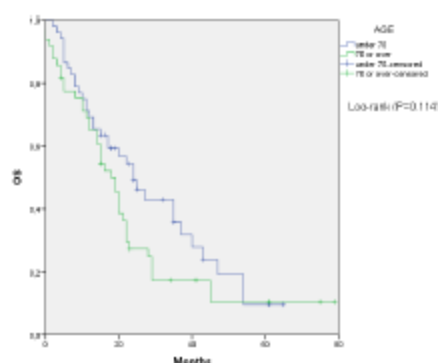
Tyrosine kinase inhibitors (TKI) are an established treatment in patients with EGFR-positive or ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), regardless of age. In pivotal clinical trials, median survival rates up to 36 months have been observed in patients treated with first-line TKIs. Implementing results into routine treatment of the elderly poses a challenge.

Methods

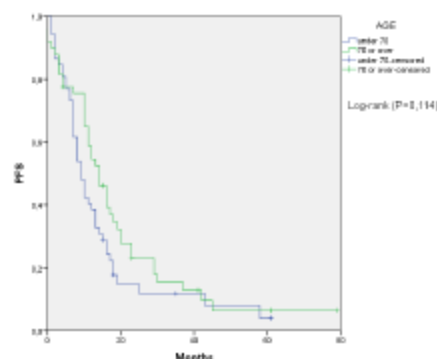
We analysed survival data of 101 NSCLC patients harbouring EGFR or ALK alterations diagnosed and treated at the University Clinic Golnik from 2010 until 2015. All the data were acquired from the prospective hospital-based cancer registry. All included patients had advanced disease and were treated with TKI in the first line: 6 (5.9%), patients received afatinib, 8 (7.9%) crizotinib, 18 (17.8%) erlotinib and 69 (68.3%) gefitinib. We analysed overall (OS) and progression-free (PFS) survival using the Kaplan Meier methodology.

Results

Out of 101 patients 23 (22.8%) were male and 78 (77.2%) female. 55.4% were non-smokers. The mean age was 68.5 years (39–89). We divided the patients into two groups: those aged 70y or more (49; 48.5%) and those under 70y (52; 51.5%).



For OS there were no statistically significant differences between the two age groups (Log-rank test, $P=0.114$). Median OS in patients $< 70y$ was 24 months while in patients $\geq 70y$ it was 18 months. Even if not statistically significant, the survival curves began to split after 1 year, indicating better survival for younger patients with 3-years OS 44% in $<70y$ and 17% in $\geq 70y$.



For PFS there were no statistically significant differences between the two age groups (Log-rank test, $P=0.114$). Of note, patients $\geq 70y$ seem to have better median PFS compared to younger patients (14 months vs. 9 months).

Among the 101 patients, 45 (44.6%) received 2nd line treatment (25 patients received one of the EGFR TKIs and 20 patients received chemotherapy). Of 52 patients $< 70y$, 34 (65.4%) received 2nd line treatment, while of 49 patients $\geq 70y$ only 11 (22.4%) received 2nd line treatment. The difference is statistically significant at $p<0.001$ (Pearson Chi-square test).

Conclusions

Lack of evidence from clinical trials could lead to suboptimal treatment of elderly NSCLC patients. In our real-world data, even not statistically significant, PFS was longer in elderly patients, while at the same time OS was shorter. A possible explanation could be, that the majority of elderly patients do not get the 2nd line of treatment. Further analysis is planned to assess factors related to the low rate of 2nd line therapy for the elderly.

Detectability of activating and resistance EGFR mutations in plasma

Mitja Rot¹, Izidor Kern¹ MD, Katja Mohorčič¹ MD, Tanja Čufer¹ MD, Partha Das² MD
¹University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia
²Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA

Background

Plasma testing for activating and resistance mutations has recently become a challenging method in molecular pathology, because of its non-invasiveness and capability of tests to detect very small numbers of DNA copies in samples.

Objectives

The aim of our study is to evaluate the detectability of activating and resistance mutations in plasma samples of patients with lung adenocarcinoma that were EGFR positive in tumor specimen and treated with TKI.

Methods

Blood samples were collected into Roche Cell-Free DNA Collection Tube (CE-IVD). Samples were processed within 7 days, using one centrifugation step at 4°C, 2189xg, 10 mins. 2 ml of plasma samples were stored at ≤ -80 °C up to 7 days. cfDNA extraction from plasma was performed by Cobas cfDNA Sample preparation kit (Roche, USA), which was followed by allele specific PCR testing using Cobas EGFR Mutation Test V2 (Roche, USA).

