



ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
SLOVENIAN RESPIRATORY SOCIETY

Zbornik sestanka

Jesensko srečanje ZPS 2018

Portorož, Hotel Bernardin
30 november-1 december 2018

Izdajatelj
Združenje pnevmologov Slovenije

Urednik zbornika
Mitja Košnik

Strokovna priprava srečanja
Mitja Košnik, Robert Marčun, Sabina
Škrgat, Matevž Harlander, Tanja Čufer,
Barbara Salobir

Organizacija srečanja
Robert Marčun, Mitja Košnik

Strokovno srečanje Združenja pnevmologov so omogočili:

Astra
Boehringer Ingelheim
Glaxo SmithKline
MSD
Novartis

Berlin Chemie Menarini
Chiesi
GSP Mylan
IRIS
Krka
Lek
Medis
Pfizer
Pliva Teva
Providens
Roche

Program

Jesensko srečanje Združenja pneumologov Slovenije		
Kongresni center Bernardin, Portorož		
Petek, 30. november 2018		
09.00-10.00	Robert Marčun	UZ prsnega koša: Kdaj in kako?
10.00-10.30	Odmor	<u>Kava in registracija</u>
10.30-12.00 <u>Astma in KOPB (Sabina Škrjat)</u>		
10.30-10.50	Renato Eržen	Značilnosti bolnikov s KOPB (napovedni dejavniki), ki so pogosto hospitalizirani
10.50-11.10	Urška Lunder	Paliativa pri KOPB
11.10-11.30	Anton Lopert	Blaga astma pri ambulantnih bolnikih-posnetek iz klinične prakse (naravni potek, optimalna obravnava)
11.30-12.00	S. Korn (Germany)	Treatment of asthma patients on primary, secondary and tertiary level in Germany
12:00-12.20 Satelitski simpozij (AstraZeneca): Stephanie Korn: How to recognize severe asthma patient		
12.20-14.00	Kosilo	Meet the professor (Stephanie Korn)
14.00-15.30 <u>Aktualne teme (Mitja Košnik)</u> (Pokrovitelj sklopa je Novartis)		
14.00-14.30	Matjaž Fležar	Fiziološki mehanizmi težke sape pri naporu pri zdravi osebi
14.30-15.00	Kristina Zihel	Presejanje na motnje dihanja v spanju v pulmološki ambulanti
15.00-15.30	Matjaž Turel Tomaž Štupnik	Transplantacija pljuč
15.30-16.00 <u>Okrogla miza Sabina Škrjat:</u> Logistika obravnave težke astme v Sloveniji: kako bolnikom v vseh regijah nuditi enak standard obravnave.		
16.00-16.30	Odmor sponzor MSD	
16.30-18.00 <u>Pljučni rak (Tanja Čufer)</u>		
16.30-16.50	Matevž Harlander	Diagnostični pristop k bolniku z infiltratom na pljučih
16.50-17.10	Tanja Čufer	Multidisciplinarna oskrba bolnika na imunskem zdravljenju raka
17.10-17.30	Katja Mohorčič	Logistična pot obravnave pljučnega raka: od diagnoze do zdravljenja
17.30-17.50	Robert Marčun	Miokardiopatije zaradi sistemskega zdravljenja raka
17.50-18.00		<i>Diskusija</i>
18.00-18.20 Satelitski simpozij GlaxoSmithKline		

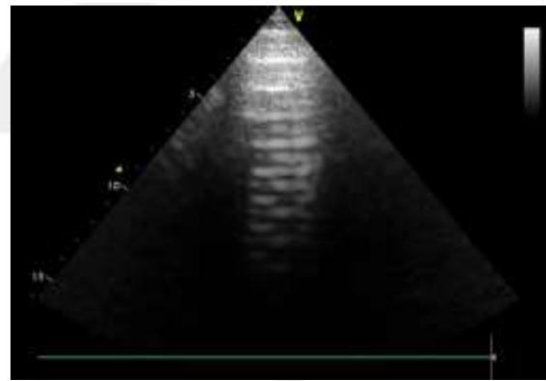
18.30-19.15 <u>Občni zbor ZPS:</u>		
1. <i>Otvoritev skupščine.</i>		
2. <i>Volitve delovnega predsedstva, zapisnikarja in verifikacijske komisije.</i>		
3. <i>Poročilo predsednice o delu v preteklem letu (M. Kosnik).</i>		
4. <i>Poročilo blagajnika (R. Marčun).</i>		
5. <i>Poročilo nadzornega odbora.</i>		
6. <i>Poročilo verifikacijske komisije.</i>		
7. <i>Podelitev Levičnikovih nagrad.</i>		
8. <i>Podelitev Častnega članstva.</i>		
19:15-20.00	Termin za sestanke delovnih skupin ZPS	
20.00	VEČERJA	
Sobota 1. december 2018		
08:00-09.00 <u>Vzporedne delavnice:</u>		
✚ <u>UZ prsnega koša (Robert Marčun);</u>		
✚ <u>Klinična prehrana (Eva Topole);</u>		
✚ <u>Pljučna funkcija (Matjaž Fležar)</u>		
09.00-10.00	Matjaž Fležar	ERS po ERS Samostojen simpozij
10.00-11.15 <u>Aktualne teme (Mitja Košnik)</u>		
10.00-10.30	Irena Šarc	Neinvazivna ventilacija pri akutnem dihalnem popuščanju - predstavitev mednarodnih smernic
10.30-10.45	Prof. Gordana Pavliša, Jordanovac	Prediktori neuspeha NIV terapije u akutnom pogoršanju KOPB-a. Rezultati klinične študije.
10.45-11.15	Petra Svetina	Tuberkuloza. Poročilo o nadzoru ECDC. Presajanje n kemoprofilaksa tuberkuloze: standardi.
11.15-11.30	Odmor	
11:30-13.00 Obravnava bolnika s pljučno hipertenzijo – od suma nanjo do ustreznega zdravljenja (sponzoriran simpozij MSD)		
<u>Moderatorja: Mišo Šabovič in Barbara Salobir</u>		
	Mišo Šabovič	Žilna stena v luči novih spoznanj o pljučni hipertenziji
	Barbara Salobir	Pljučna hipertenzija, ki se zdravi s specifičnimi zdravili in/ali invazivnimi postopki
	Katarina Osolnik	PH pri boleznih pljuč
	Robert Marčun	PH pri boleznih srca
	Polona Mlakar	Diagnostični postopek in uporaba interaktivnega algoritma
	Mišo Šabovič in Barbara Salobir	Zaključek in »take home« sporočila
13:00-14.00	Matevž Harlander	Predstavitve zanimivih kliničnih primerov (Pokrovitelj sklopa je Boehringer Ingelheim)
14:00	Zaključek sestanka	

UZ prsnega koša: Kdaj in kako?

Dr. Robert Marčun dr.med.
Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo Golnik



USTANOVILNA LETO: USTALOBENO IN 1977



USTANOVILNA LETO: USTALOBENO IN 1977

Chest ultrasound syndrome	Sonographic features	Differential diagnosis
Pleurals Pneumothorax	Ancient lung injury -pleural effusion	Pneumothorax, emphysema, pleural adhesions
Pleural effusion	Lung semi-specific for pneumothorax -like free space -dark spot (fluid column and a normal -sign: meniscus for effusion)	Pleural effusion, pleural thickening, paraneoplastic fluid collection
Parenchymal Consolidation	1) Dynamic pattern (loss of hyperechoic -frequency of aerogenicity -lines)	Respiratory infection, atelectasis, pulmonary embolism
Interstitial syndrome		Diffuse interstitial pulmonary syndrome, sarcoidosis, pulmonary oedema, interstitial lung disease, drug-induced, total chronic pulmonary embolism, pulmonary infarction, lymphangitis
Respiratory Diaphragm dysfunction	Interrupted parietal pleura and reduced parietal movement in the course of subdiaphragmatic -inflammation	Malignant chest wall invasion
Diaphragm dysfunction		Diaphragmatic paralysis, atelectasis, inflation of diaphragm

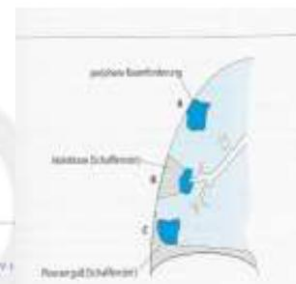
Eur Respir Rev 2016; 25: 230-246 | DOI: 10.1183/16000617.0047-2016



USTANOVILNA LETO: USTALOBENO IN 1977

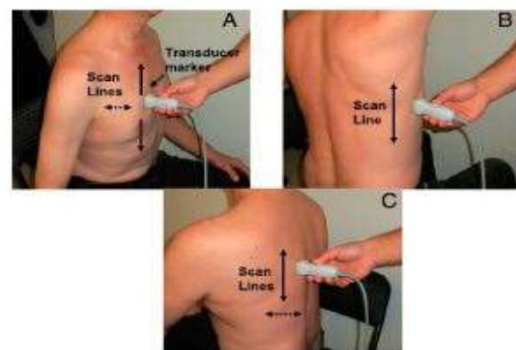
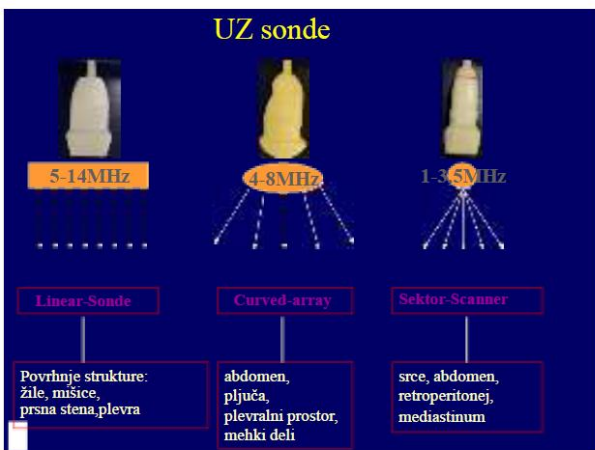
Pljučni parenhim

- plevropnevmonija
- pljučni karcinom
- atelektaza
- pljučna embolija



USTANOVILNA LETO: USTALOBENO IN 1977

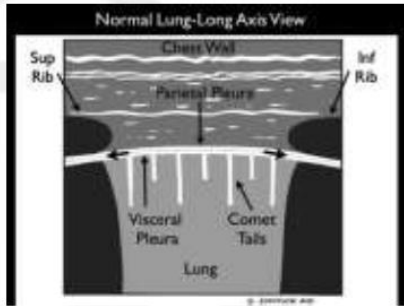
UZ sonde



CHEST 2011; 140(5):1332-1341



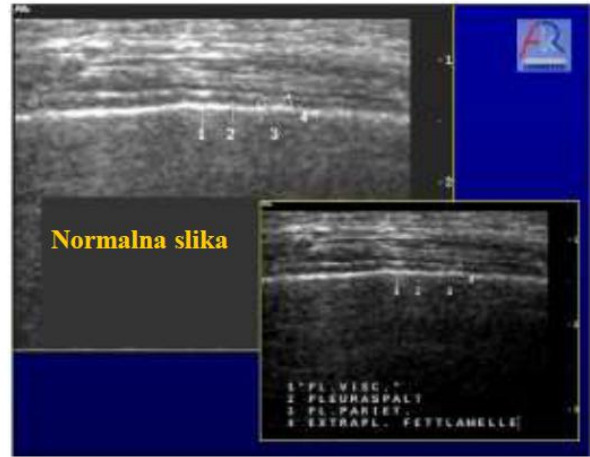
USTANOVILNA LETO: USTALOBENO IN 1977



Crit Care Clin 30 (2014) 93–117



USTAV ZA VEŠTAČENJE IZ OBLASTI REANIMACIJE IZ 2007



Normalna slika

10 bazičnih znakov

- The bat sign
- The A-line
- Lung sliding
- The quad sign
- The sinusoid sign
- The tissue-like sign
- The shred sign
- The B-line (& lung rockets)
- The stratosphere sign
- The lung point

Important note
There is no DVD (in progress). Note possible that dynamic images can be replaced by M-mode snapshots. Lung movement is a mechanical fact, which can be understood perfectly by making static images instead of audio. even DVD is a minor detail.

The mastery of these signs allows control of multiple settings: acute respiratory failure, ARDS management, hemodynamic therapy in shocked patient, neonate assessment, traumatized patient. It works in up-to-date ICUs as well as austere areas or spaceships.

1) The bat sign

The pleural line and the upper and lower ribs make a permanent landmark

The bat sign is a basic step. It allows to locate the lung surface in any circumstances (acute dyspnea, subcutaneous emphysema...)

2) The A-line

Hyperechoic horizontal artifact arising from the pleural line

A-lines indicate air*, whether physiologic or pathologic

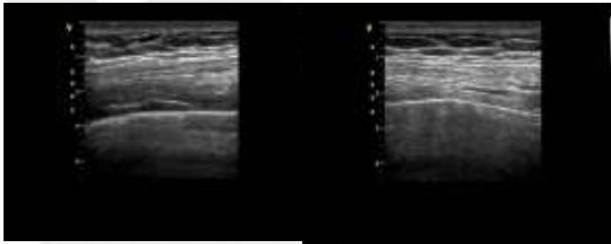
* For purists, the term got it better

3) Lung sliding and seashore sign

The pleural line normally separates two distinct patterns (in M-mode). This demonstrates lung sliding, without Doppler

Ultrasound Diagnosis of Pneumothorax

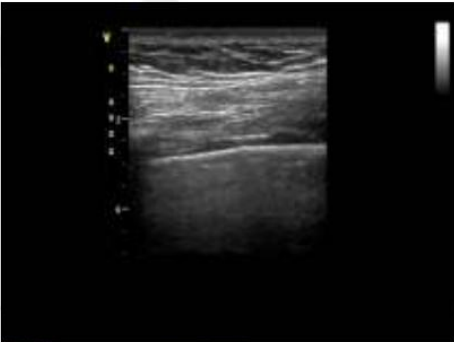
- Use 10 MHz Probe
- Position 1: Anterior Chest View
- Position 2: Lateral Chest View
- Begin in Long Axis Orientation, Then Swivel Probe to Short Axis



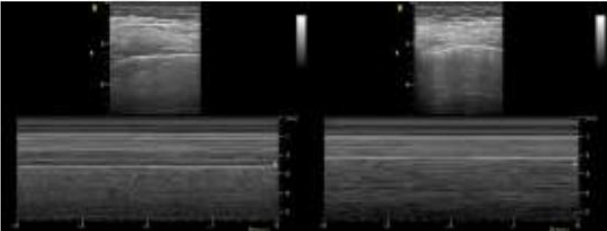
Pnevmotoraks

- lung sliding, lung gliding
- lung pulse
- seashore sign-barcode sign
- lung point

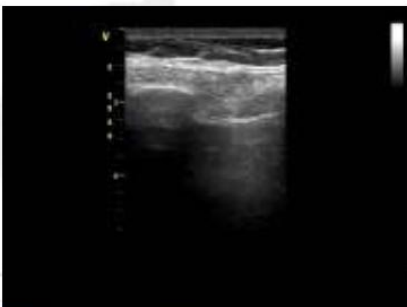
Lung sliding, lung gliding



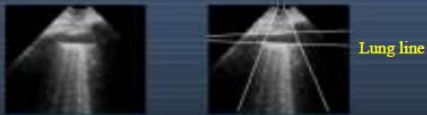
Seashore sign-barcode sign



Lung point



4) Pleural effusion:
The quad sign



Lung line

Quad image between pleural line, shadow of ribs, and the lung line (deep border, always regular)

Quad sign and simusoid sign are universal signs allowing to define any kind of pleural effusion regardless its echogenicity



CEURF - D. Lichtenstein - Réanimation Médicale - Hôpital Ambroise-Paré



5) Pleural effusion:
Sinusoid sign

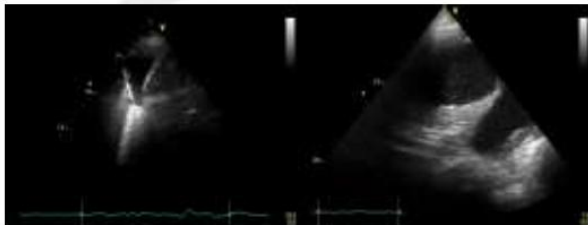


Inspiratory movement of lung line toward pleural line

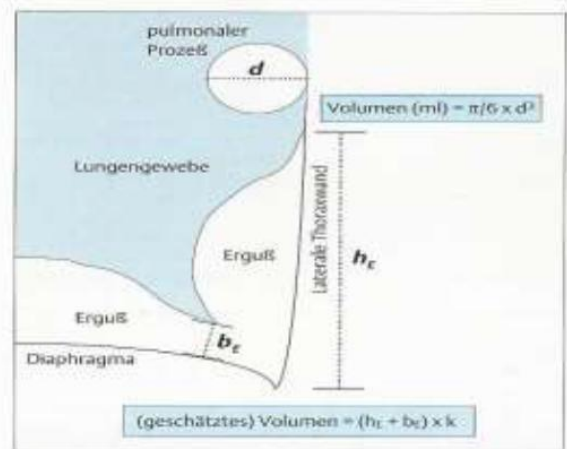
Simusoid sign allows not only full confidence in the diagnosis of pleural effusion (associated with quad sign), but also indicates possibility of using small needles for withdrawing fluid



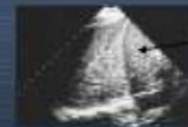
CEURF - D. Lichtenstein - Réanimation Médicale - Hôpital Ambroise-Paré



USTANOWIENIA 1991 USTALONIA 19 2007



6) Lung consolidation (alveolar syndrome)
The tissue-like sign



spleen or liver

A fluid disorder with a solid appearance



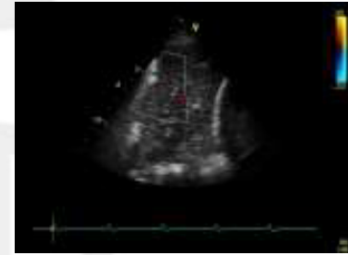
7) Lung consolidation (alveolar syndrome)
The shred sign



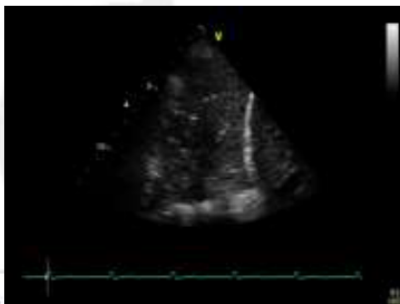
A shredded line, instead of the lung line: a specific sign

UZ značilnosti pljučnice

- Pravilna prekrvavitev
- Slika podobna jetrom
- Neostro omejena
- Fluidobronhogram
- Bronhoerogram
- Abscediranje
- Pravilna prekrvavitev

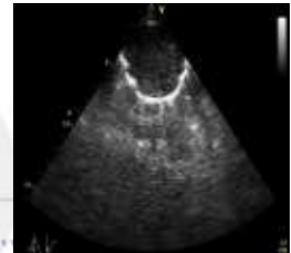


Prekrvavitev- kontrast



Pljučni infiltrati: ultrazvočni kriteriji benignosti

- Neoster rob
- Velika področja zraka
- Zračni bronhogram
- Pravilne krvne žile
- Ni infiltracije
- Gibanje z dihanjem



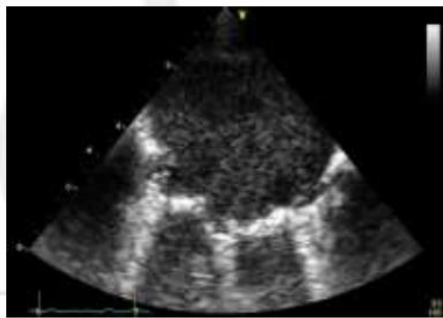
Subplevalne zgostitve

	Maligni	Benigni
ehogenost	hipo-, hiper	hipo-, hiper
oblik	policiklični, ovalni	okrogli, ovalni
ograničenost	slaba	ostra
gibljivost	negibljiv	gibljiv
infiltracija	možna	ne
Doppler	neenakomerna perfuzija	enakomerna

Tumorska infiltracija prsne stene

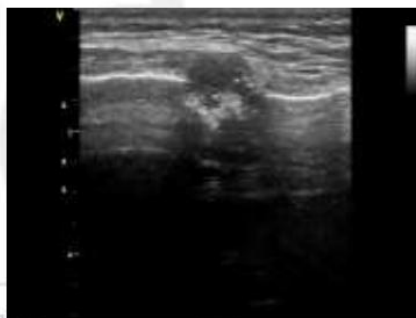
- Pljučni rak je ultrazvučno hipo ili hiperehogen
 - je ovalen ili policikliččen
 - če infiltrira prsnu steno, se vidi gibaje odvisno od dihanja
- Znak je 89% specifičen in 95% senzibilen.

Respiration 2014;87:441-451



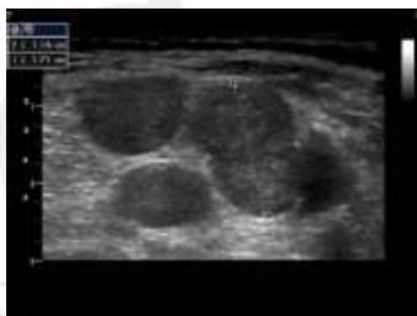
SGOLNIK

USTANOVILNA LETI OBTUOLJEDD IN 1997



SGOLNIK

USTANOVILNA LETI OBTUOLJEDD IN 1997



SGOLNIK

USTANOVILNA LETI OBTUOLJEDD IN 1997

8) B-lines, lung rockets and interstitial syndrome

The B-line is

- 1 - a comet-tail artifact
- 2 - arising from the pleural line
- 3 - well-defined - laser-ray like
- 4 - hyperechoic
- 5 - long (does not fade)
- 6 - erases A lines
- 7 - moves with lung sliding



Example of 4 or 5 B-lines
(1992's technology)

Using these 7 features, the B-line
is distinct from all other comet-tail
artifacts



Lastnosti B-linij

- Potekajo od plevralne linije.
- So dolge, navpične črte
- Izgledajo kot repi kometov
- Izbrišejo A-linije
- Premikajo se z drsenjem pljuč
- Do 2 liniji med 2 sosednjima rebroma se lahko šteje za normalno.
- 3 ali več pomeni intersticijski edem.

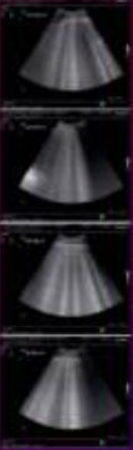
B-linije

- Prisotne so pri vseh intersticijski boleznih
- So približno 7mm narazen
- Lahko so lokalizirane ali difuzno glede na patologijo
- Edina razlaga za nastanek je zadebelitev interlobularnih sept. Te septe so v stiku z visceralno plevro in okoli 7mm narazen. So ekvivalent Kerleyevih linij B
- Ko edem hujši, bo več B-linij, ki bodo le 3 mm narazen

IS: Strong recommendation-very good consensus

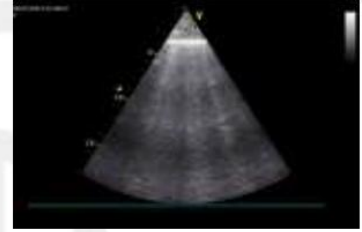
LUS is superior to conventional chest X-ray for ruling in/out in significant interstitial syndrome.

- B-lines are defined as discrete laser-like hyperechoic reverberation artifacts that arise from the pleural line (previously described as „comet tails“), extend to the bottom of the screen without fading, and move synchronously with lung sliding.



B-linije

Pljučni edem
 Intersticijska pljučnica
 Difuzna parenhimska bolezen pljuč



ISTANBULIYNA TRDI DOKUMENTIRAN 16.10.2017

Pulmonary Ultrasound

B Sign	B Line	Comets	A Lines	C Line
Pulmonary Edema	Some Fluid	Normal	Normal/Dry or PTX	Pneumonia
Specificity 87%			PTX = Pneumothorax	Specificity 100%



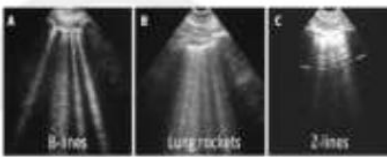
ISTANBULIYNA TRDI DOKUMENTIRAN 16.10.2017

B Lines	A Lines	C Lines
Edema	Dry Lungs	Consolidation (Pneumonia)

A FEW BUNDLES OF PULSES ARE OBSERVED WITH A FEW VERTICAL SPREAD ECHOES (COMET TAILS) AND "SHIMMERING" COMET TAILS (PTX SIGN) AT THE SURFACE OF THE PLEURAL



ISTANBULIYNA TRDI DOKUMENTIRAN 16.10.2017



Z lines
 Z lines are common artifacts seen in more than 80% of the population and may be mistaken for coalescent B lines described above. Z lines are vertical, bundle-like shaped lines arising from the pleural line

E lines
 "E" stands for subcutaneous emphysema. E lines are vertical lines seen when there is gas trapped in the subcutaneous space. These lines do not arise from the pleural line, but from the subcutaneous tissue

einstein. 2016,14(3):443-8



ISTANBULIYNA TRDI DOKUMENTIRAN 16.10.2017

E linije pri podkožnem emfizemu

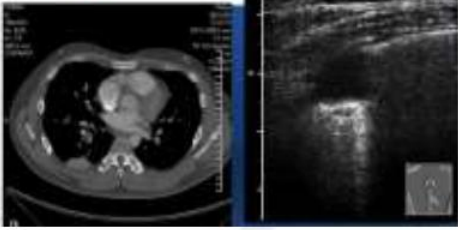


ISTANBULIYNA TRDI DOKUMENTIRAN 16.10.2017

Two Silver Standards in the Imaging of Pulmonary Embolism

Ultrasound in Med (2004) 10:150-155

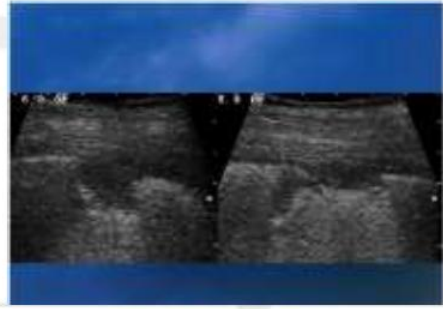
S. Mello



SGOLNIK

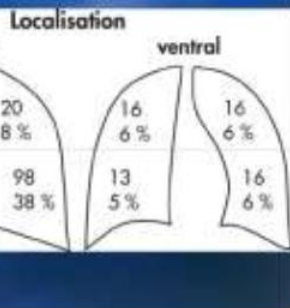
USTANOVILNA TOZI DETERMINACIJA 1977

0,5-3cm velike zgotitve



SGOLNIK

USTANOVILNA TOZI DETERMINACIJA 1977



SGOLNIK

USTANOVILNA TOZI DETERMINACIJA 1977

TUSPE kriteriji pljučne embolije

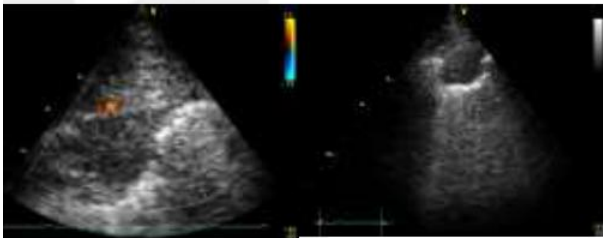
- Sigurna: 2 ali več tipičnih lezij
- Zelo verjetna: 1 tipična lezija + plevralni izliv.
- Verjetna: neznačilne spremembe plevre
- Malo verjetna: brez sprememb

D-Dimer je negativen pri 8% PE

Thoracic US in the Diagnosis of Pulmonary Embolism
CHEST 2005;128:1531-1538

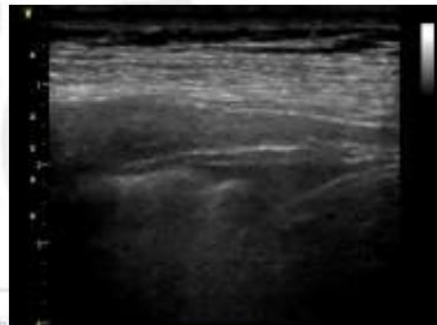
SGOLNIK

USTANOVILNA TOZI DETERMINACIJA 1977



SGOLNIK

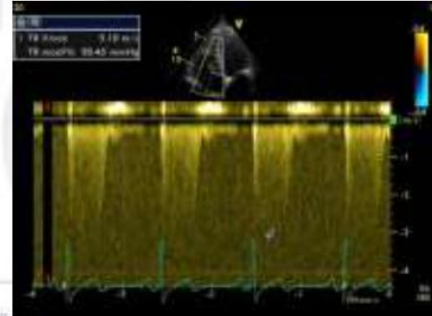
USTANOVILNA TOZI DETERMINACIJA 1977



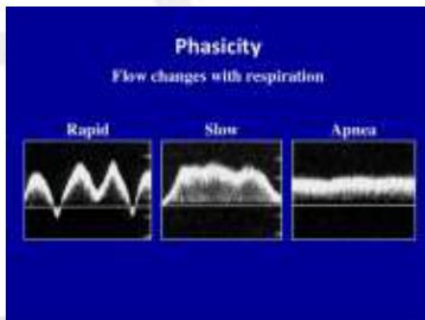
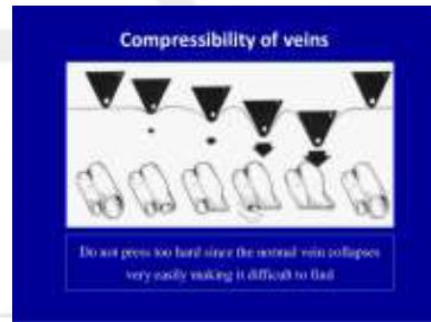
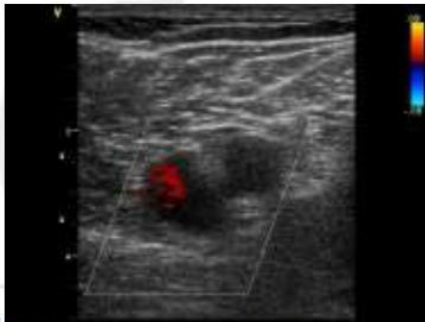
SGOLNIK

USTANOVILNA TOZI DETERMINACIJA 1977

Mc Connelov znak



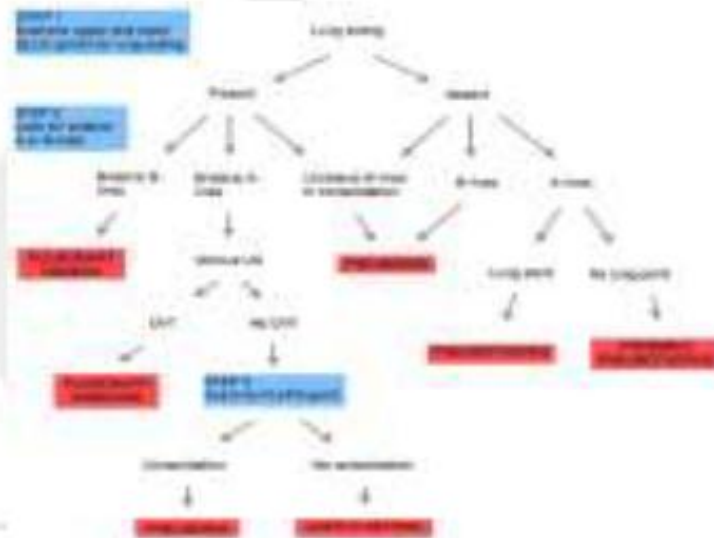
Uz ven



US diagnostic criteria of DVT	
Direct signs	Indirect signs
<ul style="list-style-type: none"> Intramural thrombus Incompressibility +++ ↑ 40 vein diameter No flow in pulsed Doppler No flow in color Doppler 	<ul style="list-style-type: none"> Loss of phasicity; <ul style="list-style-type: none"> Proximal thrombosis Venous compression Loss of augmentation; <ul style="list-style-type: none"> Distal thrombosis

Blue protokol

CHEST July 2008 vol. 134 no. 1 117-125



posterolateral alveolar and/or pleural syndrome (PLAPS)

ISTANBUL 1921 ESTABLISHED IN 1927

CHALLENGES IN CHARACTERISATION AND APPROACH TO COPD FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE IN CLINICAL PRACTICE

R. ERŽEN, A. BALAŽIĆ, J. ŠELB, S. ŠKRGAT
UNIVERSITY CLINIC FOR RESPIRATORY DISEASES AND ALLERGY GOLNIK



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

COPD EXACERBATIONS

- COMMON AND IMPORTANT FEATURES OF COPD
- VARIABLE SEVERITY
- AFFECT: THE COURSE OF THE DISEASE
THE LUNG FUNCTION DECLINE
THE PATIENT'S QUALITY OF LIFE
- IT IS VERY IMPORTANT TO PREVENT AS MANY EXACERBATIONS WE CAN



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE

- >2 COPD EXACERBATIONS PER YEAR
- BEST PREDICTOR OF EXACERBATION IS PAST HISTORY OF EXACERBATIONS
- FREQUENT EXACERBATORS GENERALLY EXPERIENCE MORE SEVERE AIRWAY OBSTRUCTION
(FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE IS A DISTINCT SUBGROUP IN ALL GOLD STAGES)
- CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, MICROBIOLOGICAL FACTORS
- ASSOCIATED WITH ACCELERATED LUNG FUNCTION DECREASE AND NEGATIVE EFFECT ON QUALITY OF LIFE AND MORTALITY



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

CLINICAL STUDY

- RETROSPECTIVE ANALYSIS
- HOSPITALISATION DUE TO COPD EXACERBATION IN 2017 IN HOSPITAL GOLNIK (MKB J43, J44)
- TWO GROUPS:
 1. ONE COPD EXACERBATION
 2. TWO AND MORE COPD EXACERBATIONS
- PATIENTS WERE EVALUATED CLINICALLY, ACCORDING TO SOME LABORATORY AND FUNCTIONAL TESTS



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

CLINICAL STUDY

- 2017: 983 COPD PATIENTS, 1465 HOSPITALISATIONS
- 40 PATIENTS WITH MULTIPLE COPD EXACERBATIONS
- 40 PATIENTS WITH SINGLE COPD EXACERBATION

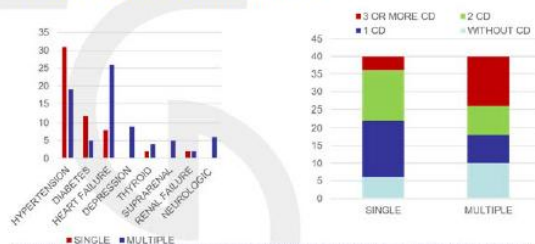
	SINGLE	MULTIPLE	P
GENDER	m 67.5%	m 62.5%	p=ns
AGE	mean 71.7, sd 9.29	mean 67.8, sd 8.01	p=ns
NO. EXAC.	1	median 3, IQR 2	



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

RESULTS

ACCOMPANYING CO-MORBIDITIES



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

RESULTS

FREQUENCY OF PULMONARY CO-MORBIDITIES, HYPERCAPNIC RESPIRATORY INSUFFICIENCY AND LTOT (% OF PATIENTS)

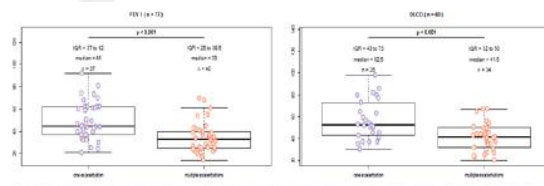
	SINGLE	MULTIPLE	P
ASTHMA	27.5	22.5	p=ns
EMPHYSEMA	45	97.5	p<0.001
BRONCHIECTASIS	0	15	p<0.05
COR PULMONALE	15	22.5	p=ns
PTE	0	2.5	p=ns
↑pCO ₂	40	55	p=ns
LTOT	10	52.5	p<0.001

Klinika
GOLNIK

USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

RESULTS

RESULTS OF PULMONARY FUNCTION TESTING (FEV1, DLCO)

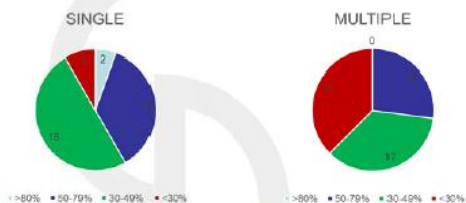


Klinika
GOLNIK

USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

RESULTS

FEV1 ACCORDING TO GOLD 1-4

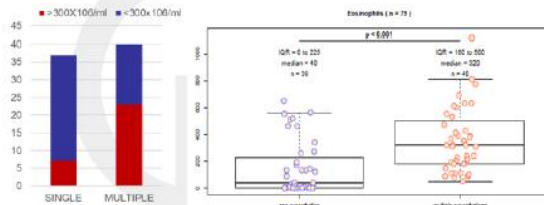


Klinika
GOLNIK

USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

RESULTS

NUMBER OF EOSINOPHILS (HIGHEST VALUE IN 2017)

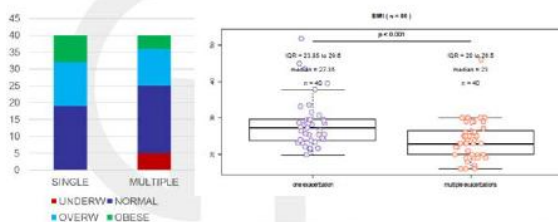


Klinika
GOLNIK

USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

RESULTS

BMI



Klinika
GOLNIK

USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

RESULTS

THERAPY

	SINGLE	MULTIPLE	P VALUE
STEROIDS	(yes,short course,no) 15,60,25	(yes,short course,no) 32,5, 42,5, 25	p=ns
LABA/ICS	62,5, 37,5	67,5, 32,5	p=ns
LAMA	47,5, 52,5	32,5, 67,5	p=ns
LABA/LAMA	30,70	60,40	p<0.05
MACROLIDES	0	12,5	
OPIOIDS	0	7,5	
PPI	37,5	67,5	p<0.05

Klinika
GOLNIK

USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE

STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES

	SINGLE	MULTIPLE	P VALUE
HEART FAILURE	20%	66%	p<0.001
DEPRESSION	0	22.5%	p<0.01
NEUROLOGICAL D.	0	16%	p<0.05
EMPHYSEMA	45%	97.5%	p<0.001
EOSINOPHILS	median 40	median 320	p<0.001
FEV1	median 45%	median 33%	p<0.001
DLCO	median 62.5%	median 41.5%	p<0.001
BMI	median 27.3	median 23	p<0.001
LTOT	10%	62.5%	p<0.001
3 OR MORE CD	10%	35%	p<0.05
BRONCHIECTASIS	0	16%	p<0.05



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE

STATISTICALLY NON-SIGNIFICANT DIFFERENCES

	SINGLE	MULTIPLE	P VALUE
ASTHMA	27.5%	22.5%	ns
SMOKING	27.5%	40%	ns
STEROIDS	75%	75%	ns
LABA/ICS	62.5%	67.5%	ns
COR PULMONALE	15%	22.5%	ns
6 MIN WALK TEST	11 pts-mean 315 m	26 pts-mean 275 m	ns
SUPRARENAL INS.	2.5%	15%	ns
MORTALITY	2.5%	15%	ns



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE

- MULTIPLE CO-MORBIDITIES
- HEART FAILURE
- EMPHYSEMA
- SEVERELY IMPAIRED LUNG FUNCTION
- EOSINOPHILIA
- LTOT



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE

- OPTIMAL TREATMENT OF ACCOMPANYING COMORBIDITIES
- ROFLIMULAST, MACROLIDES
- TARGETING EOSINOPHIL INFLAMMATION – BIOLOGICALS?
- NUTRITION
- VACCINATION
- REHABILITATION
- MULTIPROFESSIONAL COPD CARE TEAM



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921



THANK YOU FOR YOUR ATTENTION



USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

KOMUNICIRANJE o PALIATIVNI OSKRBI PRI BOLNIKIH S KOPB

Urška Lunder, dr.med.
Univerzitetna klinika Golnik

Portorož, 30. 11. 2018

Paliativna oskrba pri bolnikih s KOPB?

“Aktivno
zdravljenje”

Paliativna
oskrba

u
m
i
r
a
n
j
e

Zdravljenje -
Modifikacija kronične
bolezni

Paliativna oskrba

u
m
i
r
a
n
j
e

Zalovanje

Umeščenost paliativne oskrbe?

Neprimerno

u
m
i
r
a
n
j
e

Zdravljenje -
Modifikacija kronične
bolezni

Paliativna oskrba

u
m
i
r
a
n
j
e

Zalovanje

Kdaj je zadnji čas za paliativni pristop?

SMERNICE:

- Povečana odvisnost v vsakodnevnih aktivnostih
- Hoja le nekaj metrov
- Prisotni simptomi, ki se ne uredijo z zdravljenjem KOPB
 - Dispneja v mirovanju
- 1 ali več hospitalizacij v zadnjem letu
- Izguba TT > 10% v 3 mes.
- Več kroničnih bolezni ob osnovni bolezni
- FEV1 <30%

Bolniki s KOPB redkeje prejmejo paliativno oskrbo
(Building et al, 2011; Cherlin et al, 2005; Gaspar et al, 2014)

KOPB: komuniciranje

Zdravnikom je komuniciranje o oskrbi ob koncu življenja z bolniki s KOPB pomembno, **a se najpogosteje ne zgodi.**

Pulmologi: Partridge et al, 2009; Smith et al, 2014; Duenk et al, 2017; Risor 2013
Družinski zdravniki: Spence et al, 2009
Zdravniki v intenzivni terapiji: Jerpseth et al, 2016; Schmith et al, 2014

KOPB: komuniciranje

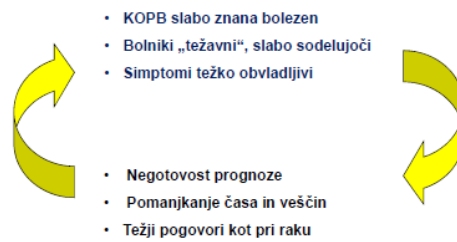
1. Bolniki pričakujejo pogovor o napredovalem stanju KOPB, čeprav so pogovori težavni
 - Zdravniki čakajo na bolnika (Spence et al, 2009; Gott et al, 2013)
2. Bolniki težko razumejo KOPB (javnost slabo obveščena)
 - Zdravniki uporabijo nejasne besede, modificirajo informacijo (Gaspar et al, 2014), uporaba evfemizmov (Gott, 2013)
3. Bolnikom je pomembno ohranjanje upanja
 - Zdravniki razumejo upanje = ozdravitev (Gaspar et al, 2014)

KOPB: ovire pri komuniciranju

- ❑ **Negotovost v prognozi – težavna bolezen**
- ❑ Premalo časa za pogovor
- ❑ Pomanjkanje veščin
- ❑ Težavni/neprijetni pogovori („Pri raku je lažje.“)
- ❑ Pogovor bolniku vzame upanje
- ❑ Etične dileme
- ❑ Težavni bolniki – nesprejemanje narave KOPB
- nesodelovanje bolnika

Tavares et al, 2017; Stephen et al, 2013; Momen et al, 2012

Ciklus viciousus



Zadnji čas za iniciacijo pogovora

1. Zmanjšana aktivnost/funkcijski upad
2. Vpeljava TZKD (Reinke et al, 2008; Strang, 2013)
3. Po prvi eksacerbaciji s hospitalizacijo (Reinke et al, 2008)
4. Izčrpana terapija za modifikacijo bolezni
5. Zdravnikova ocena bolnikove pripravljenosti /sposobnosti + klinični izvidi (Jerpseth et al, 2016; Duenk, 2017)
6. Izogib ‚prognostični paralizi‘: začeti, ko bolniku PO lahko koristi (Murray et al, 2014)

BLAGA ASTMA

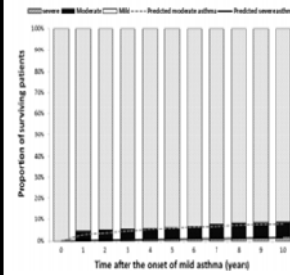


Anton Lopert
EUPNEA d.o.o., Murska Sobota

Portorož, 30.11.2018

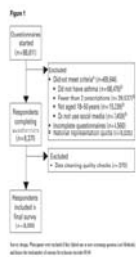
Long-term trajectories of mild asthma in adulthood and risk factors of progression

Chen W et al. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2018



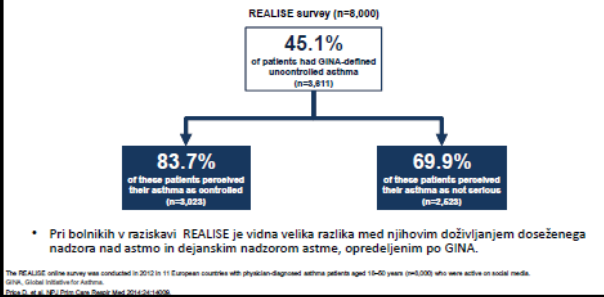
Tveganje za progres astme v naslednjih 10 letih pri 1000 bolnikih:

- 38 (4%) pri neustrezni uporabi SABA
- 38(4%) za starost 40 let vs. 20 let
- 15 (2%) ob prisotni komorbidnosti
- 8 (1%) za sam IGK vs. IGK /LABA



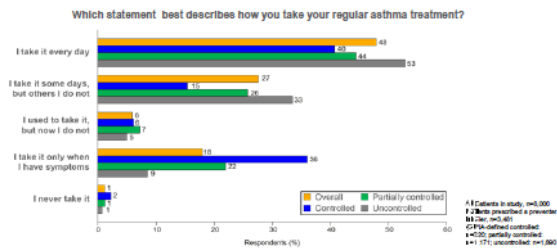
[Nij D, Pitteri C, et al. 2014. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience \(REALISE\) survey. PLoS One. 9\(12\):e111111.](#)

Percepcija doseženega nadzora nad astmo



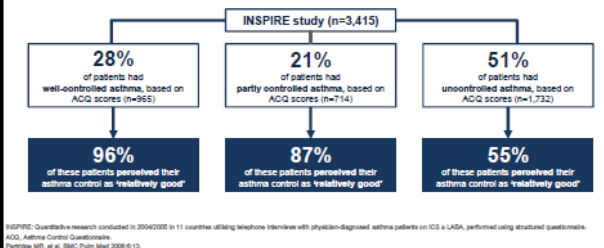
Uporaba preprečevalca v raziskavi REALISE

• V povprečju 52% bolnikov, ki imajo predpisan preprečevalec, tega ne uporablja vsakodnevno.