Results

- In this study we included 48 subjects; 11 male (23 %) and 37 female (77 %) patients. EGFR mutations of 6 common mutation calls from exons 18-21 were present in the study plasma samples (G719X, exon 19 deletions, T790M, S768I, exon 20 insertions and L858R).
- 41 patients had blood acquisition before TKI therapy and those were evaluated for detectability of activating mutations. Our results showed that plasma samples of 34 patients contained activating mutations, rendering detectability of such mutations at 82,2 % (Table 1). The most frequent mutations were exon 19 deletions, followed by L858R mutation. We also compared detectability in regard to gender (Table 2).

Table 1: Number of all mutations in plasma (before TKI therapy)

MUTATION	G719X	Exon 19 deletions	T790M	S768I	Exon 20 insertions	L858R
No. of detected mutations	2	23	1	2	0	9
No. of not detected mutations	1	3	0	1	1	2

Table 2: Detectability of activating mutations in plasma in regard to gender

Activating mutations...	...detected	...not detected	TOTAL
Male patients	8 (88,8 %)	1	9
Female patients	26 (81,2 %)	6	32

- 21 patients treated with EGFR TKI were monitored for T790M resistance mutation. Patients which samples showed T790M in plasma or (re)biopsy, regardless of TKI treatment start and duration, were taken into consideration. Our results showed 76,2 % detectability of T790M in plasma and that there was not much difference in detection of activating mutations in regard to gender.

Table 3: Detectability of T790M in plasma and rebiopsy samples in regard to gender

T790M detectable in...	...plasma only	...(re)biopsy only	...both	Total
Male patients	2 (50 %)	2	0 (0 %)	4
Female patients	9 (52,9 %)	3	5 (29,4 %)	17

Conclusion

Testing of plasma samples showed satisfactory detectability of both activating and resistance mutations, rendering this method of plasma testing suitable for patient monitoring.

PD-L1 in NSCLC cytology

Mile Kovačević, Izidor Kern, Simona Gabrič
University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

Background

PD-L1 is a predictive biomarker for NSCLC, which is determined by immunohistochemistry. Significant number of NSCLCs are diagnosed from cytology samples. No study of PD-L1 expression in NSCLC cytology samples was published to date.

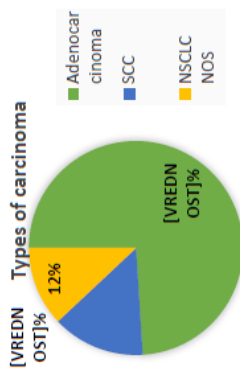
Aims

The aim of this study was to evaluate possibility of immunocytochemical determination of PD-L1 status in primary and metastatic NSCLC.

Methods

We examined 50 consecutive cytology samples from 50 patients (19 TBNAs of mediastinal lymph nodes, 9 FNABs of peripheral lymph nodes, 15 TBNAs of lung, 4 pleural effusions, 2 FNABs of subcutaneous mass and one US – guided FNAB of liver). Methanol fixed cytospins were immunostained on Ventana/Roche BenchMark™ by OptiView DAB Detection Kit using PD-L1 mouse monoclonal antibody, clone 22C3, DAKO, Denmark 1:50 in 1%BSA. Nuclei were counterstained with Hematoxylin. Samples containing 100 or more tumor cells were considered representative. PD-L1 expression was evaluated on tumor cells with membranous staining. PD-L1 positivity was defined by cutoff value of 1%. 18 patients had concurrent histology samples used for PD-L1 immunohistochemistry (FFPE sections, same PD-L1 antibody clone and platform).

Results



Concordance in PD-L1 expression between cytology and histology samples was 78%. All types of cytology samples examined in the study showed to be representative for evaluation. Most problems occurred in evaluation of pleural effusion due to nonspecific cytoplasmic staining for PD-L1 in histiocytes.

Table 1: PD-L1 expression in NSCLC cytology samples

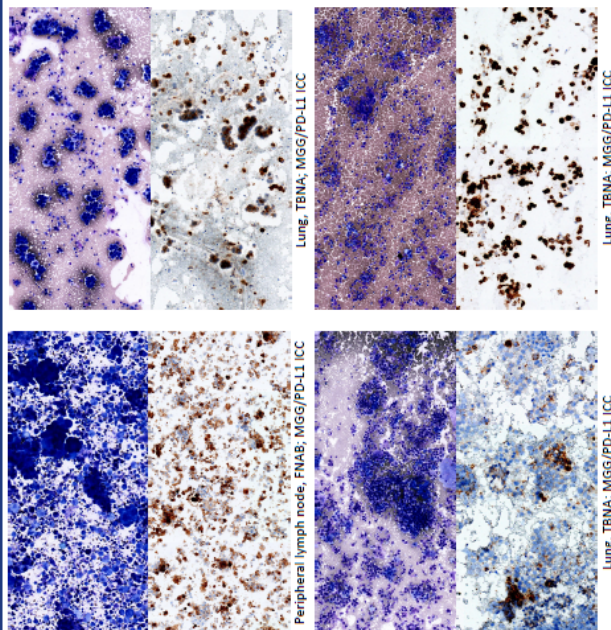
	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma	Non-small cell carcinoma NOS
PD-L1 positive	73% (27 samples)	57% (4 samples)	100% (6 samples)
ICC			

Conclusions

Cytology samples are adequate for evaluation of PD-L1 expression in primary and metastatic NSCLC.



UNIVERZITETNA KLINIKA ZA PLIČNE BOLEZNI IN ALERGIJSKE GOLNIK
UNIVERSITY CLINIC OF RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES GOLNIK
Golnik 38, 4204 Golnik, Slovenia T: +386 (0)4 25 69 414 F: +386 (0)4 25 69 420 E: mile.kovacevic@ukrga-golnik.si W: www.ukrga-golnik.si



PD-L1 expression in different samples of non-small cell lung cancer

Mile Kovačević, Izidor Kern

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia

Background

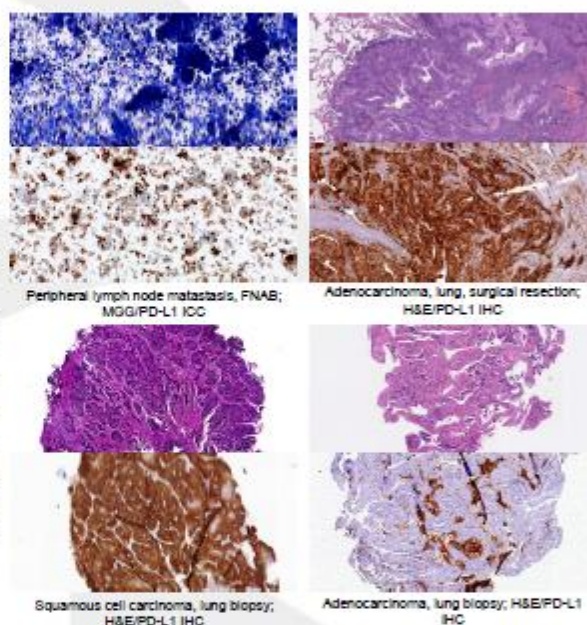
PD-L1 is a predictive biomarker for immunotherapy, which requires assessment of PD-L1 expression.

Aim

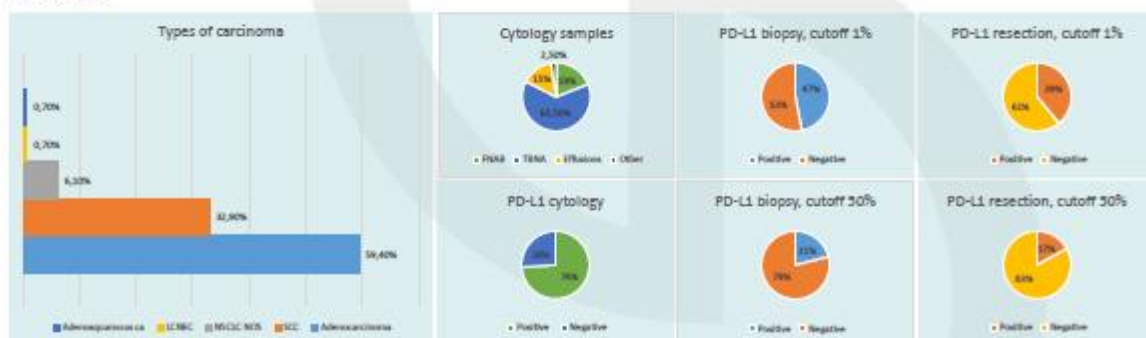
The aim was to evaluate adequacy of histology and cytology samples for PD-L1 testing.