Nadzorovanost astme in percepcija doseganja nadzora pri bolnikih (INSPIRE)

• The majority of patients perceived their asthma control was at least 'very good' despite ACOG findings showing their asthma to be only partly controlled or even uncontrolled



Uporaba inhalacijskih zdravil med poslabšanjem (INSPIRE)

- Bolniki takoj ob pojavu simptomov praviloma začnejo uporabljati SABA v višjem odmerku, IGK pa šele kasneje in v manjši meri.

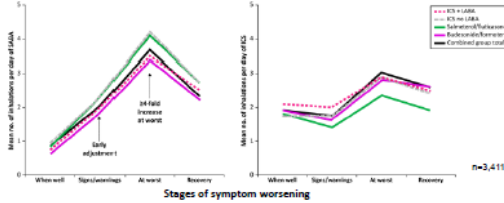


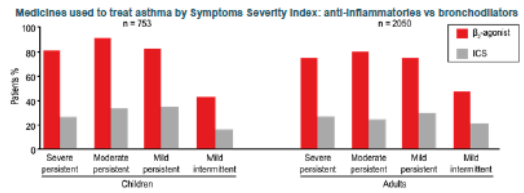
Figure adapted from Pietropaoli M et al. 2006. INSPIRE: Quantitative research conducted in 11 countries utilizing telephone interviews with physician-diagnosed asthma patients on ICS + SABA, performed using structured questionnaire. ICS, inhaled corticosteroid; SABA, long-acting β_2 -agonist; SABA, short-acting β_2 -agonist. Pietropaoli M, et al. BMC Public Health 2006;6:13.

Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study

Rabe KF et al. Eur Respir J 2000;16:802-7.

Anti-inflammatory vs bronchodilator use by asthma severity

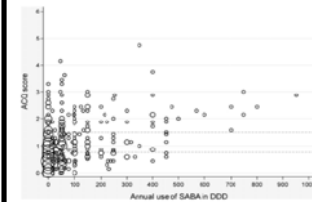
- V raziskavi AIRE je bila uporaba SABA v 4 tednih spremljanja 3 –krat večja od uporabe IGK.



AIRE: Telephone screening in 7 countries in 1999 identified 2,002 current asthma patients, of whom 80.4% completed the survey. ICS, inhaled corticosteroid; SABA, short-acting β_2 -agonist.

Association between prescribing of anti-asthmatic drugs and clinically uncontrolled asthma

Davidzen JR et al. / Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 24 (2011)

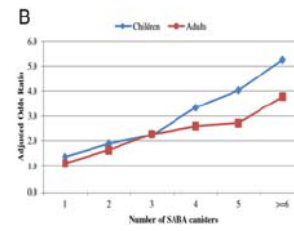


- 357 bolnikov, ACQ vprašalnik (>1,5 = nenadzorovana astma).
- OR za nenadzorovano astmo pri SABA >400 DDD/leto vs. 0-99 DDD/leto: 11,1.
- IGK zmanjšujejo pogostost nenadzorovane astme OR 0,51.

Fig. 2. Distribution of AQD scores according to individual annual use of SABA in DDD. Area of circles proportional to the number of subjects for each data point. AQD = Asthma Control Questionnaire; SABA = short-acting beta-2-agonist; DDD = defined daily dose.

Tveganje pri prekomerni uporabi SABA

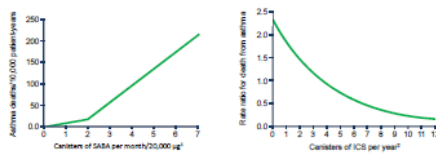
Stanford RH et al. / Ann Allergy Asthma Immunol (2012)



Predpisovanje >3 pršilnikov SABA letno je povezano z dvakrat več obiski na urgenci in hospitalizacijami.

Relationship between mortality rates and SABA or ICS use

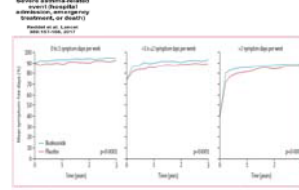
1. Sulissa S, et al. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:604-10; 2. Sulissa S, et al. N Engl J Med 2000;343:332-6



Predpisani >12 pršilnikov SABA letno na račun manjše uporabe IGK je povezano z znatno višjo verjetnostjo smrti zaradi astme.

Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study

Helien K Reddel, William W Busse, Søren Pedersen, Wan C Tan, Yu-Zhi Chen, Carin Jorup, Dan Lythgoe, Paul M O'Byrne



- 25 let so smernice razlikovale med persistentno in t.i.m. intermitentno astmo pri bolnikih, ki imajo simptome < 2 dni v tednu in za katero naj bi zadoščalo zdravljenje s SABA p.p.
- Z budesonidom je bilo v primerjavi s placebom značilno manj težjih poslabšanj, ki bi zahtevala peroralni oz sistemski GK: v skupini 0–1 s-d tedensko (RR 0.48), v skupini >1 do =2 s-d tedensko (RR 0.56) in v skupini z >2 s-d tedensko (RR 0.66).
- pre-bronhodilatatorna pljučna funkcija je bila boljše in dnevi brez simptomov pogostejši (p<0.0001 za vse 3 podskupine).
- Pri blagi, novoodkriti astmi, nizek odmerek budesonida enkrat dnevno zmanjša tveganje za težja poslabšanja, zmanjša upad pljučne funkcije in izboljša nadzor nad astmo, ne glede na to, koliko dni v tednu so imeli bolniki ob vključitvi simptome.

Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy

Bender BG. J Allergy Clin Immunol 2006

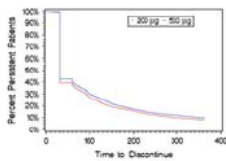


FIG 1. Kaplan-Meier survival curves for discontinuation related to dose. Patients were regarded as discontinued if they had a gap of 90 days or more without sufficient medication. Patients on FSC 500 µg were more persistent than those on 200 µg.

- Od 5504 bolnikov jih 58,9% v letu dni ni ponovno dvignilo zdravila, konec leta je le še 8,8% bolnikov redno uporabljalo terapijo.
- Odstotek redne uporabe zdravila je višji s starostjo, moškim spolom, doplačilom med 1 in 10 USD in komorbidnostmi.
- Pri starosti 13-20 let je tveganje za prekinitev zdravljenja 47,3% večje kot pri 70-letniku.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Daily Inhaled Corticosteroid	Daily Inhaled Corticosteroid + LABA	Intermittent Inhaled Corticosteroid
Age, mean (SD)	40.2 (10.2)	40.2 (10.2)	40.2 (10.2)
Male sex - no. (%)	21 (26)	29 (36)	21 (26)
Minority - no. (%)	13 (16)	18 (23)	13 (16)
Mean baseline FEV1 (L)	2.1 (0.5)	2.1 (0.5)	2.1 (0.5)
Age × sex†	0.001	0.001	0.001
Discontinuation rate†	10.1 (1.8)	20.0 (3.5)	10.1 (1.8)

*Values are mean (SD) unless otherwise indicated. †P values are from a multivariate analysis.

The NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Volume 358, Number 1, January 12, 2008

Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma

David A. Greenblatt, M.D., et al.

- 225 odraslih bolnikov z blago astmo, dvojno slepa raziskava
- 1 budezonid 200 µg 2x dnevno + placebo tabl 2x dnevno
- 2 zafirlukast 2x20 mg redno + placebo inhalacija 2x dnevno
- 3 placebo inhalacija in placebo tabl. 2x dnevno
- Ob simptomih vse 3 skupine: budezonid 800 µg 2x dnevno 10 dni ali prednizon 0,5 mg/kg 5 dni (pisna navodila bolnikom).
- Primarni kriterij: sprememba jutranjega PEF.

- Bolniki na rednem odmerku budezonida so v primerjavi z intermitentnim zdravljenjem in tudi v primerjavi z zafirlukastom dosegali večji porast pre-bronhodilatatornega FEV1 (P=0.005), večje zmanjšanje bronhialne preozidnosti (P<0.001), značilno večje znižanje % eozinofilcev v sputumu (P=0.007), nižji nivo NO v izdihnem zraku (P=0.006), večjo stopnjo nadzora simptomov (P<0.001) in več dni brez simptomov astme (P=0.03).
- Budezonid ali zafirlukast redno in budezonid pp so dosegli podoben porast jutranjega PEF (7.1 - 8.3 % oz. pribl. 32 L/min; P=0.90). Ni bilo značilne razlike v post-bronhodilatatornem FEV1 (P=0.29), prav tako ne v kakovosti življenja (P=0.18).
- Podobno je bilo število poslabšanj (P=0.24). Kljub temu, da so bolniki na intermitentnem zdravljenju z budezonidom v povprečju terapijo uporabljali le 0,48 tedna v vsem letu (skupini na budezonidu in zafirlukastu pa sta terapijo jemali 47,8 tednov (52 tednov ob 92 % adheren).)
- Bolniki so kljub navodilom obe vrsti GK, svetovnih dodatno pp, jemali le v 55% (budezonid) oz 37% (prednizon) epizod pojavljanja simptomov.
- Redno zdravljenje z zafirlukastom se ni značilno razlikovalo od zdravljenja z budezonidom pp v nobenem od kriterijev.

FIG 1. Kaplan-Meier survival curves for discontinuation related to dose. There was a significant difference among the groups (P=0.03).

VDIHNITI IGK, VEDNO KO POTREBUJEŠ SABA?

Comparison of Physician-, Biomarker-, and Symptom-Based Strategies for Adjustment of Inhaled Corticosteroid Therapy in Adults With Asthma: The BASALT Randomized Controlled Trial

Calhoun WL et al. JAMA 2012;308:987-97.

FIG 1. Kaplan-Meier survival curves for discontinuation related to dose. There was a significant difference among the groups (P=0.03).

- Best Adjustment Strategy for Asthma in the Long Term
- 342 odraslih bolnikov z blago in zmerno astmo, nizek odmerek IGK
- 3 vdihovalniki: A, B, C
- 3 načini zdravljenja: 1. PABA (zdravniška ocena), 2. BBA (FeNO) v teh dveh skupinah imajo bolniki redno IGK, odmerek pa določi zdravnik vsakih 6 tednov glede na oceno stanja / rezultat FeNO in 3. SBA. (Symptom-based adjustment = vsakokrat ko bolnik potrebuje salbutamol, vdihne tudi beklometazon iz vdihovalnika C).
- Primarni kriterij je bil čas do prvega poslabšanja (= jutranji PEF<65% 2x zaporedoma ALI PEF post 80>80% ALI salbutamol >16 vd. v 24 urah 2 zaporedna dneva).
- Med 3 skupinami ni bilo značilne razlike, bolniki v SBA skupini pa so potrebovali za polovico manj IGK.
- Med 3 skupinami ni bilo značilnih razlik v pre- in post bronhodilatatornem FEV1, tudi ne v reverzibilnosti po salbutamolu.
- V SBA skupini so bil vrednosti FeNO značilno višje kot v BBA (P=0.007) ne pa v skupini PABA (P=0.15).

Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma

Alpert M, et al. JAMA 2007;297:2040-52

455 bolnikov z blago astmo, 24 tednov

6-month double-blind, double-dummy

Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma

Papi A, N Engl J Med 2007;356:2040-52

FIG 1. Kaplan-Meier survival curves for discontinuation related to dose. There was a significant difference among the groups (P=0.03).

Čas do prvega poslabšanja je bil najkrajši pri salbutamolu pp (p=0.003).

PEF višji (p=0.04) in število poslabšanj manjše (p=0.002) v skupini, ki je prejela kombinacijo beklometazon/salbutamol pp v primerjavi z enim salbutamolom in ne značilno različna od skupine na rednem odmerku beklometazona ali kombinacije. Kumulativni odmerek beklometazona je v skupini, ki je kombinacijo uporabljala pp značilno večji (24 % odmerka v obeh skupinah z rednim odmerkom samega beklometazona ali kombinacije (p<0.001).

Figure 4. Kaplan-Meier Estimates of the Time to First Asthma Exacerbation

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ISSN 0029-7954 MAY 17, 2018 VOL. 378 NO. 20

Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma
Paul M. O'Brien, M.D., Mark Fitzgerald, M.D., Eric D. Bateman, M.D., Peter J. Barnes, M.D., Manish Chong, Ph.D., Christine Kim, M.D., Caroline M. D'Sa, M.D., and Helen K. Boudet, M.B., B.S., Ph.D.

Budesonide/Formoterol as needed in mild asthma

- Asthma patients meeting GINA step 2 treatment
 - Budesonide plus terbutaline as needed
 - Bud/Formoterol as needed
 - Terbutaline as needed
- 12 weeks
- Weeks with well-controlled asthma

Electronically recorded weeks* with well-controlled asthma

- as-needed use
- asthma symptom scores
- nighttime awakenings
- morning peak expiratory flow
- additional use of inhaled or systemic glucocorticoids

*Inhaler monitor, electronic diary and electronic case report data

- SYGMA 1** : 3849 bolnikov z blago astmo
- CILJ: potrditi superiornost fiksne kombinacije budezonid/formoterol pp v primerjavi s SABA (terbutalinom) pp.
- Tedni z dobro nadzorovano astmo

52-week, double-blind trial

Run-in: Terbutaline as needed

Randomization (R) at Week 0:

- Budesonide 200 µg twice per day + terbutaline 500 µg as needed (n=1282)
- Placebo twice per day + Bud/Form 200/6 µg as needed (n=1277)
- Placebo twice per day + terbutaline 500 µg as needed (n=1277)

Electronic diary and inhaler monitor from Week -1 to Week 52.

Tedni z dobro nadzorovano astmo

Budesonide/Formoterol as needed in mild asthma

Weeks with well-controlled asthma

- bud/form po potrebi superioren v primerjavi s terbutalinom pp (34,4% vs. 31,1%, OR 1,14, p=0,046).
- bud/form pp inferioren v primerjavi z budezonidom v rednem vzdrževalnem odmerku (34,4% vs. 44,4%, OR 0,64).
- Bolniki na rednem vzdrževalnem zdravljenju z budezonidom 2x dnevno (+ terbutalinu pp) so dosegli 36% več tednov z dobro nadzorovano astmo (WCAW) kot bolniki, zdravljeni s fiksno kombinacijo bud/form pp.

ORIGINAL ARTICLE

As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma
Eric D. Bateman, M.D., Helen K. Boudet, M.B., B.S., Ph.D., Paul M. O'Brien, M.D., Peter J. Barnes, M.D., Manish Chong, Ph.D., Christine Kim, M.D., Caroline M. D'Sa, M.D., Ross Lammara, Ph.D., Agnieszka Szwed-Pielonczna, M.D., and J. Mark Fitzgerald, M.D.

SYGMA 2: 4215 bolnikov, 52 tednov

- bud/form pp vs. bud v rednem vzdrževalnem odmerku, terbutalin pp
- število težjih poslabšanj v letu dni

52-week, double-blind trial

Run-in: Terbutaline as needed

Randomization (R) at Week 0:

- Budesonide 200 µg twice per day + terbutaline 500 µg as needed (n=2087)
- Placebo twice per day + Bud/Form 200/6 µg as needed (n=2088)

Electronic diary and inhaler monitor from Week -2 to Week 52.

Težja poslabšanja

As-needed budesonide/formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma

Time to first severe exacerbation

- bud/form pp je glede težjih poslabšanj noninferioren budezonidu v rednem vzdrževalnem odmerku: letno 0.11 (95% CI, 0.10 to 0.13) oz. 0.12 (95% CI, 0.10 to 0.14), RR 0.97.

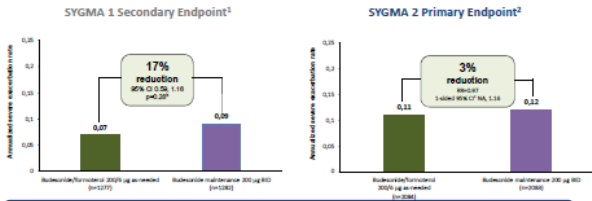
Primarna cilja raziskav SYGMA 1 in 2 ^{1,2}

	Terbutaline 0.5mg As-needed (n=1277)	Budesonide/Formoterol 200/6 µg As-needed (n=1282)		Budesonide/Formoterol 200/6 µg As-needed (n=2088)	Budesonide Maintenance 200 µg BID + Terbutaline 0.5 mg As-needed (n=2087)
SYGMA 1¹					
Mean % of WCAW per patient	31.1	34.4			
Budesonide/Formoterol as-needed vs. terbutaline as-needed					
Odds ratio (95% CI)	1.14 (1.06, 1.20)				
P-value	0.002				
SYGMA 2²					
Severe-exacerbation rate (5-Mean [I-sided 95% CI])			0.11 (0.10, 0.13)		0.12 (0.10, 0.14)
Budesonide/Formoterol as-needed vs. budesonide maintenance BID + terbutaline as-needed					
Rate ratio (I-sided 95% CI) ^a			0.97 (0.88)		
P-value			NA		

Zdravljenje s fiksno kombinacijo budesonid/formoterol pp je bilo superiorno v primerjavi s terbutalinom pp glede tednov z dobro nadzorovano astmo in je zvišalo verjetnost zanje za 14%

Zdravljenje s fiksno kombinacijo budesonid/formoterol pp je bilo ekvivalentno (non-inferiorno) budezonidu v rednem vzdrževalnem odmerku 2x dnevno glede letnega števila težjih poslabšanj^a

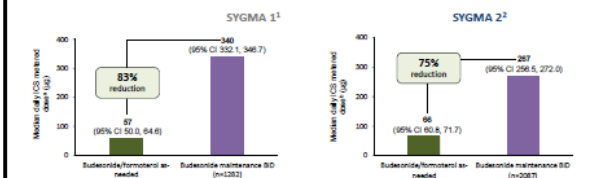
Težja poslabšanja



Zdravljenje s fiksno kombinacijo budesonid/formoterol pp je bilo ekvivalentno vzdrževalnemu zdravljenju z budezonidom 2x dnevno glede preprečevanja težjih poslabšanj astme (SYGMA 1 & 2)^{1,2}

1. O'Byrne PM et al. Asthma and supplementary appendix. N Engl J Med. 2018;378:1865-1876. 2. Bateman ED et al. Asthma and supplementary appendix. N Engl J Med. 2018;378:1877-1887. 3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017.

Dnevni odmerek IGK



Zdravljenje s fiksno kombinacijo budifom pp: primerljivo tveganje za težja poslabšanja kot redno vzdrževalno zdravljenje z budezonidom 2x dnevno, vendar z >75% manjšim dnevnim odmerkom IGK^{1,2}

1. O'Byrne PM et al. Asthma and supplementary appendix. N Engl J Med. 2018;378:1865-1876. 2. Bateman ED et al. Asthma and supplementary appendix. N Engl J Med. 2018;378:1877-1887.

Zaključki SYGMA 1 in 2

- bud/form pp kot „protivnetni olajševalec“ predstavlja potencialno alternativo vzdrževalnemu zdravljenju blage astme z rednim nizkim odmerkom IGK s ciljem zmanjšanja tveganja za težja poslabšanja^{1,2}
- fiksna kombinacija IGK /formoterol pp je superiorna v primerjavi s samim SABA (terbutalinom) pp v preprečevanju težjih poslabšanj astme¹
- rezultati obeh študij bi lahko vplivali tudi na bodoče smernice:
 - revidirati bi bilo potrebno priporočilo o SABA monoterapiji pri bolnikih z blago astmo³
 - pri bolnikih bi bilo potrebno že na stopnji 1 in 2 pretehtati uvedbo rednega zdravljenja z nizkim odmerkom IGK ali s fiksno kombinacijo IGK+hitro delujočega β2 agonista pp.

O'Byrne PM et al. N Engl J Med. 2018;378:1865-1876. N Engl J Med. 2018; 2. Bateman ED et al. N Engl J Med. 2018;378:1877-1887; 3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017.

The paradoxes of asthma management: time for a new approach?

O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. Eur Resp J 2017

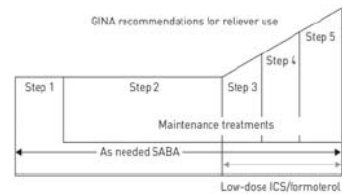


FIGURE 1 Current Global Initiative for Asthma (GINA) recommendations for reliever use. SABA: short-acting β₂-agonist; ICS: inhaled corticosteroid.

Paradoksi sedanjega zdravljenja blage astme

O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. Eur Resp J 2017

<p>Na stopnji 1 priporočamo SABA pp kljub temu, da gre za kronično vnetje bronhov, ki se stopnjuje ob poslabšanjih.</p>	<p>Na stopnji 1 sprejemamo bolnikovo avtonomno odločanje glede zdravljenja po potrebi za doseganje nadzora nad astmo, v naslednji stopnji pa pričakujemo, da bo sprejel zdravljenje s fiksnim odmerkom.</p>	<p>Prehod s SABA pp na stopnji 1 v fiksni odmerki IGK in čim manjšo uporabo SABA, zdravlilo bi zmanjšalo astmatično vnetje (IGK) in tisto, ki ga je bolnik doslej zaznal kot tisto, ki mu pomaga (SABA) in naj bi ga sedaj čim manj uporabljal.</p>
<p>Različna varnostna opozorila glede LABA in SABA: uporaba samega SABA je varna (stopnja 1), uporaba samega LABA pa nevarna.</p>	<p>Razlike v bolnikovem razumevanju „nadzoranosti astme“ in pogostosti, vpliva in teže simptomov.</p>	

Potencialni nov pristop k zdravljenju astme

Uporaba IGK / SABA ali IGK / hitro delujočega LABA v fiksni kombinaciji kot olajševalca in kot alternativne SABA bi se prilagodila splošnemu ravnanju bolnikov in bi bila sprejemljiva za bolnike, ki so navajeni na „samo-teracijski“ način zdravljenja.¹



1. O'Byrne PM et al. Eur Respir J 2017;30.

ZAKLJUČKI 1

- Astma je kronična vnetna bolezen, ki pogosto še vedno ni optimalno zdravljena.¹⁻³
- Nadzorovanost astme je premajhna že na stopnji blage astme. Pacienti doseženo stopnjo nadzora astme pogosto precenjujejo.^{3,4}
- Zaradi hitrega zmanjšanja simptomov, ki ga bolniki občutijo ob uporabi SABA, se nanje preveč zanašajo in premalo uporabljajo IGK, kar predstavlja največjo oviro za izboljšanje nadzorovanosti astme.⁴⁻⁶
- Prevelika uporaba SABA in premajhna uporaba IGK sta povezani z večjim tveganjem za smrt zaradi astme.^{7,8}
- Vedno bolj je jasno, da bolniki IGK potrebujejo že v začetnem zdravljenju astme.^{9,10}

1. Van T, et al. *Lancet* 2013;382:2182-2192. 2. Tai T, et al. *BMC Public Health* 2012;12:2594. 3. Chagabai Al, et al. *Respir Res* 2012;13:50. 4. Pavia D, et al. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14009. 5. Rabe KH, et al. *Eur Respir J* 2005;18:2023-24. 6. Pothigal MB, et al. *BMC Prim Care* 2009;9:2. 7. Saito S, et al. *Ann J Respir Crit Care Med* 1994;49:656-61. 8. Saito S, et al. *N Engl J Med* 2003;349:3224-9. 9. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org>. [Last accessed: September 2017]. 10. British Thoracic Society. *BTS/IGASD British Guidelines on the Management of Asthma 2016*. Available from: <http://www.brit-thoracic.org.uk/documents/downloads/downloads/british-guidelines-asthma-2016>. [Last accessed: September 2017].

ZAKLJUČKI 2

- Pozitivne učinke rednega vzdrževalnega zdravljenja z IGK v vsakdanji klinični praksi omejuje slaba adherenca bolnikov.¹
- Uporaba β_2 -agonista kot vehikla za vdih IGK ob simptomih omogoča samotitracijo odmerka IGK glede na spremembe v nadzorovanosti astme.²
- Fiksna kombinacija IGK/SABA pp ob simptomih dosega podobno učinkovitost kot redni odmerki IGK v preprečevanju težjih poslabšanj astme, oba načina pa sta značilno boljša v primerjavi s samim SABA.^{2,3}
- Uporaba fiksne kombinacije nizkega odmerka IGK/ hitro delujočega β_2 -agonista kot stalnega olajševalca bi zagotovila, da bi bolniki z občasnimi simptomi in vnetjem v dihalnih poteh v kritičnem času prejeli IGK.¹⁻⁴

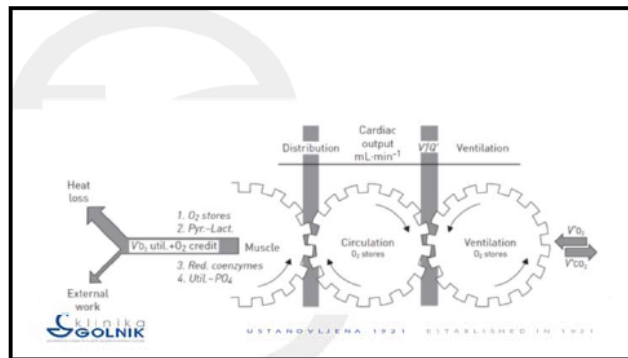
1. Beasley R, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:36-41. 2. Pavord I, et al. *Lancet*. Online Sept 11, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30819-4. 3. Papi A, et al. *N Engl J Med* 2007;356:2540-51. 4. O'Brien PM, et al. *Eur Respir J* 2017;50, pii: 1701100.

Fiziološki mehanizmi težke sape pri naporu pri zdravi osebi

M. Fležar

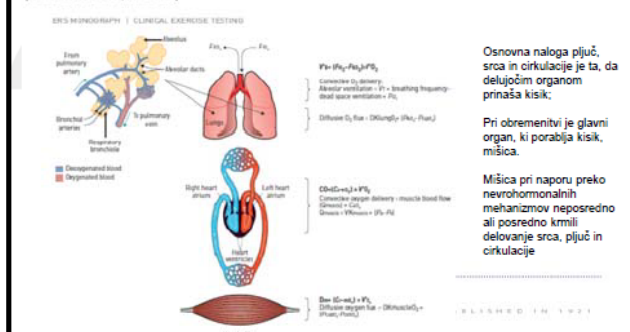


USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921



USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

(IZ ERS MONOGRAPH, JUNI 2018)



Osnovna naloga pljuč, srca in cirkulacije je ta, da delujočim organom prinaša kisik;

Pri obremenitvi je glavni organ, ki porablja kisik, mišica.

Mišica pri naporu preko nevrohormonalnih mehanizmov neposredno ali posredno krmili delovanje srca, pljuč in cirkulacije

... ko se odločimo, da obremenimo mišico...

- Posredno obremenimo srce, pljuča in cirkulacijo...
- ...s tem testiramo „funkcijsko rezervo“ teh organov...
- ...in tako tudi najdemo „najšibkejši člen“ oziroma organski sistem, ki limitira napor.
- Torej: glava, pljuča, srce, cirkulacija in mišica so lahko limitirajoči faktor pri telesni obremenitvi



USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

„Hišne številke“

- V mirovanju podihamo cca 5 l zraka iz okolice; to je 1000 ml kisika; 250ml kisika (1/4) porabimo, ostalo izdihamo
- Pri naporu podihamo 150l zraka iz okolice; to je 30l kisika; ¼ porabimo (kar je nekaj nad 7 litrov, če bi imeli le aerobni metabolizem)
- Načeloma porabimo 1 l do 1,2 l kisika za vsakih 100W obremenitve
- MVS: naraste iz 5 na 20l/min



USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

Merjeni parametri pri CPET

Meritev	Neinvazivna	Invazivna (plinska analiza arterijske krvi, laktat v arterIALIZIRANI krvi)
Obremenitvene stopnje (Wati)	WR	
Parametri metabolizma mišice	VO ₂ , VCO ₂ , RQ, AT	Laktat
Kardiovaskularni parametri	HR, ECG, BP, O ₂ pulz	
Ventilatorni parametri	VE, VT, RR	
Izmenjava plinov v pljučih	SpO ₂ , VE/VCO ₂ , VE/VO ₂ , P _{ET} O ₂ , P _{ET} CO ₂	P _a O ₂ , S _a O ₂ , P(A-a)O ₂ , VD/VT
Acidobazno stanje		pH, P _a CO ₂ , standardni HCO ₃
Simptomi	Dispneja, utrujenost, bolečina v prsih, ...	Borgova skala, bolečinski VAS



USTANOVljena 1921 ESTABLISHED IN 1921

Meritev	srčno popuščanje	KOPB	intersticijska pljučna bolezen	Bolezen pljučnega sija	Debelost	Dehidracija
VO2 max ali VO2 peak	U	U	U	U	Viz dejanski o težor: N za idealno	U
AT	U	U ali N ali ne nastopi	U ali N	U	N	N ali U
Max. HR	Običajno normalen	U ali N	U	N ali malo U	N ali malo U	N ali malo U
Količina pulza	U	N ali U	N ali U	U	N	U
Dihalna rezerva	N ali U	U	N ali U	N	N ali U	N
VE/VO2 pri AT	U	U	U	U	N	N
VO2/VT	U	U	U	U	N	N
PaO2	N	spremenljivo	U	U	N ali U	N
Alveolar arterijski gradient O2	običajno U	spremenljivo ali običajno U	U	U	Lahko U	N

Variabilnost parametrov pri isti osebi

Preiskovanci	VO2	VE	DV	AT
Zdravi	Do 8%	Do 12%	Do 5%	Do 13%
Bolniki s KOPB	Do 9%	Do 8%	Do 11%	/
Bolniki s srčnim popuščanjem	Do 6%	Do 8%	/	Do 10%

Normalna območja merjenih parametrov

Spremenljivka	Normalne vrednosti (odstotek predvidene vrednosti - norme)
VO2 max ali VO2 peak	Nad 84%
AT	40 do 80%
HR max	Višje kot 80%
HR rezerva	Meni kot 13 utripov na minuto
RR	Meni kot 220/90
Količina pulza (VO2/HR)	Nad 80%
Dihalna rezerva	VEmax/MVV x 100% manj kot 85% (72+ 15%)
Dihalna frekvenca	Pod 45 na minuto
VE/VO2 ob nastopu AT	Pod 34
VO2/VT ob nastopu AT	Pod 32; pod 30 pri starejših od 40 let
pO2	Nad 10kPa
Alveolararterijski gradient za klor	Pod 4 kPa

Vzorci odgovora na napor („patterns of response“)

American Thoracic Society/American College of Chest Physicians 247

TABLE 18. USUAL CARDIOPULMONARY EXERCISE RESPONSE PATTERNS

Measurement	Heart Failure	COPD	ILD	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Obesity	Deconditioned
VO2max or V _{peak}	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased for actual, normal for ideal weight	Decreased
Anatomic threshold	Decreased	Normal/decreased/multimodal	Normal or decreased	Decreased	Normal	Normal or decreased
Peak HR	Variable, usually normal in mild	Decreased, normal in mild	Decreased	Normal/slightly decreased	Normal/slightly decreased	Normal/slightly decreased
O ₂ pulse (Q/HR) x 100	Decreased	Normal or decreased	Normal or decreased	Decreased	Normal	Decreased
VO2/VO2max (at AT)	Normal or decreased	Increased	Normal or increased	Normal	Normal or increased	Normal
VE/VT	Increased	Increased	Increased	Increased	Normal	Normal
Pa _a O ₂	Normal	Variable	Decreased	Decreased	Normal/may increase	Normal
Pa _a -a _v O ₂	Usually normal	Variable, usually increased	Increased	Increased	May decrease	Normal



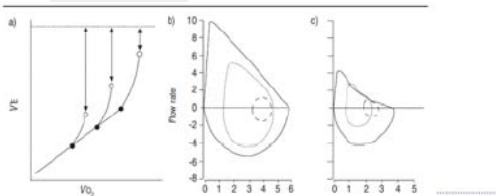
Kaj se dogaja med obremenitvijo z dihalnim sistemom?

Velika rezerva pri dihanju; pri normoksemiji ni difuzijske limitacije
 MMV se lahko izračuna iz FEV1; vendar ni enotne formule (za zdrave naj bi bila MMV= FEV1 x 35)
 S starostjo se popustljivost dihalnega meha zmanjšuje, „drive“ za dihanje je večji, v krvi je zato pCO₂ manjši kot pri mladih

Debelost (premikanje mase torakisa in trebuha) med naporom pomembno zveča dihalno delo (ki ga ne moremo direktno pomeniti med testom)

Diafragma je med naporom glavna dihalna mišica. Koliko dobro dela je odvisno od pretoka krvi skozi njo (x300%)
 Pri zdravem se pri max. naporu aktivirajo tudi ekspiratorne mišice, da se poveča dihalni volumen tudi na račun zmanjšanja ERV

Ventilacijska omejitev



Klinika
GOLNIK

USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

Kaj se dogaja med obremenitvijo z KVS sistemom?

- MVS lahko naraste le do 40l/min; veliko manj kot pa se lahko poveča ventilacija
- Med naporom je „dostava“ krvi s kisikom do mišic glavni limitirajoči faktor pri dobro treniranih osebah; to ni čisto res, če za napor uporabljamo majhno število mišičnih skupin
- Ne samo pO₂, satO₂ ampak predvsem O₂ vsebnost, MVS in periferna žilna rezistenca

Klinika
GOLNIK

USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

Cirkulacija med naporom

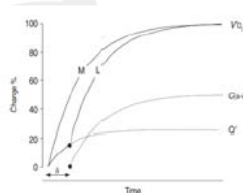


Fig. 4 - Schematic representation of the cardio-vascular determinants of the time course of lung (L) oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) with respect to that of the circulating muscle (M) and arterial-venous oxygen concentration ($Ca-vO_2$), and cardiac output, equivalent to the pulmonary blood flow. t_{L-M} is time-to-lung transit delay. Modified from [10] with permission.

Klinika
GOLNIK

USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

Kaj se med obremenitvijo dogaja z mišico?

- Trenirana mišica si je sposobna sama priskrbeti več kisika za svoje delovanje: intramuskularna vazodilatacija, energijsko varčna mišična vlakna, večji mitohondriji z več oksidativnimi cikli, lastna zaloga energije (fosfokreatini...), boljši difuzijski pogoji za kisik, ...
- Netrenirana mišica tega ne zna narediti in kmalu zaide v anaerobni metabolizem – ki posledično proži povečano ventilacijo in vrsto neugodnih sistemskih odzivov

Klinika
GOLNIK

USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921

Kaj se med obremenitvijo dogaja z glavo?

- Vrhunske atlete na stopničkih OI ne moremo ločiti po izmerjenih fizioloških parametrih med obremenitvijo
- Motivacija je najpomembnejši faktor
- Človek je po naravi leno bitje; in mišica, ki jo utrujamo, proži cel kup neželjenih posledic, da bi se „glava“ odločila drugače... (mišične bolečine, krči, simpatična aktivacija, utrujenost, ...)
- Vadba, ki v ustreznem razmerju povečuje mišično maso (anaerobna vadba) in vzdržljivost (aerobna vadba) usposobi MIŠICO, da tega ne dela več; ... in šele takrat telesna aktivnost lahko pomeni užitek

Klinika
GOLNIK

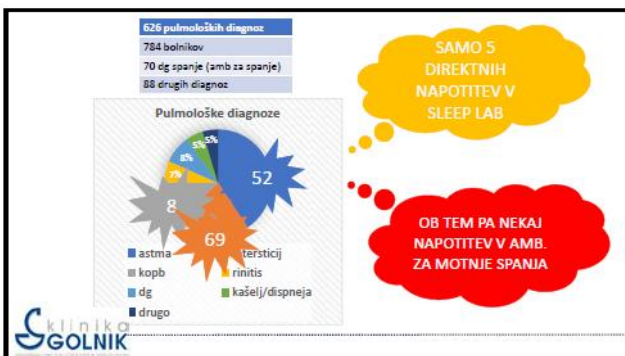
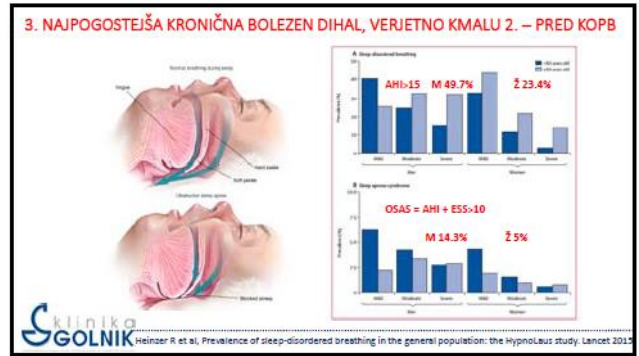
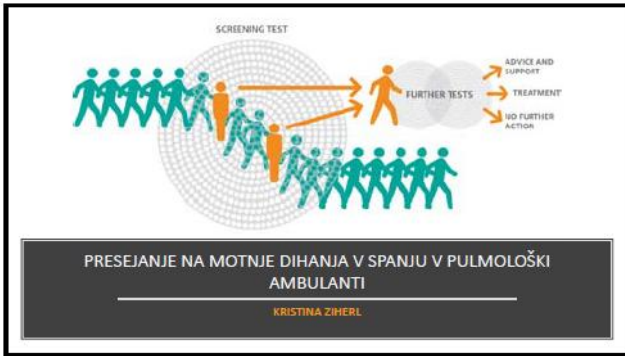
USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921



Hvala za pozornost

Klinika
GOLNIK

USTANOVLJENA 1921 ESTABLISHED IN 1921



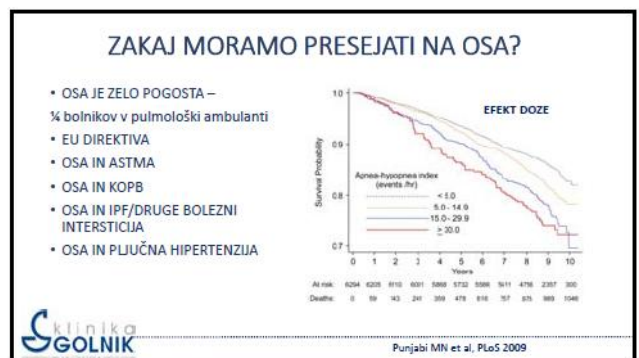
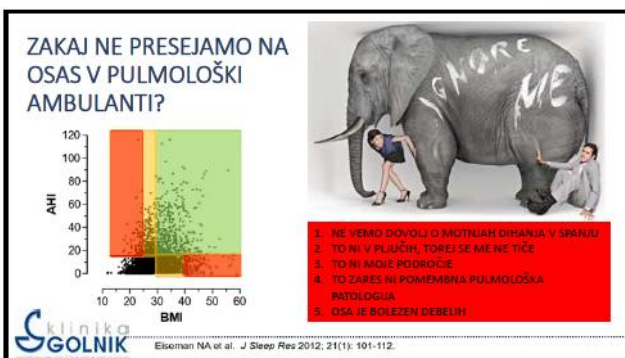
NA MOTNJE DIHANJA V SPANJU V PULMOLOŠKI AMBULANTI ZELO REDKO POMISLIMO

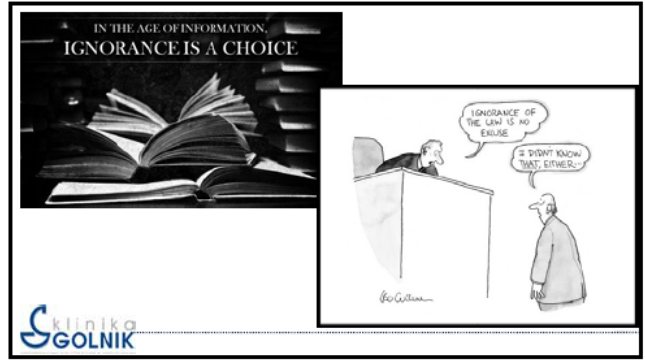
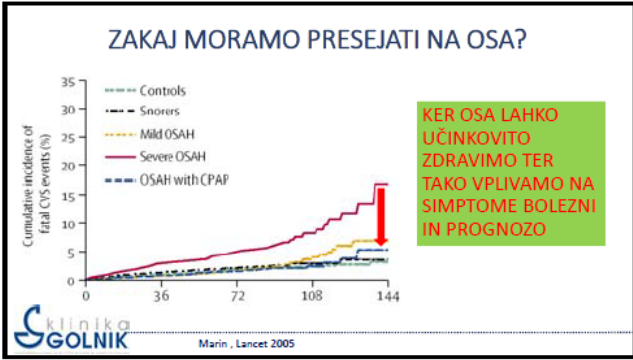
AMBULANTA ZA MOTNJE SPANJA IMA DALEČ NAJDALEŠO ČAKALNO DOBO – ZAKAJ PULMOLOG NAPOTIJE SEM?

KAJ BI SI MISLILI, ČE BI PULMOLOG DRUGEMU PULMOLOGU NAPOTIL ASTMO/KOPB?

MOTNJE DIHANJA V SPANJU (OSAS) SO EDINA PULMOLOŠKA PATOLOGIJA, KIER OBSTAJAJO PRESEJALNI VPRAŠALNIKI

Sklinika GOLNIK





You Snooze. You Lose. DON'T DRIVE DROWSY!

DIREKTIVAKOMISIJE OSAT/CPAP
 1. dan 1. Julija 2014
 o spremembi Direktive 2004/26/ES Evropskega parlamenta in Sveta o vozilih avtomobilov
 (brezplačno velja o ESP)

SINDROM OBSTRUKTIVNE APNEJE V SPANJU

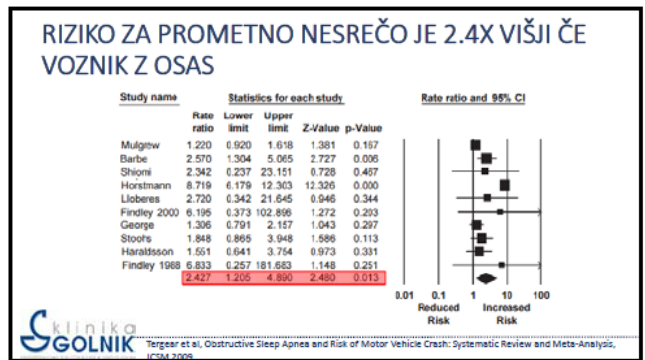
11.2 V naslednjih odstavkih zmanjša sindrom obstruktivne apneje v spanju (vzroka številni apneji in hipopneji) na uro (indeks apneje-hipopneje) med 15 in 29, hujši sindrom obstruktivne apneje v spanju pa ustrezno indeksu apneje-hipopneje 30 ali več.

11.3 Kandidata ali voznika, pri katerih obstaja sum zmerne ali hujšega sindroma obstruktivne apneje v spanju, je treba opozoriti na možnosti posledične zmanjšane pozornosti za varnostno obnašanje tako ali drugače. Lahko se jim tudi odvzame voljko do postojne diagnoze.

11.4 Voznikla dovoljena se lahko odziva toliko kandidatom ali voznikom s zmerim ali hujšim sindromom obstruktivne apneje v spanju, ki so dokazali zadosten nadzor nad svojim stanjem ter skladnost z ustreznimi zbiranjem n, če običajno, izboljšanje pozornosti, in to postopno s postopnim zmanjšanjem.