Methods

307 samples (208 biopsies, 41 resections and 58 cytology samples) from 276 patients were stained for PD-L1. Methanol-fixed cytopspins and FFPE sections stained with PD-L1 mouse monoclonal antibody (clone 22C3, Dako, Denmark) on automated staining platform (Benchmark, Roche, USA). 17 and 12 patients had cytology/biopsy and biopsy/resection specimens, respectively. PD-L1 expression was evaluated on tumor cells. Samples containing 100 or more tumor cells were considered representative. PD-L1 positivity was defined by cutoff values of 1% and 50%.



Results



Patients with cytology/biopsy and biopsy/resection specimens showed 77% and 100% concordance, respectively.

Conclusions

All types of cytology and histology samples included in our study were adequate for evaluation of PD-L1 expression in tumor cells of NSCLC.

Experiences and opinions of teachers about education in advance care planning in ACTION project

Hana Kodba Čeh^a, Polona Ozbič^a, Anja Simonič^a, Maja de Brito^b (on behalf of ACTION project)

^aUniversity Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Golnik, Slovenia

^bKing's College London, Cicely Saunders Institute, London, United Kingdom

Background

Respecting Choices model¹ (RC) is a form of advance care planning, where patients and their proxies are helped to understand and reflect on possible future treatment choices and document their personal preferences. ACTION project is a phase III multicentre cluster randomised clinical trial to assess whether the RC Program improves quality of life and symptoms of patients with advanced cancer².

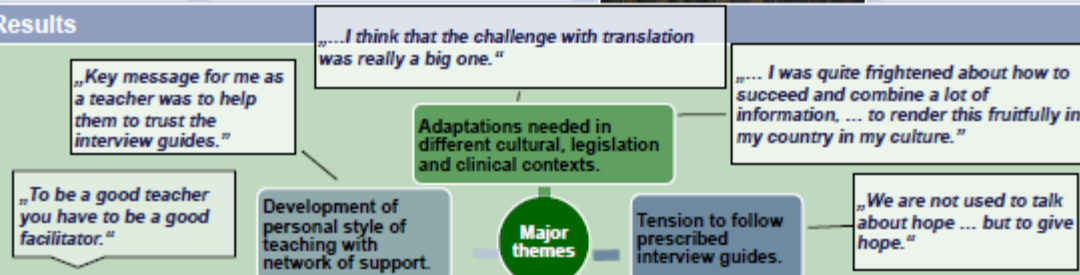
Aim

The aim of this study was to explore the teachers' experiences and opinions about their process of becoming a teacher and later teaching future facilitators in all participating countries.

Methods



Results



KEY FINDINGS

Following the training, participants' knowledge and skills were enhanced, they evolved as ACP facilitators and ACP teachers. They highlighted the value of competent guiding and ongoing communication with the developers of the model and between teachers. Learning in a gradual manner, e.g. role playing, exposing to »real situations«, was important in building confidence. Personal experiences and personal relevance were crucial for successful teaching.

Anxious feelings and doing things „out of comfort zone“ have been part of every teacher experience but in a differing degrees: tension arised from searching the right balance between maintaining the fidelity to an original RC model and adaptation needed for providing culturally sensitive ACP. For some cultures more than for others a direct approach of RC model seemed problematic, e.g. fear of depriving patients of hope, lack of public discourse. Nevertheless, to pursue a formalised process of communication despite unpleasant feelings, it was »justified by something larger«, and it reduced the sense of personal responsibility.

Conclusions

The findings indicate that some aspects of the training process were rather simple, however, the overall process was very demanding in the international context and it required a lot of support and personal engagement. Teachers see RC model as primarily valuable and effective approach but report facing many barriers to the successful implementation, e.g. contextual and cultural characteristics and constraints.

References

1. Briggs L. Shifting the Focus of Advance Care Planning: Using an In-depth Interview to Build and Strengthen Relationships. *J Palliat Med.* 2004; 7(2): 341–349.
2. Rietjens JAC, Korfage LJ, Dunleavy L, Preston NJ, Jabbarian LJ, Amfeldt Christensen C, et al. Advance care planning - a multi-centre cluster randomised clinical trial: the research protocol of the ACTION project. *BMC Cancer.* 2016; 16:246. Doi: 10.1186/s12885-016-2298-x
3. Braun V, Clarke V. A flexible foundation method - thematic analysis. In: *Successful qualitative research.* London: Sage Press, 013; p. 174–180.

Funding: European Union's 7th Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement n° 602541.

ACTION

UNIVERSITY CLINIC OF RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES GOLNIK