11.5 Kandidati ali vozniki z zmerim ali hujšim sindromom obstruktivne apneje v spanju, ki se zdravijo, niso hodijo na zdravstveno pregled, in sicer v predvideni, ki niso daljši od treh let za vsakega skupine 1 oziroma enega leta za vsakega skupine 2, da se njihovo ravno skladnosti z zbiranjem, postopno po nadaljnjem obnašanju in običajno postopno spremljanje stanja.

klinika GOLNIK



OSAS IN ASTMA

PREVALENCIA:
 OSARisk 27.5%
 OSA 49.5%
 SDB 19.6%

Kong, Sci Rep 2017

klinika GOLNIK

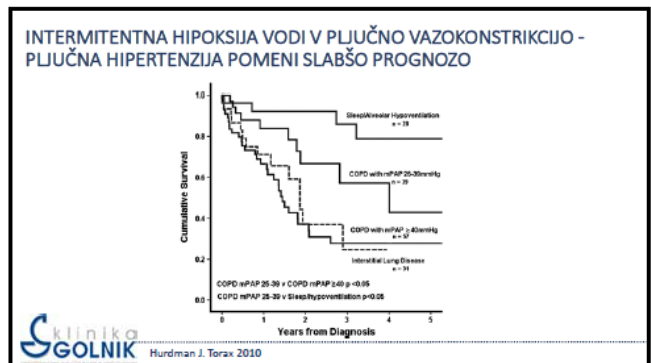
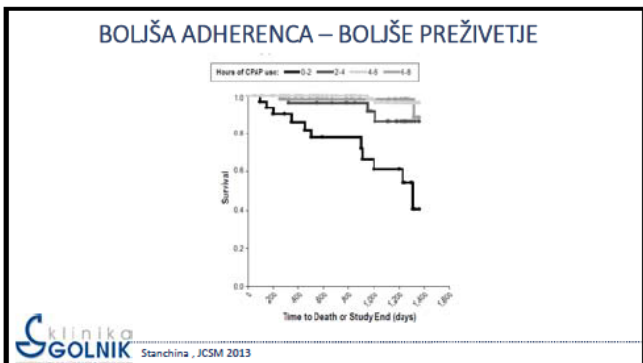
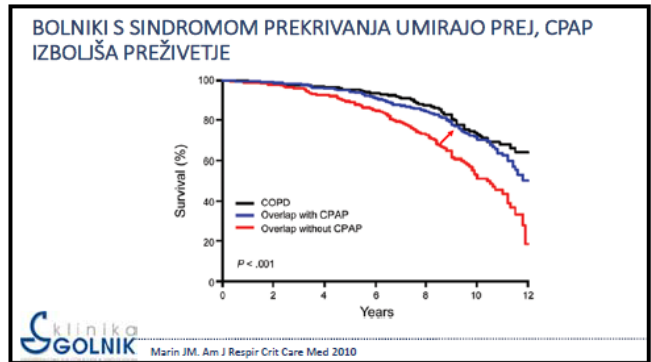
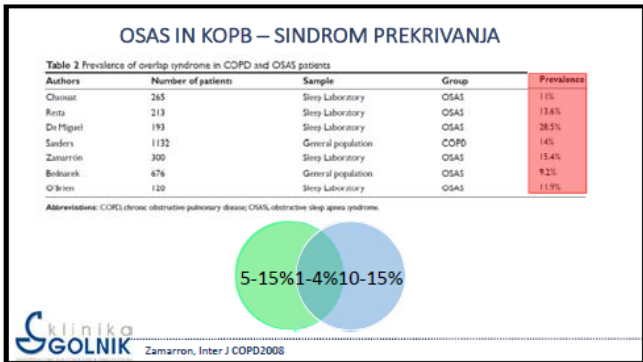
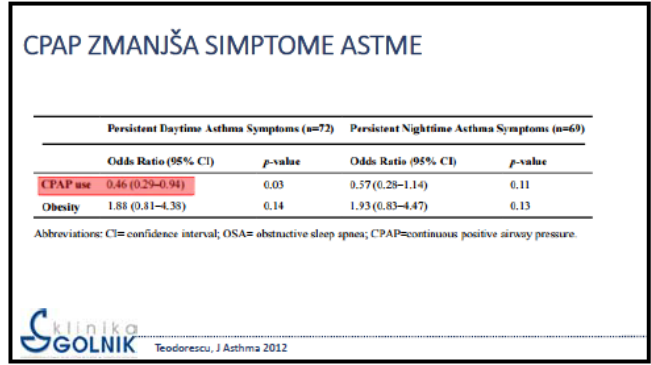
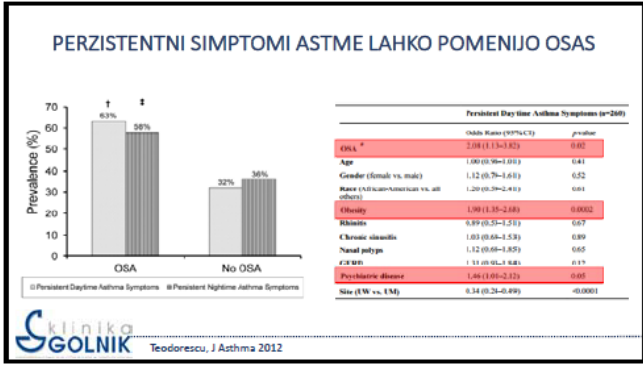
PRI TEŽKI ASTMI JE OSAS DEJAVNIK TVEGANJA ZA POGOSTA POSLABŠANJA

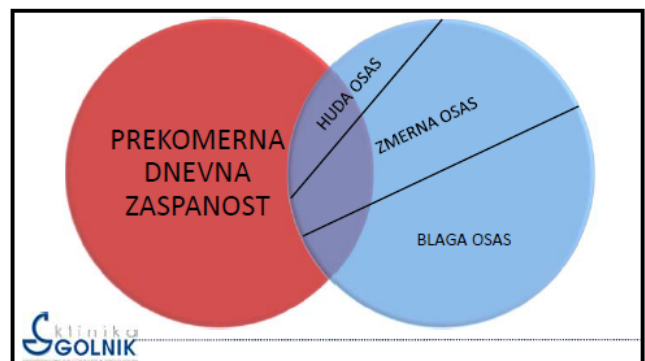
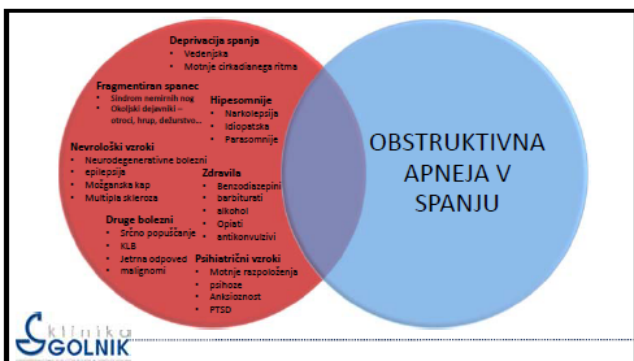
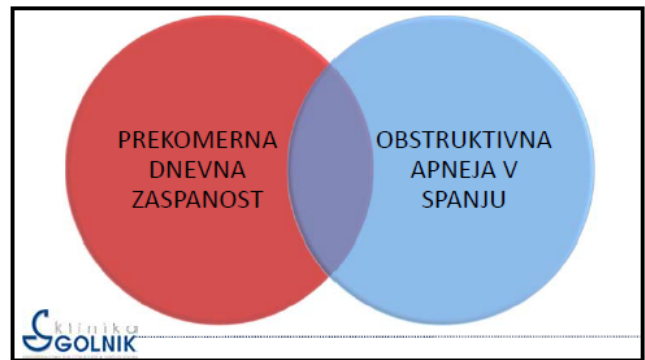
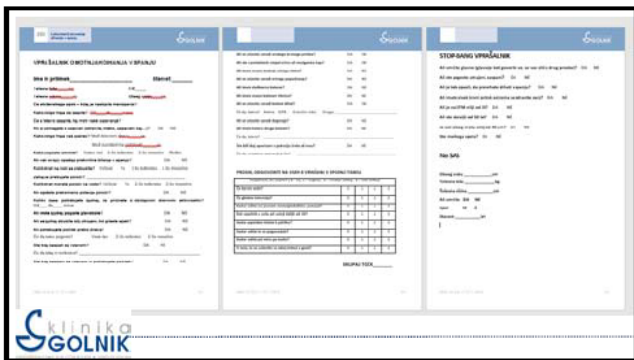
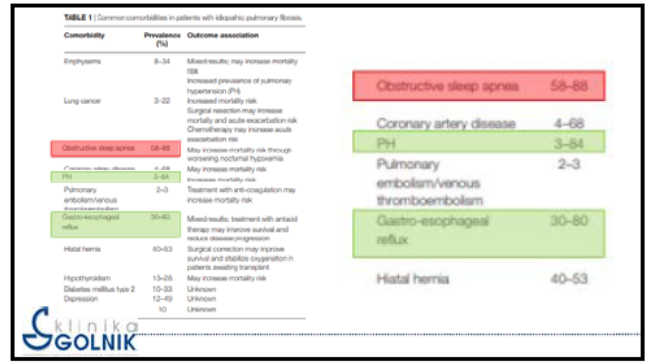
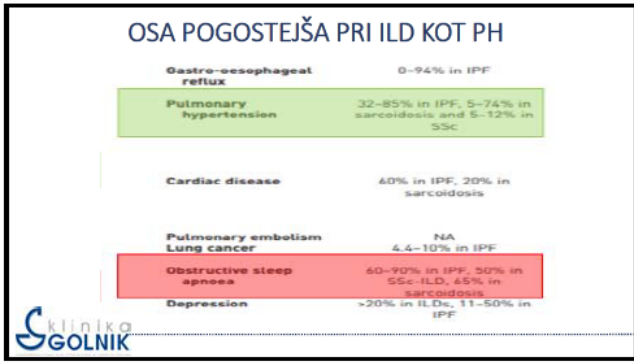
TABLE 6 Odds ratios (ORs) for factors potentially associated with frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma

Factor	Adjusted OR* (95% CI)
Psychological dysfunction	10.8 (1.1-108.4)
Recurrent respiratory infections	6.5 (1.9-24.7)
Gastro-oesophageal reflux	4.5 (1.4-17.8)
Severe chronic sinus disease	3.7 (1.2-11.0)
Obstructive sleep apnoea	3.4 (1.7-6.8)
Hormonal influences	2.8 (0.5-15.8)
Hyperthyroidism	1.9 (0.3-19.6)
Occupational sensitizers	0.7 (0.2-2.1)
Poor inhaler technique	0.6 (0.1-2.9)
Food allergens	0.6 (0.1-3.0)
Ongoing allergen exposure	0.5 (0.3-1.0)
Relative immune deficiency	0.4 (0.1-1.7)
Drugs	0.2 (0.1-1.0)

Brinke, ERJ 2009

klinika GOLNIK

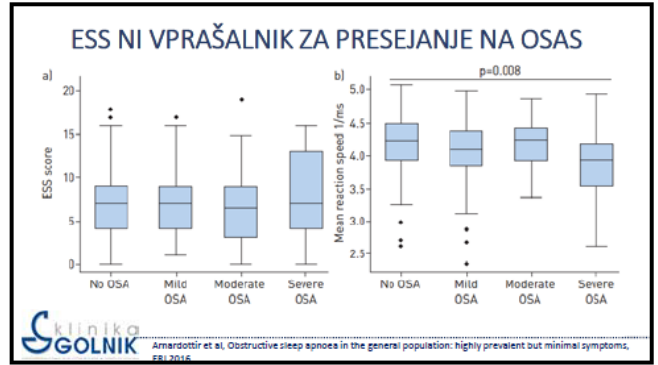




STOP BANG BERLIN NoSAS

> 10 točk EDS
> 15 točk huda EDS

klínika GOLNIK



STOP-BANG VPRAŠALNIK

All snore loudly (awake or asleep)? DA NE
 All stop breathing during sleep? DA NE
 All wake up coughing or choking? DA NE
 All have a high blood pressure? DA NE
 All have a BMI of 35 or more? DA NE
 All older than 50 years? DA NE
 All have a neck circumference greater than 40 cm? DA NE
 Sex male? DA NE

≥5 VELIKA VERJETNOST ZA OSAS

BERLINSKI VPRAŠALNIK

KATEGORIJA I: NI
 KATEGORIJA II: POZ
 KATEGORIJA III: VELIKA

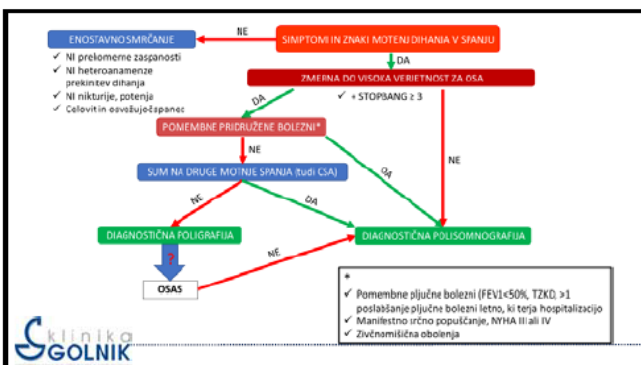
≥2 POZ KATEGORIJI VELIKA VERJETNOST ZA OSAS

klínika GOLNIK

the Help

Estimated prevalence of sleep-disordered breathing (n/N [%])	AUC	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
HypnoLaus					
NoSAS				0.47 (0.44-0.51)	0.90 (0.88-0.92)
STOP-Bang				0.35 (0.33-0.39)	0.95 (0.93-0.97)
Berlin				0.43 (0.39-0.47)	0.79 (0.77-0.81)
EPISONO					
NoSAS				0.33 (0.28-0.38)	0.98 (0.96-0.99)
STOP-Bang				0.21 (0.17-0.25)	0.95 (0.92-0.96)
Berlin				0.20 (0.16-0.24)	0.93 (0.91-0.95)

klínika GOLNIK



IN THE AGE OF INFORMATION, IGNORANCE IS A CHOICE

klínika GOLNIK

PRESADITEV PLJUČ „PART ONE“



Matjaž Turel
Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Zgodovina



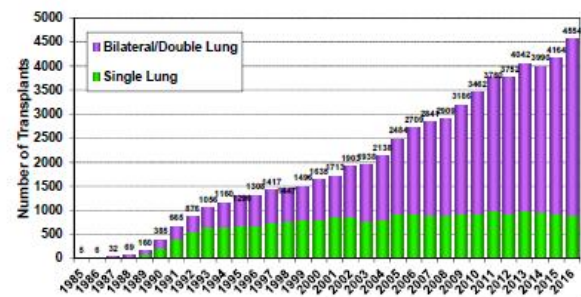
- ◆ 1963 - Hardy – bolnik je živel 18 dni
- ◆ 37 neuspešnih LuTX v naslednjih 20 letih
- ◆ 1983 – prvi bolnik, ki je živel dlje (single lung)
- ◆ 1986 – prva obojestranska LuTX

Slovenska zgodovina

- ◆ 1997 - prvi slovenski bolnik, ki so mu presadili pljuča v AKH na Dunaju
- ◆ 2003 - prva in edina presaditev pljuč v Sloveniji
- ◆ 2018 - zgodovina se nadaljuje v 2. delu



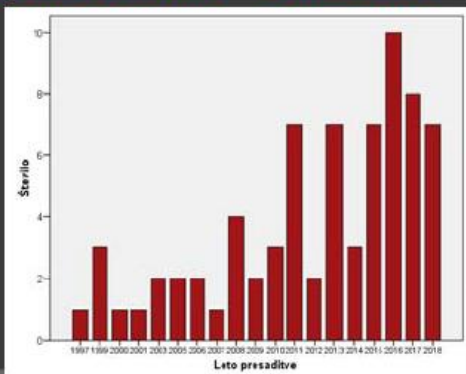
Število presaditev pljuč po svetu glede na metodo



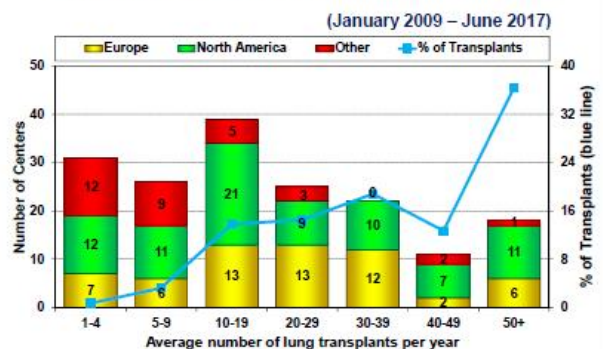
NOTE: This figure includes only the adult lung transplants that are reported to the ISHLT Transplant Registry. As such, this should not be construed as representing changes in the number of adult lung transplants performed worldwide.

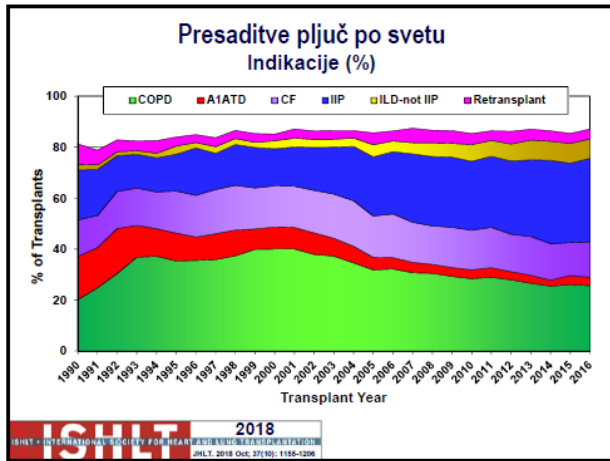


Slovenske številke – 30.11.2018



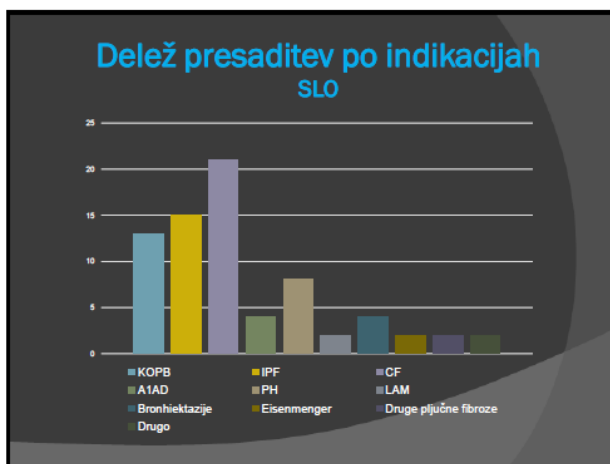
Povprečno število presaditev / leto / center





Naši bolniki (1997 – 30.11.2018)

- 73 LuTx 37 Ž, 36 M
- Mediana starost 43 let
- Metoda
 - 68 obojestranskih
 - 4 enostranske
 - 1 srce pljuča
- 14 HU LuTx (ventilacija/ECMO)



Kdaj presaditi pljuča?

- Slaba prognoza bolezni – manj kot 50% pričakovano 2-letno preživetje
- Visoka verjetnost (>80%) preživetja prvih 90 dni po presaditvi
- Visoka verjetnost 5-letnega preživetja s stališča splošnega kliničnega stanja

Kdo pa ne more na presaditev pljuč?

Absolutne kontraindikacije

- Maligna bolezen, manj kot 5 let od zdravljenja
- Pomembna okvara drugega organa (izjemoma komb. presaditev), napredovala aterosklerotična bolezen
- Nekatere kronične okužbe, aktivna tuberkuloza
- Huda debelost (BMI > 35)
- Slaba komplančnost do zdravljenja
- Psihiatrično obolenje, ki vpliva na zdravljenje
- Slabo socialno okolje
- Slabo funkcionalno stanje in slab rehabilitacijski potencial
- Odvisnost (kajenje!)

Wall D, J Heart Lung Transplant 2015

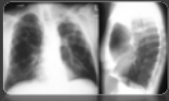
Kontraindikacije - relativne

- Starost (biološka!), ~65 let
- BMI > 30
- kaheksija
- simptomatska osteoporoza
- predhodni večji operativni posegi v prsnem košu
- ECMO
- kolonizacija s polirezistentnimi bakterijami
- Ateroskleroza
- druge pridružene bolezni, ki niso v napredovali fazi (diabetes, AH, GERB ..)

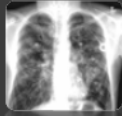
Wall D, J Heart Lung Transplant 2015

Indikacije za presaditev pljuč

- Emfizem (KOPB) z/brez pomanjkanja α 1-AT
- Histiocitoza X
- Sarkoidoza
- LAM (Limfangioleiomiomatoza)



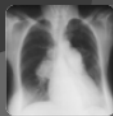
- Cistična fibroza
- Bronhiektazije



- Pljučna fibroza



- Bolezni pljučnega žilja



Indikacije za napotitev bolnika s KOPB na transplantacijski konzilij

- Ni absolutnih kontraindikacij
- Napredujoča bolezen
 - vsi konzervativni ukrepi so izvedeni (zdravila, rehabilitacija, upokožitev, kisik...)
- Ni kandidat za LVRS
- BODE 5,6
- Hiperkapnija / hipoksemija
- FEV1 < 25%

Wall D, J Heart Lung Transplant 2015

Kdaj na listo za presaditev?

- BODE 7 ali več
- FEV < 20%
- več kot 3 hude apKOPB v zadnjem letu
- ena apKOPB z akutno hiperkapnijo (NIV, IV)
- zmerna ali huda PH

Wall D, J Heart Lung Transplant 2015

Pljučna fibroza UIP, NSIP, ILD

Kdaj predstaviti?

- FVC < 80 % ali DLCO < 40%
- Dispneja zaradi pljučne bolezni
- TZKD ali desaturacija ob obremenitvi

Kdaj na listo?

- FVC upad > 10 % v 6 mesecih
- DLco upad > 15 % v 6 mesecih
- Sat < 88 % ali < 250 m na 6 mwt
- Upad 50 m na 6 mwt v 6 mesecih
- Pljučna hipertenzija
- Hospitalizacija zaradi akutnih poslabšanj, pnth...



Wall D, J Heart Lung Transplant 2015

Cistična fibroza

Kdaj predstaviti?

- FEV1 < 30% ali hitro upadanje FEV1
- 6 mwt < 400 m
- Pljučna hipertenzija > 35 mmHg (UZ srca)
- Masivne hemoptize
- Napredujoča kaheksija

Kdaj na listo?

- pCO2 > 6.5 kPa, pO2 < 8 kPa
- NIV
- Pljučna hipertenzija
- Pogoste hospitalizacije



Wall D, J Heart Lung Transplant 2015

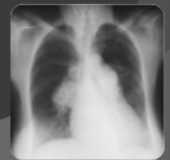
Bolezni pljučnega žilja

Kdaj predstaviti?

- NYHA III – IV
- Hitro napredovanje bolezni
- Venookluzivna PH

Kdaj na listo?

- NYHA III – IV kljub max medikamentozni terapiji
- Cardiac Index (CI) < 2L/min/m²
- RAP > 15mmHg
- 6 mwt < 350 m
- Hemoptize
- Znaki popuščenja desnega srca



Wall D, J Heart Lung Transplant 2015

Konzilij za presaditev pljuč

- Vsak 1. torek v mesecu v UKC Lj
- Vodimo ga pulmologi
- Sodelujejo torakalni kirurgi, anesteziologi, psiholog, radiolog
- Bolnike predstavljajo slovenski pulmologi
- Odločitve posredujemo kolegom v AKH
- Določimo primerne kandidate za LuTx pri nas ali na Dunaju

Pred uvrstitvijo na čakalno listo

- Psihološka obravnava
- Natančne preiskave ostalih organskih sistemov
- Tkivna skladnost (ujemanje v krvni skupini)
- Antropometrija
- Mikrobiologija izmečka
- Učenje fizioterapije



Bolnik na čakalni listi zasede mesto glede na LAS

LAS Calculator

Date of birth		mm/yyyy
Height		cm
Weight		kg
Long Diagnosis Code		
Assistance level		
Diabetes		
Assisted Ventilation		
Supplemental Oxygen		
Amount of oxygen		
FVC predicted		%
Pulmonary Artery Systolic Pressure		mmHg
Mean Pulmonary Artery Pressure		mmHg
Pulmonary Capillary Wedge Mean		mmHg
Current PCO ₂		
Highest PCO ₂		
Lowest PCO ₂		
→ Change in PCO ₂	(no value)	%
Six minute walk distance		m
Serum Creatinine		

Calculate →

Idealni donor

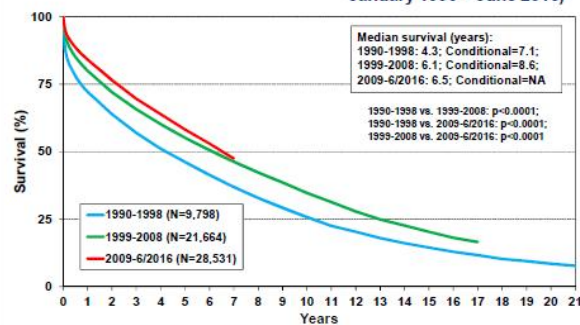
- starost < 55 let
- Rentgenogram pljuč brez infiltratov
- Pa_{O2} > 300 mm Hg ob Fi_{O2} = 1.0, PEEP 5 cm H₂O
- Brez poškodbe prsnega koša
- Brez znakov za aspiracijo ali sepso
- Odsotnost gnojne sluzi pri bronhoskopiji
- Predhodno zdrava pljuča
- Kajenje < 20 p/y
- ABO skladnost
- Brez predhodnih posegov v prsnem košu
- Primerna velikost organa glede na prejemnika

EVLP

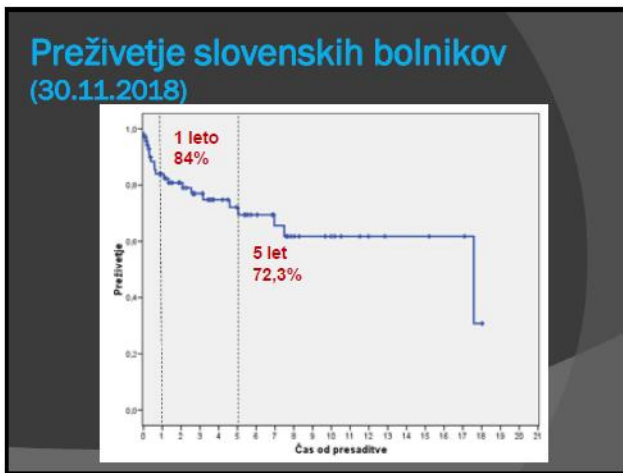
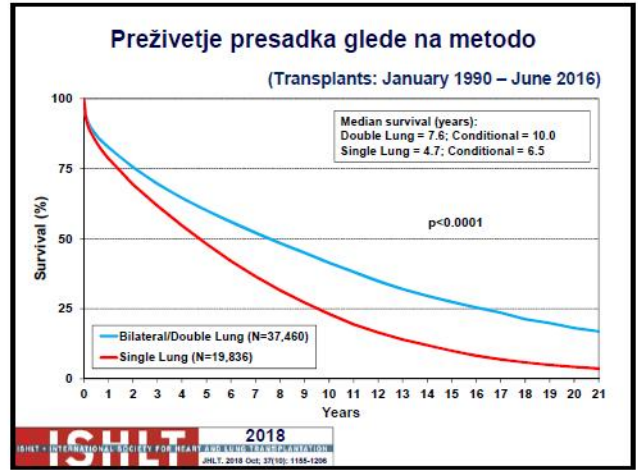
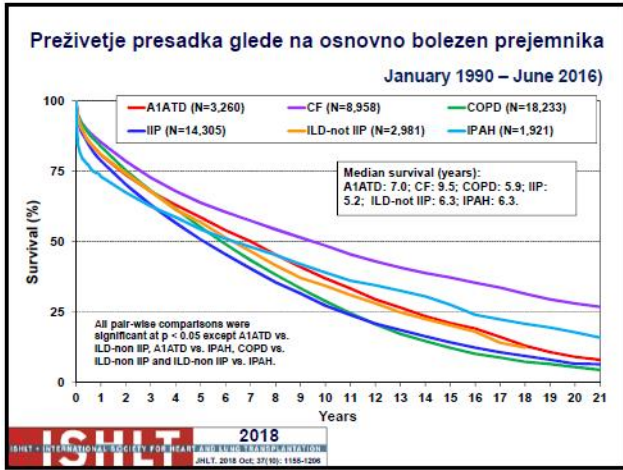


Preživetje presadka glede na obdobje

January 1990 – June 2016)



ISHLT 2018
 INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION
 JHLT, 2018 Oct; 37(10): 1155-1206



Zaključek

- Presaditev pljuč pri bolnikih je pomemben način nadaljevanja zdravljenja končne dihalne odpovedi
- Operativne metode napredujejo
- Napreduje imunosupresivno zdravljenje
- Problem lahko predstavlja prizadetost ostalih organov (jeter, trebušne slinavke)
- Problem lahko predstavlja okužba z rezistentnimi bakterijami
- Pomembno je izbrati prave bolnike, ki jim presaditev pljuč omogoša boljšo kvaliteto in preživetje

Najboljši sodelavci !!!



Diagnostični pristop k bolniku z infiltratom na pljučih

Matevž Harlander



Lahko postavimo diagnozo na prvi pogled?



Široke diferencialno diagnostične možnosti.

Klinični pristop - Anamneza!

- Nastop težav
- Dejavniki tveganja
- Imunska prizadetost
- ...

Laboratorijski izvidi

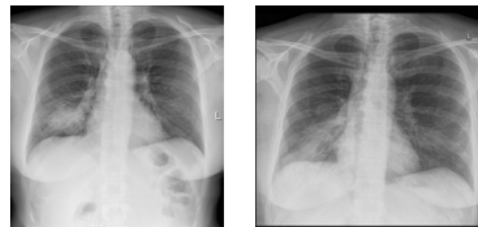
- #### Radiološki pristop
- Konsolidacija
 - Intersticijski vzorec
 - Nodul / lezija
 - Atelektaza

Infiltrat v pljučih

- Daleč najbolj pogosta je infektivna etiologija
- Pričakujemo regres po antimikrobni terapiji
 - 50% zmanjšanje infiltrata v 4 tednih
 - Resolucija infiltrata v 12 tednih
- Počasnejši regres pri ko-morbidnostih
 - Starost
 - KOPB
 - Srčno popuščanje
 - Alkohol
 - ...

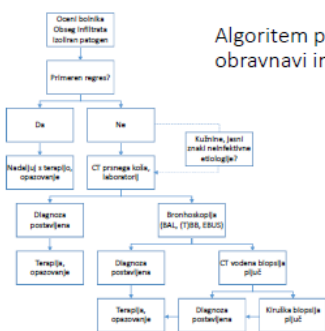
Mendez R, Thores 2004

Infiltrat v pljučih, ki ne regresira



Smo zadovoljni z regresom infiltrata v 4 tednih?

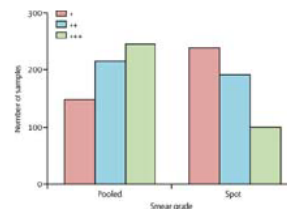
Algoritem pristopa k obravnavi infiltrata



Prilagojeno po UpToDate

Pomemben je kvaliteten odvzem kužnin Primer: odkrivanje tuberkuloze

Metoda odvzema izmečka vpliva na rezultat¹



Koliko vzorcev je potrebnih?²

Subgroup	Incremental yield in number of smear positive cases identified* % (95% CI)	Increase in sensitivity* % (95% CI)
Overall	2.1 (1.8-2.3), n = 208	3.1 (2.7-3.5), n = 20
Respiratory studies	2.1 (1.7-2.5), n = 156	3.1 (2.5-3.6), n = 19
Anthropometric studies	2.1 (1.4-2.7), n = 148	3.1 (1.8-4.4), n = 11
Respiratory microbiology	2.1 (1.7-2.4), n = 101	2.8 (1.7-3.8), n = 12
Zurich-Harlem microbiology	2.1 (1.7-2.4), n = 109	4.7 (3.4-6.0), n = 8
Other studies	2.1 (1.6-2.5), n = 112	2.3 (1.4-3.2), n = 6
Proximal smears	3.8 (3.6-7.4), n = 12	4.1 (2.7-5.5), n = 14
Multicentre studies	2.1 (1.7-2.4), n = 8	n = 9

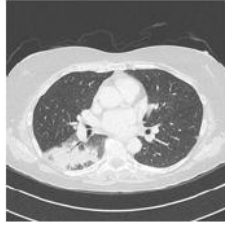
*Incremental yield in smear positivity calculated with denominator = all smear positive patients.
*Sensitivity calculated with denominator = all culture positive patients.
CI = confidence interval

Prvi vzorec = 85%

¹Datta S, Lancet Glob Health. 2017
²Masek SA, Int J Tuberc Lung Dis. 2007

CT prsnega koša

- Osnovna radiološka preiskava v primeru infiltrata, ki ne regredira
- Večja občutljivost od RTG
- Vpogled v stanje pljuč
- Natančna anatomska porazdelitev infiltrata
- Vedno pred bronhoskopijo



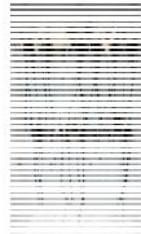
Invaziven odvzem vzorcev

- Bronhoskopija
 - Visoka diagnostična vrednost
 - Odvzem kužnin
 - Določanje beta-D-glukana, galaktomananskega antigena v BALu
 - Biopsija bronha, pljuč
 - Punkcija bezgavk (EBUS)
- CT vodena biopsija pljuč
- Kirurška biopsija pljuč = „zlati standard“
 - Nediagnostična bronhoskopija
 - Bronhoskopija pretvegana



Bronhoskopski odvzem kužnin

- Aspirat bronha
 - kontaminacija
- „klasičen“ BAL z 200 mL tekočine
- Zaščiten kateter, zaščiten krtača
- miniBAL tehnika
- Ni pa dokazov, da bi bila katera od tehnik pomembno boljša pri izplenu



Boettner WG, Respir Med 2007

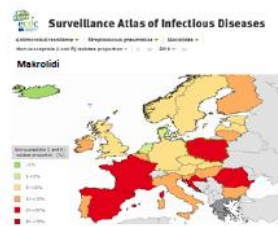
Etiologija infiltrata v pljučih, ki ne regredira

- Infektivna
 - Posebna entiteta so imunokompromitirani (HIV +/-)
- Tumorji
- Tujek
- Vnetna
 - idiopatska
 - poklicna izpostavljenost
 - bolezen vezivnega tkiva
 - vaskulitis
 - z zdravlili povzročen
 - Granulomatosa
- Kardiovaskularno obolenje
- In še več!



Infektivna etiologija

- Odporni patogeni
 - večja verjetnost pri nosokomialni okužbi
- NTM / TB
 - HIV
- Glivična okužba
 - imunokompromitirani
 - **Več patogenov skupaj?**
- Virusne okužbe
 - imunokompromitirani
 - Gripa
- Dejavniki tveganja
 - starost > 60 let
 - ko-morbidnosti
 - kajenje
 - Defekt imunskega sistema/oslabljen klirens
 - podhranjenost

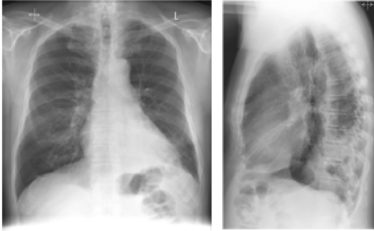


Infektivna etiologija

- Radiološke preiskave jo sugerirajo
- Ne opredelijo pa povzročitelja
- Odvzem kužnin
 - Izmeček
 - Inducirani izmeček – mikobakterije
 - Bronhoskopski odvzem kužnin – različne tehnike
- Krvne preiskave
 - Beta-D-glukan
 - Galaktomananski antigen
 - ..
- **Quantiferon**

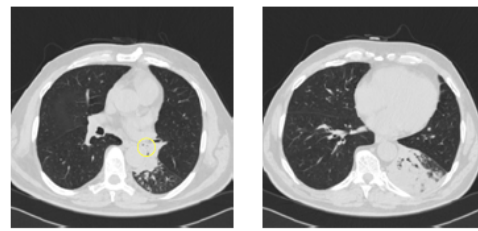


Prikaz primera #1



69L, M
Nenaden nastop težav, dan prej je še igral tenis, kašelj, povišana telesna temperatura do 39 st. C, slabo počutje, zadihanos ob najmanjšem naporu.
Kadilec, 70 škatlic-let.
Ni izboljšanja po 10 dnevni antibiotični terapiji.
Status: SpO₂ 92%, oslabiljeno dihanje L sp.
CRP 229, L 21

CT prsnega koša



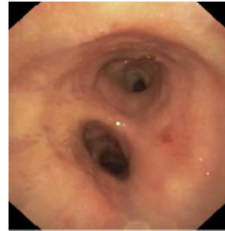
V bronhu za Lzp pljučni režnji je manjša tumorska formacija, bronh impaktiran, obstruktivna pljučnica

Bronhoskopija



(koruzno zrnje)

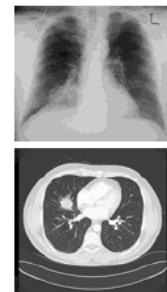
Kontrola po 2 tednih



Tujek v dihalih

- Pogosto povezano z disfagijo, oslabelostjo (demenco) bolnika
- Tipično v pljučnih režnjih, ki so v času aspiracije spodaj
- Mikrobiološko mešana bakterijska flora
- Lipoidna pljučnica

Pljučnica požiralca ognja



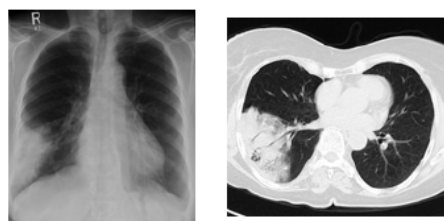
Tumorji

- Dejavniki tveganja!
- Največkrat oponaša pljučnico endobronhialni tumor
 - Obstruktivna pljučnica, absces
 - Primarni pljučni karcinom, karcinoid, metastaze - MM, hipernefom, dojka, GI
- Bolezen lahko oponaša izgled pljučnice
 - Bronhogram pri adenokarcinomu lepidične rasti
 - Pri limfomu
- Benigni
 - Bronhialni adenom

Endobronhialni tumor in obstruktivna pljučnica



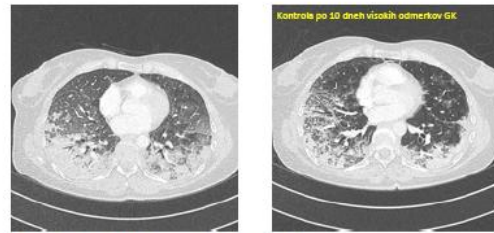
Adenokarcinom lepidične rasti



Prikaz primera #2



CT prsnega koša



Obojestranske konsolidacije, področja zgoštev mlečnega stekla

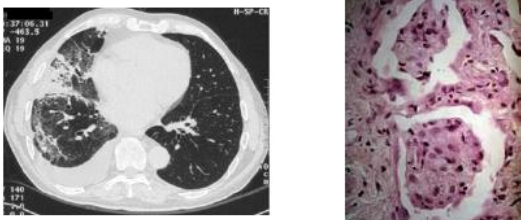
Vnetna (neinfektivna) etiologija

- Intersticijska pljučna bolezen
 - COP, AIP
 - V sklopu sistemske vezivno-tkivne bolezni **Presejalne imunoserološke preiskave!**
- Vaskulitis
- Izpostavljenost inhalacijskim škodljivcem
 - Hipersenzitivni pnevmonitis **Anamneza!**
 - Pnevmoniozoze
- Granulomatoza (sarkoidoza)
- Histiocitoza Langerhansovih celic
- Eosinofilna pljučnica
 - Akutna, kronična

Prikaz primera #3



CT prsnega koša



In dopolnitev anamneze: 6 tednov pred pričetkom težav je pričel jemati amiodaron

Medikamentozni pnevmonitis

- Amiodaronska pljuča
 - Količina prejetega zdravila, navadno >2 m th
- Nitrofurantoin
- Azatioprin
- Droge
 - Kokain, Heroin
- Po sistemskem zdravljenju raka
 - „standardna“ kemoterapija
 - TKI inhibitorji, PDL1 protitelesa
- Po obsevanju
- ...



Pnevmonitis po nitrofurantoinu

www.pneumotox.com

Kardiovaskularni vzrok

- Atipično razporejen pljučni edem
- Pljučna embolija
 - Pljučni infarkt oponaša pljučnico po izgledu
 - Anamneza nastanka plevritične bolečine
 - CTA pljučnih arterij



Hvala za pozornost



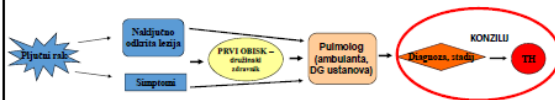
LOGISTIČNA POT OBRAVNAVE BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM: OD DIAGNOZE DO ZDRAVLJENJA



KATJA MOHORČIČ
TANJA ČUFER
UNIVERZITETNA KLINIKA GOLNIK
PORTOROŽ, ZPS - JESENSKO SREČANJE
30.11.2018



POT OBRAVNAVE BOLNIKA Z RAKOM PLJUČ V SLOVENIJI



VOLUME 24 | NUMBER 21 | JULY 20 2018
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO SPECIAL ARTICLE

ASCO-ESMO Consensus Statement on Quality Cancer Care

7. Multidisciplinary Cancer Care

Optimal treatment of cancer should be provided by a team that includes, where appropriate multidisciplinary medical expertise composed of medical oncologists, surgical oncologists, radiation oncologists, and palliative care experts, as well as oncology nurses and social workers. Patients should also have access to counseling for their psychosocial, nutritional, and other needs.

KATERE BOLNIKE IN KDAJ PREDSTAVITI NA MULTIDISCIPLINARNEM KONZILIJU ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ?

- VSI BOLNIKI Z NA NOVO DIAGNOSTICIRANIM RAKOM PLJUČ
- VSI BOLNIKI PO KIRURŠKI RESEKCIJI
- VSI BOLNIKI Z RELAP SOM PLJUČNEGA RAKA PO PREDHODNEM RADIKALNEM ZDRAVLJENJU
- SELEKCI ONIRANI BOLNIKI Z DOKAZANIM ALI ZELO SUSPEKTNIM PLJUČNIM RAKOM S SPECIFIČNIM VPRAŠANJEM ZA KONZILIJ GLEDE DIAGNOSTIKE ALI ZDRAVLJENJA

- ZDRAVNIK, KI NAJBOLJE POZNA BOLNIKA IN NJEGOVO DOSEDANJO OBRAVNAVO
- NUJEN JE SISTEM PRIJAVE NA KONZILIJ Z VNAPREJ DOLOČENIMI PODATKI BOLNIKA (PRIPRAVA ČLANOV KONZILIJU)
- RAZPRAVA IN PRIPOROČILO GLEDE NADLNJIH DIAGNOSTIČNIH IN TERAPEVTSKIH POSTOPKOV Z ZAPISOM MNENJA KONZILIJU

Rich AL et al. ERS Statement on harmonised standards for lung cancer registration and lung cancer services in Europe. ERJ 2018

MULTIDISCIPLINARNI KONZILIJU

V SLOVENIJI:

1. UK GOLNIK
2. UKC LJUBLJANA
3. BOLNIŠNICA TOPOLŠICA
4. UKC MARIBOR



ČLANI KONZILIJU - ERS PRIPOROČILA 2018*:

- PULMOLOG
- RADIOLOG
- SPECIALIST NUKLERNE MEDICINE
- PATOLOG / MOLEKULARNI BIOLOG
- TORAKALNI KIRURG
- INTERNIST ONKOLOG
- RADIOTERAPEVT

*Rich AL et al. ERS Statement on harmonised standards for lung cancer registration and lung cancer services in Europe. ERJ 2018



OD ČESA VSE JE ODVISNA IZBIRA NAJBOLJI OPTIMALNEGA MODUSA ZDRAVLJENJA BOLNIKA S PLJUČNIM RAKOM?

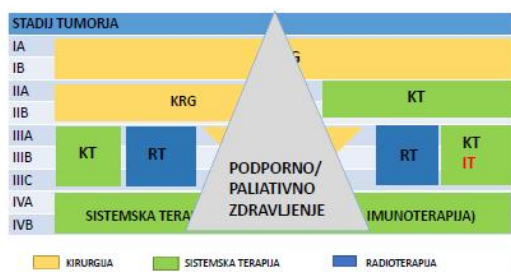
- STADIJ BOLEZNI
- PATOHISTOLOŠKI TIP RAKA PLJUČ, MOLEKULARNE TARČE, PDL STATUS
- KOMORBIDNOSTI (SRČNO-ŽILNE BOLEZNI, KOPB, ILD...)
- STANJE ZMOGLJIVOSTI BOLNIKA (WHO, Karnofsky)
- BOLNIKOVA ŽELJA/PSIHOSOCIALNO STANJE



ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA GLEDE NA STADIJ BOLEZNI



ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA GLEDE NA STADIJ BOLEZNI



POROČILO BOLNIŠNIČNEGA REGISTRA TUMORJEV PRSNEGA KOŠA KLINIKE GOLNIK

2010 – 2016

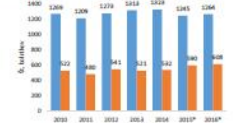
Bolnišnični register tumorjev prsnega koša Klinike Golnik, 2010 – 2016
Dosegljivo na: <http://www.klinika-golnik.si/>

Populacija bolnikov

Število bolnikov vključenih v register od 2010 do 2016

	Št. bolnikov
Tumorji pljuč	3794
Mesozarkom	127
Timična neoplazma	26

Število novih primerov raka sapnika, sapnic in pljuč po letih

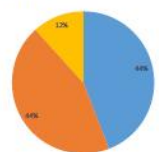


*2010-2016: bolniški podatki, 2015-2016: izjeme
Zbirni št. raka sapnika, sapnic in pljuč po letih, 2010-2016
Vir: Statistični urad Republike Slovenije, letni poročila o raku

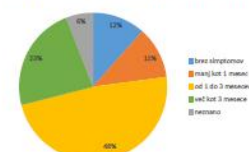
Bolnišnični register tumorjev prsnega koša Klinike Golnik, 2010 – 2016

Kadilski status in trajanje simptomov pri bolnikih z rakom pljuč

Delež bolnikov glede na kadilski status



Delež bolnikov glede na trajanje simptomov ob prvem obisku na KG



Bolnišnični register tumorjev prsnega koša Klinike Golnik, 2010 – 2016

Stadij bolnikov z rakom pljuč

Delež bolnikov glede na poenostavljen stadij po letih



Delež bolnikov glede na stadij po letih



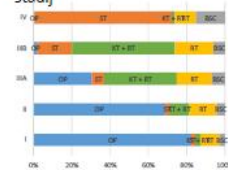
Subotički register tumorov prsnega koša Klinike Golnik, 2010 - 2016

Predlagano prvo zdravljenje za bolnike z rakom pljuč

Delež bolnikov glede na predlagano zdravljenje po letih



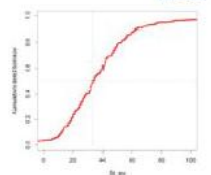
Predlagano zdravljenje glede na stadij



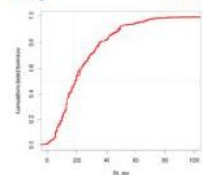
Subotički register tumorov prsnega koša Klinike Golnik, 2010 - 2016

Hitrost obravnave raka pljuč na Kliniki Golnik

Št. dni od diagnoze do OP, omejen stadij (Mn = 34 dni)



Št. dni od diagnoze do ST, razsejan stadij (Mn = 39 dni)



Subotički register tumorov prsnega koša Klinike Golnik, 2010 - 2016

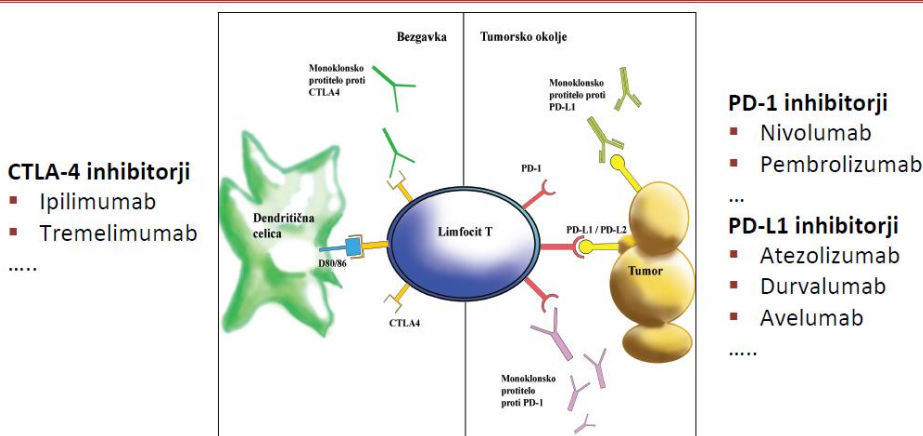
Multidisciplinarna oskrba bolnika na imunskem zdravljenju raka

prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., Klinika Golnik, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Slovenija

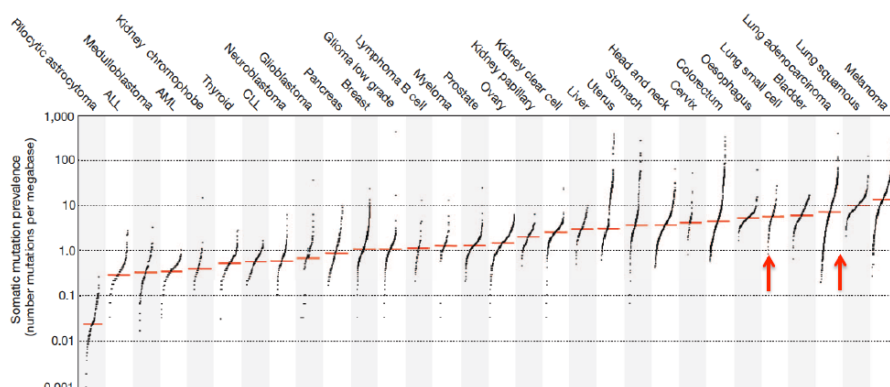
Imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk - Novo učinkovito zdravljenje raka pljuč!



Zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva (Checkpoint inhibitors, CPI) – Mehanizem delovanja



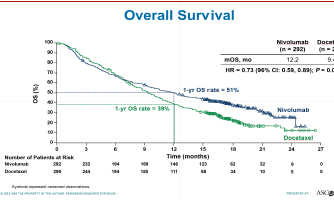
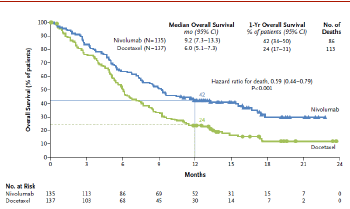
Rak pljuč: Eden najbolj imunogenih rakov



Alexandrov LB, et al. Nature 2013.

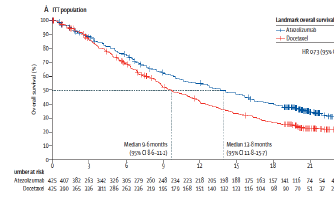
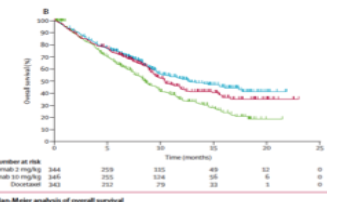
Učinkovitost CPI v drugi liniji zdravljenja nedrobnoceličnega raka pljuč: Faza 3 raziskave

CheckMate017
2-let preživetje
Nivo 23 %
Doce 8 %



CheckMate057
2-let preživetje
Nivo 29 %
Doce 16 %

KEYNOTE010
2.5-let preživetje
Pembro 22 %
Doce 12 %

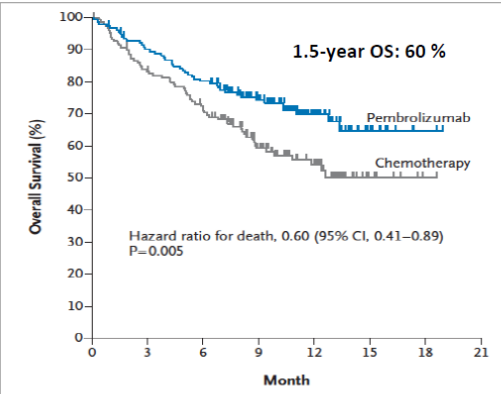


OAK
2-let preživetje
Atezo 31 %
Doce 21 %

Brahmer J, et al. NEJM 2015; Borghaei H, et al. NEJM 2015; Herbst RS, et al. Lancet 2016; Rittmeyer A, et al. Lancet 2016; Horn L, et al. J Clin Oncol 2017; Satuchi M, et al. WCLC 2017; Hellmann MJ, et al. JCO Suppl. 2017.

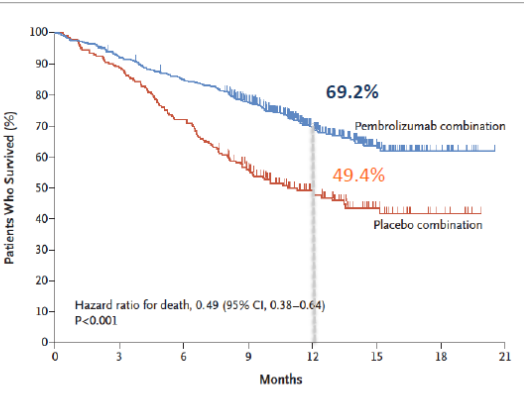
Učinkovitost CPI prvi liniji zdravljenja nedrobnoceličnega raka pljuč: Faza 3 raziskave

KEYNOTE 024



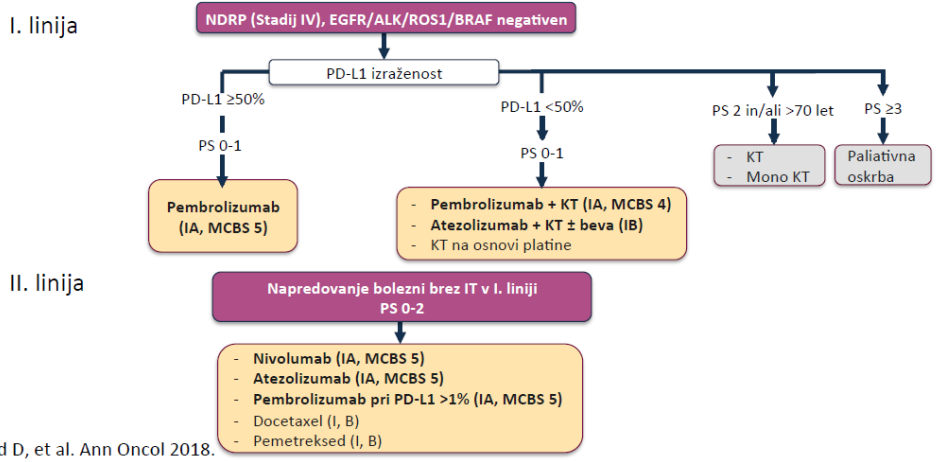
Reck M, et al. NEJM 2016.

KEYNOTE 189



Gandhi L, et al. NEJM 2018.

ESMO smernice 2018



Planchard D, et al. Ann Oncol 2018.

Kako doseči učinkovitost CPI v vsakodnevni klinični praksi ?



Izbor bolnikov

- **Stanje zmogljivosti** (performance status, PS). V raziskave vključeni bolniki s PS 0-1.
- **Spremljajoče bolezni in stanja**. V raziskave vključeni bolniki z kontroliranimi kroničnimi boleznimi, brez avtoimunih bolezni.
- **Sočasna zdravila**. V raziskave vključeni bolniki brez GKK, imunosupresivov, itd.

Izvedba zdravljenja in obvladovanje neželenih učinkov

- **Zanje in izkušnje onkološkega tima**. Raziskave izvajajo najboljši timi in institucije.
- **Sodelovanje bolnika**. V raziskave so vključeni motivirani bolniki.
- **Podporna oskrba**. V raziskavah zagotovljena dobra podporna terapija.

Izbor bolnikov primernih za imunsko zdravljenje



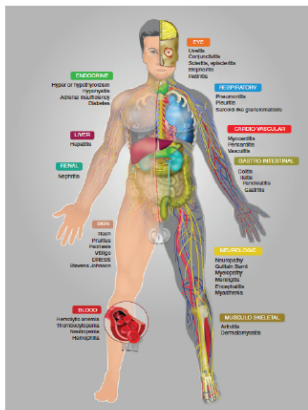
Izvedba zdravljenja

- **Plan zdravljenja**
 - Predpis terapije
 - Pregled sočasnega zdravljenja
 - Plan podpornega zdravljenja/ obvladovanja neželenih učinkov
 -
- **Izvedba zdravljenja**
 - **Onkološki tim**
 - Onkolog
 - Klinični farmacevt
 - DMS usmerjena v onkologijo
 - **Multidisciplinaren tim**
 - Pnevnolog
 - Endokrinolog, tireolog
 - Gastroenterolog
 - ...

PROTOKOL ZDRAVLJENJA Z ATEZOLIZUMABOM, NIVOLUMABOM ali PEMBROLIZUMABOM (IMUNOTERAPIJA)

PROTOKOL ZA MONITORING NEŽELNIH UČINKOV (NĚU) PRI UPORABI ATEZOLIZUMABOM, NIVOLUMABOM ali PEMBROLIZUMABOM

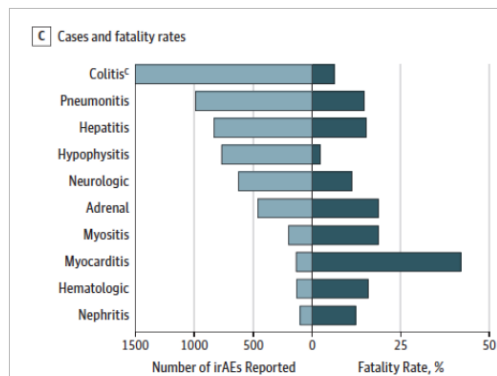
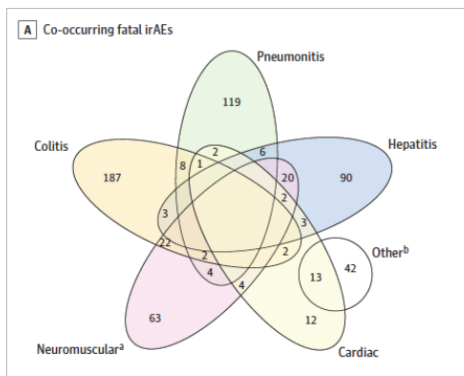
Neželeni učinki imunskega zdravljenja: Pogostnost in stopnja pri NDRP



Neželeni učinek	Vse stopnje (%)	Hudi/zelo hudi $\geq G3$ (%)
Vsi NU	70	10
Utrujenost	20	1
Zmanjšan apetit	10	1
Slabost	10	1
Driska	8	2
Koža	10	≤ 1
Bolečine v sklepih	5	≤ 1
Hipotireoidizem	7	≤ 1
Povišanje AST/ALT	5	≤ 1
Pneumonitis	6	≤ 1

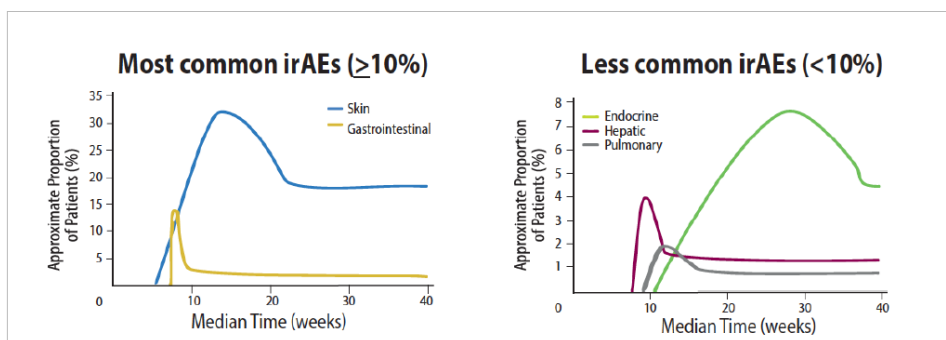
Charniat S, et al. Ann Oncol 2016; Brahmer J, et al. NEJM. 2015; Paz-Ares L, et al. ASCO 2015; Garon EB, et al. NEJM. 2015; Spira I, et al. ASCO 2015.

Zelo redki -življenje ogrožajoči neželeni učinki zdravljenja CPI



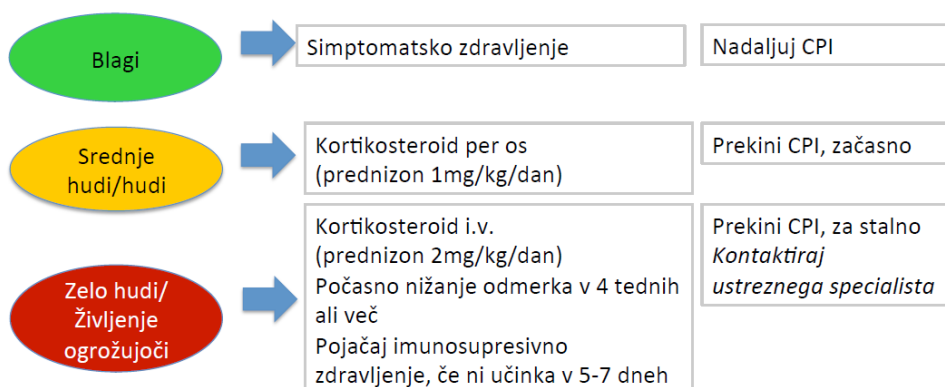
Wang DY, et al. JAMA Oncol 2018.

Čas pojava neželenih učinkov CPI



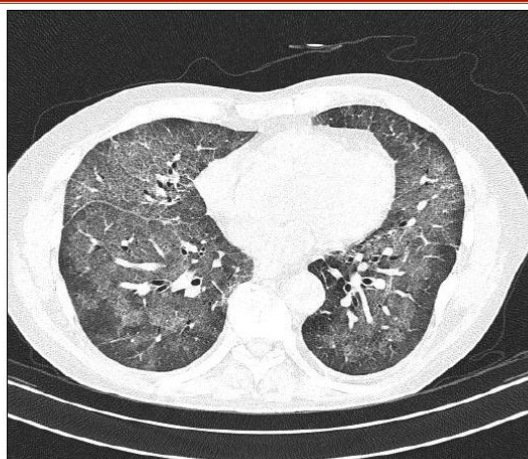
Weber J, et al. J Clin Oncol 2017.

Ukrepi ob pojavu neželenih učinkov CPI



Brahmer JR, et al. J Clin Oncol 2018 (ASCO guidelines); Haanen JBAG, Ann Oncol 2017 (ESMO guidelines).

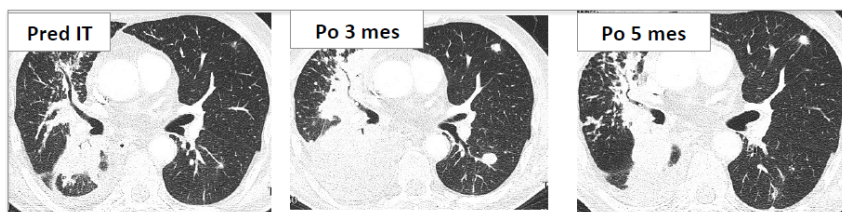
Razpoznavna neželenih učinkov in multidisciplinarno ukrepanje



- Z CPI povzročen pneumonitis?
- Napredovanje rakave bolezni?
- Okužba ?
-???

Evaluacija učinka zdravljenja z CPI

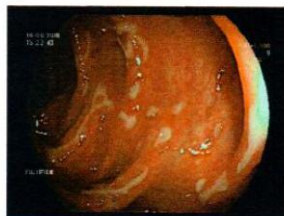
- RECIST 1.1: Odgovor je popolno izginotje vseh lezij ali ↓ vsote merljivih lezij za vsaj 30%, brez novih lezij.
- irRECIST ob imunskem zdravljenju
 - Pseudoprogres pri okoli 1- 5% bolnikov
 - Vsak P mora biti potrjen z ponovnim CT ≥ 4 tedne.
 - PS in simptomi so pomembni pri oceni učinka IT !



Wolchok JD, et al. Clin Can Res. 2009; Seymour L, et al. Lancet Oncol 2017.

Razpoznava neželenih učinkov in multidisciplinarno ukrepanje: Primer 1

- 66 letna bolnica, brez spremljajočih stanj/bolezni
 - NDRP Stadij IV
 - Zdravljenje z CPI v drugi liniji, Učinek P
- Po 11 mesecih: driska, bolečine v trebuhu, afebrilna
 - KKS, biokem: bp; koprokulture: negativne.
- *Konzultacija: mikrobiolog, gastroenterolog, patolog*
 - Kolonoskopija: hud nekrozantni kolitis. Histopatologija: nezivni kolitis z kriptitisom in abscesi.
 - Terapija: Metilprednizolon 2mg/kg iv, Trimetoprim/sulfametoxazol 400/80 mg dnevno profilaktično.
 - Klinično bistveno izboljšanje po 3 dneh, nižanje odmerka do metilprednizolon 0.5 mg/kg per os na dan.



Razpoznava neželenih učinkov in multidisciplinarno ukrepanje: Primer 1

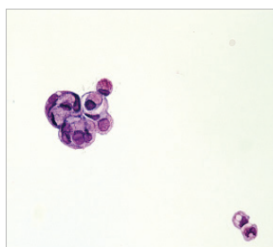
- 4. teden zdravljenja z GKK, PS 1, utrujenost G2, afebrilna, neprizadeta, normalno odvajanje blata.
 - KKS pred odpustom v domačo oskrbo: agranulocitoza
- *Konzultacija: klinični farmacevt, hematolog*
 - Ukinitiv Trimetoprim/sulfametoxazola
 - Uvedba Filgastrim 5mg/kg sc 1x dnevno, Ciprofloksacin 500 mg 2x dnevno per os.
 - Normalizacija krvne slike po 3 dneh!

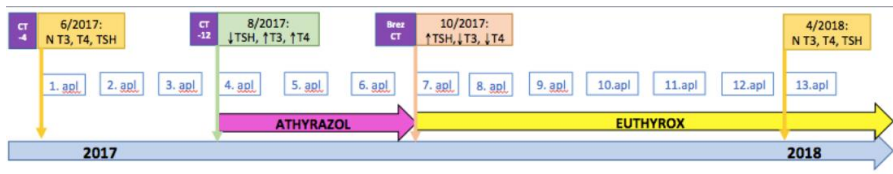
Hematološke preiskave				
Preiskava	Rezultat	Norm. ref. vred.	Enota	
K-levkociti	L 1.25	4.00 - 10.00	10 ⁹ /L	
K-eritrociti	L 3.57	3.80 - 4.80	10 ¹² /L	
K-hemoglobin	L 98	120 - 160	g/L	
K-hematokrit	L 0.287	0.360 - 0.450	L/L	
K-MCV	L 80.4	83.0 - 101.0	fL	
K-MCH	27.5	27.0 - 32.0	pg	
K-MCHC	34.1	315 - 345	g/L	
K-RDW	H 16.7	11.6 - 14.0	%	
K-trombociti	L 143	150 - 410	10 ⁹ /L	
K-MPV	9.9	7.8 - 11.0	fL	
Komentar: anemija, levkopenija				
Diferencialna krvna slika - m				
Levkocitna krvna slika				
K-nevtrofilni granulociti	L 1.3	40.0 - 80.0	%	
K-eozinofilni granulociti	H 7.1	1.0 - 5.0	%	
K-bazofilni granulociti	0.6	0.0 - 2.0	%	
K-limfociti	H 55.2	20.0 - 40.0	%	
K-monociti	H 33.1	2.0 - 10.0	%	
K-atipični nezaradni limfociti	H 2.6	0	%	
K-nevtrofilni granulociti-a	L 0.02	1.60 - 7.40	10 ⁹ /L	
K-eozinofilni granulociti-a	0.00	0.02 - 0.67	10 ⁹ /L	
K-bazofilni granulociti-a	0.01	0.00 - 0.13	10 ⁹ /L	
K-limfociti-a	L 0.69	1.10 - 3.50	10 ⁹ /L	
K-monociti-a	0.41	0.21 - 0.92	10 ⁹ /L	
K-atipični nezaradni limfociti-a	H 0.03	0	10 ⁹ /L	

Razpoznava neželenih učinkov in multidisciplinarno ukrepanje: Primer 2

- 78 letna bolnica, brez spremljajočih stanj/bolezni
 - NDRP Stadij IV
 - Zdravljenje z CPI v tretji liniji, Učinek Stagnacija
- Po 3 mesecih: nenadna huda zmedenost, nemir, glavobol, motnje spanja, brez nevroloških izpadov ali lateralizacije.
 - Konzultacija: endokrinolog, nevrolog
 - Normalni TSH, T3, T4, S-Kortizol, S-Prolaktin, S-FSH, S-LH
 - MRI CŽS zadebelitev mening
 - Lumbalna punkcija, citopatologija: prisotnost rakavih celic
- Progres bolezni v CŽS

Maligne celice v likvorju





DATUM	TSH	FT3	FT4	Protitel.	Klinična slika	Terapija / ukrep
13.6.2017	n	n	n			20.6.2017 prejme 1. aplikacijo IT, zatem še 2
30.8.2017	0,007	9,05	30,27	Neg.	glavobol, dvojne slike, shujšala 4 kg v 2 mes., pogosto odvajanje blata, normokardna, spi bp.	Th: uvedba Athyrazol 2x1 tbl 5 dni, nato 2x0,5 tbl. IT dalje
20.9.2017	n	n	n		Asimptomatska	Th: Athyrazol 2x0,5 tbl dalje še 1 teden, nato 0,5 tbl. *
17.10.2017	34,16	2,19	5,05		Asimptomatska, pridobila 2 kg	Th: unikitev Athyrazola, kontrola čez 1 teden
25.10.2017	48,60	3,70	2,44		Asimptomatska	Th: uvedba Euthyrox 25 mcg 5 dni, nato 50 mcg 14 dni, nato 75 mcg
7.11.2017	49,59	2,65	5,68		Asimptomatska	Th: Euthyrox 75 mcg
5.12.2017	28,60	n	n		Asimptomatska	Th: dvig Euthyrox na 100 mcg 14 dni, nato izmenično 100 in 125 mcg
19.12.2017	18,58	n	n		Asimptomatska	Th: Euthyrox izmenjaje 100 in 125 mcg
9.1.2018	7,89	n	n		Asimptomatska	Th: Euthyrox izmenjaje 100 in 125 mcg
14.3.2018	0,06	n	n		Asimptomatska	Th: Euthyrox na 100 mcg.
27.3.2018	0,161	n	n		Asimptomatska	Th: enako naprej
24.4.2018	n	n	n		Asimptomatska	Th: enako naprej

Razpoznava neželenih učinkov in multidisciplinarno ukrepanje

Adrenal Crisis Information

IMPORTANT MEDICAL INFORMATION

THIS PATIENT NEEDS DAILY STEROID REPLACEMENT THERAPY

In case of serious illness, trauma, vomiting or diarrhea, **Hydrocortisone sodium succinate 100 mg IV/IM and IV saline infusion must be administered WITHOUT DELAY to avoid life-threatening adrenal crisis**

For further information see www.endocrinology.org/adrenal-crisis

Dopisovalna kartica za bolnike na zdravljenju z imunoterapijo raka

Splošnosti,

V okviru zdravljenja raka prejimate imunoterapijo z zdravili abirizumab / nivolumab / pembrolizumab. Zdravila delujejo na imunski sistem in lahko povzročijo neželeno učinek, ki so posledica prevelikega delovanja imunskega sistema na zdravno tkivo. Zgodja prepoznava in zdravljenje neželenih učinkov imunoterapije sta zelo pomembni in lahko preprečita, da bi bili pozneje onesposobljeni. Zato nas pokličite na Kliniko Golnik (04/2569 555), če se pri vas pojavi kateri od spodaj naštetih znakov in simptomov ali drugo nenadno poslabšanje zdravstvenega stanja brez jasnega vzroka (npr. zlom noke ali poškodba).

Take neželeni učinki imunoterapije kot sama raka bovine lahko povzročijo dolgoročne znake in simptome, v primeru katerih nas prosim pokličite:

- Huda utrujenost, omotica, mišična nemot, zmanjšana zmogljivost za telesne aktivnosti
- Huda vnetost dihanja in več dni zasopel, kri v blatu, belčnice v trebuhu
- Huda znojenje
- Huda glavobol in/ali bruhanje
- Novonastali težki izločki
- Novonastala težka dihanja, novonastali/poslabšanje kašlja
- Belčnice za prsnico, nepravilno bitje srca
- Hitro izguba ali pridobitev telesne mase, občutki večje lakote ali hujše kot po navadi
- Porumenelost kože ali obojestrni belčnici, temen urin
- Koprivnica in pordelost
- Glavobol, omamenost, zaspanost, krči
- Zvišana telesna temperatura, vročina

Če se pri vas nenadno težko dihanje, dušenje, dušenje v obraz, ustniko, jemali ali prilo ali pojavi koprivnica (koprivnica nemudoma obiščite urgentno ambulanco, saj se to lahko prvi znaki preobutivne reakcije. Tudi v teh primerih morate naslednji dan poklicati na Kliniko Golnik (04/2569 555).

Če morate med zdravljenjem z imunoterapijo obiskati drugega zdravnika, vedno imejte s seboj nullo nalaganje informacij in to dopisovalno kartico. Ob naslednjem obisku pri nas imejte s seboj vse bralce, ki ste jih pridobili pri drugih zdravniki.

Kako doseči enako učinkovitost CPI v vsakodnevni klinični praksi ?



- Multidisciplinarna in multiprofesionalna oskrba bolnika.
- Znanje vsega medicinskega kadra o IT in obvladovanju neželenih učinkov.
- Ozaveščen bolnik in okolica ter dobra psihosocialna podpora!



Miokardopatije zaradi sistemskega zdravljenja raka

Robert Marčun
Klinika Golnik

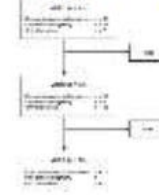
- Overall, 41 patients (mean age 61years ± 9; 54% men; 68% advanced lung cancer) were included.
- The median number of PBC cycles was 4. During the study period, there were no incidents of heart failure, and 3 deaths caused by tumour progression were recorded. The mean values of biomarkers and LVEF did not change significantly ($p > 0.20$).
- However, 10 (25%) had cardiotoxicity which was independently associated with a history of ischemic heart disease ($p = 0.026$).
- In NSCLC, cardiac assessment and lifestyle modifications may be pursued in patients with a history of cardiac disease and in patients with longer life expectancy.

Radio Oncol 2016

Echocardiography and cardiac biomarkers in patients with non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy

Daniel Omeršič, Tanja Čufer, Robert Marčun, Mirja Lainščak, Radiol Oncol 2016

All patients with NSCLC who were referred for platinum-based chemotherapy (PBC) in our clinic between June 2012 and September 2013 were screened to include those with early and advanced stage NSCLC treated with platinum-based doublets as adjuvant or metastatic therapy



Characteristic	n (%)
Gender	
Male	22 (68%)
Female	19 (46%)
Age	61 (±9)
Stage	
Early	11 (35%)
Advanced	20 (65%)
Performance	
Good	31 (76%)
Poor	10 (24%)

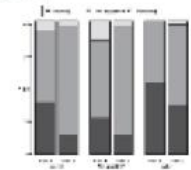
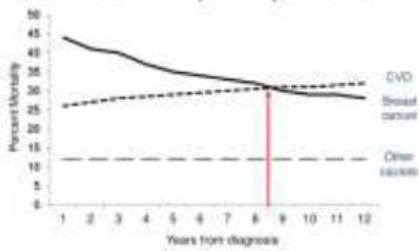


TABLE 1. Potential Cardiac Toxicity Induced by Anticancer Chemotherapeutic Agents

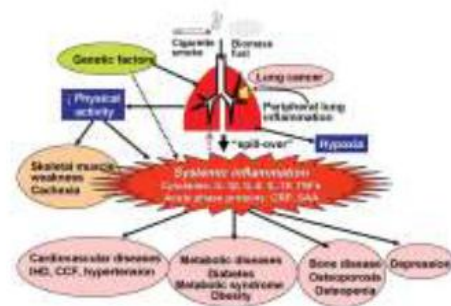
DRUG	DRUG	TISSUE BINDING	CARDIAC TOXICITY	FREQUENCY OF OCCURRENCE*
Adriamycin	Doxorubicin 9000 [®]	> 800 ng/g [†]	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Common
Adriamycin	Epirubicin 9000 [®]	> 800 ng/g [†]	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Common
Adriamycin	Idarubicin 9000 [®]	150-250 ng/g [†]	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 5000 [®]	Conventional dose	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil & Teniposide 2000 [®]	Conventional dose	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 1000 [®] , Idarubicin 1000 [®]	> 100-150 ng/g [†]	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 1000 [®] , Irinotecan 200 [®] , Etoposide 1000 [®]	> 10 ng/g [†]	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 1000 [®] , Irinotecan 200 [®] , Oxaliplatin 2000 [®]	Conventional dose	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 1000 [®] , Irinotecan 200 [®] , Oxaliplatin 2000 [®]	Conventional dose	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 1000 [®] , Irinotecan 200 [®] , Oxaliplatin 2000 [®]	Conventional dose	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 1000 [®] , Irinotecan 200 [®] , Oxaliplatin 2000 [®]	Conventional dose	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 1000 [®] , Irinotecan 200 [®] , Oxaliplatin 2000 [®]	Conventional dose	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate
Adriamycin	Fluorouracil 1000 [®] , Irinotecan 200 [®] , Oxaliplatin 2000 [®]	Conventional dose	LVEF, arrhythmia, dysrhythmias	Intermediate

CA CANCER J CLIN 2016;66:309-325

CVD-related Mortality in Early Breast Cancer



Am J Med 2013;126:100-107



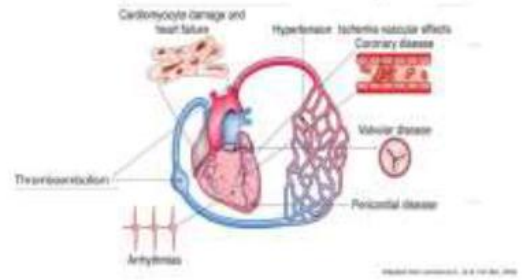
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000220.g001>

Cardio-Oncology Care Team Model



J Am Coll Cardiol. 2015 Sep 8

Spectrum of Cardiotoxicity



Spectrum of Cardiotoxicity

Conventional Therapies		Novel (Targeted) Therapies	
Cytotoxic Therapies	Hormonal Therapies	Signaling Pathways	Other Targets
<ul style="list-style-type: none"> Anticancer agents: Cardiomyopathy, Heart failure Myocardial infarction: MI, TAFI, T2D ACE inhibitors: Arrhythmias Mitochondrial Agents: ATE, Myocardial ischemia Radiation: CAD, Myocardial infarction, Pericardial disease, Heart failure, CMF 	<ul style="list-style-type: none"> Endocrine disorders: Diabetes (DM2), Metabolic syndrome Statins: CAD, HTN, LDL Tx CV Events (see cardiovascular) 	<ul style="list-style-type: none"> VEGFR/VEGFR2: Cardiomyopathy, Heart failure VEGFR Signaling Pathways: VEGFR1/VEGFR2, Hypertension, Cardiomyopathy, HTN RAF, MEK, ERK, TRK: Pericardial effusion, HTN HER2: Pulmonary HTN, HFrEF VEGFR2 Inhibitors: Phosphonates, Myocardial ischemia 	<ul style="list-style-type: none"> Protein kinase inhibitors: Hypertension, Cardiomyopathy, Arrhythmias, HTN Statins (statins): HTN, HTN HDAC inhibitors: HTN, HTN ROS2: CAD Myeloperoxidase: Dyslipidemia, Cardiomyopathy

Characteristics of type I and II cancer therapeutics-related cardiac dysfunction

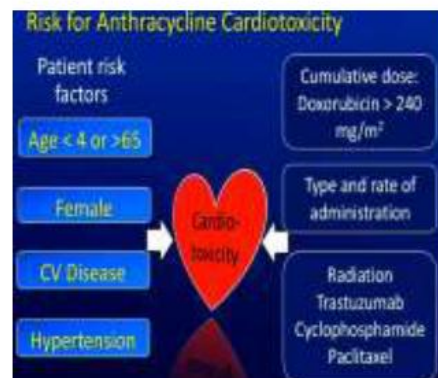
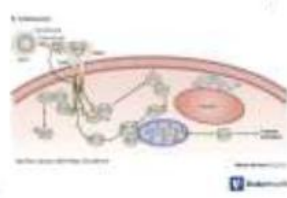
	Type I	Type II
Chemotherapy agent	Docetaxel, Irinotecan, Etoposide, Vinorelbine, Mitomycin, Topotecan, Oxaliplatin, Irinotecan, Etoposide, Vinorelbine, Mitomycin, Topotecan, Oxaliplatin	Trastuzumab
Onset of symptoms	Occurs weeks to months after initiation of chemotherapy (weeks to months after initiation of chemotherapy)	Highly variable (weeks to months after initiation of chemotherapy)
Reversibility	Reversible	Irreversible
Mechanism of action	Myocardial injury due to direct myocardial toxicity or indirect effects (e.g., hypotension, arrhythmias, pulmonary toxicity)	Myocardial injury due to indirect effects (e.g., hypotension, arrhythmias, pulmonary toxicity)
ECG findings	ECG abnormalities are reversible	ECG abnormalities are irreversible
Immunohistochemistry	Normal	Abnormal

European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 2014; 15: 1065-1083 doi:10.1093/ehjci/eet022

Mechanisms for Type I Cardiotoxicity.



Mechanisms for trastuzumab toxicity.



Antracyclins

Acute...	Chronic...
<ul style="list-style-type: none"> Develops in 2-3 days, can be prolonged upto weeks in subacute variety Incidence- 11% C/o: chest pain, palpitations Patho: myopericarditis, due to edema of myofibrils and pericardial mesothelium ECG: PSVT, sinus tachy, premature atrial and ventr complexes Acute LVF: very rare but usually reversible 	<ul style="list-style-type: none"> Incidence much lower: 1.3% It is usually evident within 30 days of administration of its last dose, but it may occur even after 6-10 years after its administration Risk factors: <ul style="list-style-type: none"> Other cardiotoxic agents, radiotherapy Extremes of age Poor CV reserve

- Most important factor is **DOSE**
- Incidence is dose dependant:

SIQI SQW/m2	FN
331-600/m2	18%
>600	30%

• Cohen DL, Peto L, Rosemore S, Collins JK. A retrospective analysis of anthracycline cardiotoxicity. Cancer 1979; 43: 242-54



Algorithm for the management of cardiotoxicity in patients receiving anthracyclines and trastuzumab

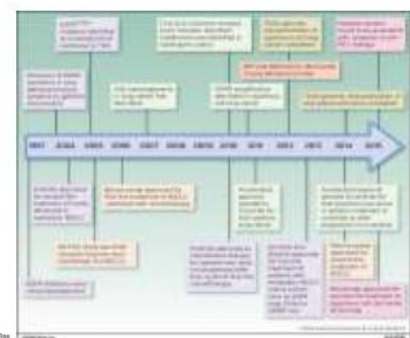


Cardioprotective Strategies

Supportive Therapy	Mechanism of Protection	Mechanisms of Action	Level of Evidence
Antioxidants	Prevention	• NAC, α-tocopherol, ubiquinol, β-carotene, α-SAA, ubiquinol, α-2-Tocopherol, ubiquinol	Animal studies, RCT, observational
β-blockers	Prevention	• ACE-inhibitors, α-2-Tocopherol, ubiquinol	Animal, observational studies
ACE-inhibitors	Prevention	• ACE-inhibitors, α-2-Tocopherol, ubiquinol	Animal, RCT
Statins	Prevention	• ACE-inhibitors, α-2-Tocopherol, ubiquinol	Animal studies
Thrombolysis	Prevention	• ACE-inhibitors, α-2-Tocopherol, ubiquinol	Animal studies
Resveratrol	Prevention	• ACE-inhibitors, α-2-Tocopherol, ubiquinol	Observational studies
Angiotensin II receptor antagonists	Prevention	• ACE-inhibitors, α-2-Tocopherol, ubiquinol	Animal studies
Angiotensin II receptor antagonists	Prevention	• ACE-inhibitors, α-2-Tocopherol, ubiquinol	Animal studies

© 2012 Wiley-Blackwell, 11 of 1000 (2012)

Timeline of Selected Major Discoveries in Lung Cancer Treatment



Source: Karamali Dohi, and Roy S. Herbol Clin Cancer Res 2012;18:1215-20

Baseline risk factors for cardiotoxicity

Current cardiovascular disease	Demographic and other CV risk factors
<ul style="list-style-type: none"> Heart failure (with or without preserved or reduced ejection fraction) Asymptomatic LV dysfunction (LVEF <50% or high left atrial pressure) Evidence of CAD (previous myocardial infarction, angina, PCI or CABG, myocardial revascularisation) Previous stroke and/or TIA with LVEF or LV hypertrophy Hypertensive heart disease with LV hypertrophy Hypertensive cardiomyopathy Diastolic cardiomyopathy Restrictive cardiomyopathy Cardiac conduction system disease Structural aortic disease (e.g. Aortic regurgitation/aortic stenosis) 	<ul style="list-style-type: none"> Age (gender-specific population <18 years, >65 years for women; >65 years for men) Family history of premature CVD disease (<50 years) Diabetes mellitus Hypercholesterolaemia
Pre-existing cardiovascular comorbidities	Exacerbating risk factors
<p>Drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluoroquinolones Other anti-infective use Other cardiovascular or other organ system disease 	<ul style="list-style-type: none"> Smoking High alcohol intake Obesity Diets with high salt

Recommended cardio-oncology echocardiogram protocol

Standard transthoracic echocardiography

- In accordance with ESC/EAC guidelines and/or local clinical imaging guidelines
- Age of onset, type, and duration of cancer
- Current (or previous) therapy
 - Agents (e.g. anthracyclins)
 - Agents (targeted therapies) including the exact OSI (if applicable)
 - Targeted therapies (e.g. anti-HER2, anti-VEGF)
 - Acute (or chronic) cardiac event
 - Date of last imaging studies
 - Clinical symptoms and physical exam (if applicable)
- Describe the segment with scores from apical view in a short format
- Describe the global strain in a full report
- Describe imaging details
- Image
- Imaging timeline
- Imaging question
- Apply full checklist of observations to assess LV structure and LVEF
- Measure and estimate heart rate, systolic and diastolic function

Reporting

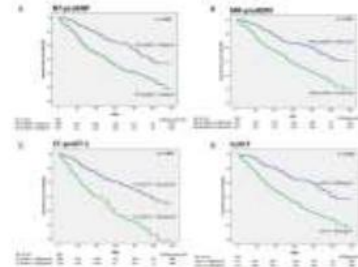
- Timing of echocardiography with respect to clinical history (number of prior studies or other)
- Vital signs (BP, HR)
- ECG (ECG) and/or chest X-ray (if indicated)
- Global echocardiography findings, including left and right ventricle
- In the absence of ECG, observations of heart rate (broad) and HRMS
- All TAPSE, V, etc.

Proposed diagnostic tools for the detection of cardiotoxicity

Tool/Marker	Current practice/Report	Advantages	Pitfalls/Disadvantages
Biochemistry	<ul style="list-style-type: none"> • NT-pro-BNP • B-type Natriuretic Peptide (BNP) • Troponin T • Troponin I • Troponin C 	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity • High specificity • Early detection 	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of standardisation • Assays of different assays not always comparable • High cost • High inter-assay variability • High inter-individual variability • High inter-study variability
Non-invasive imaging (RFA/NA)	<ul style="list-style-type: none"> • T1/T2 mapping • Late gadolinium enhancement (LGE) • Strain imaging 	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity • High specificity • Early detection 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited availability • Limited standardisation • Limited inter-study variability • Limited inter-individual variability
Cardiac magnetic resonance (CMR)	<ul style="list-style-type: none"> • T1/T2 mapping • Late gadolinium enhancement (LGE) • Strain imaging 	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity • High specificity • Early detection 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited availability • Limited standardisation • Limited inter-study variability • Limited inter-individual variability
Cardiac CT	<ul style="list-style-type: none"> • Coronary CT angiography (CTA) • Pericardial CT • Strain imaging 	<ul style="list-style-type: none"> • High sensitivity • High specificity • Early detection 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited availability • Limited standardisation • Limited inter-study variability • Limited inter-individual variability

European Journal of Heart Failure 2016; doi:10.1002/ehf.654(2017) 19, 9-42

Cardiovascular biomarkers in patients with cancer



Pavo N, et al. Heart 2015;101:1874-1880. doi:10.1136/heartjnl-2015-307848



	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5
Heart failure	Asymptomatic with BNP elevation or cardiac imaging abnormality	Symptoms with mild to moderate activity	Symptoms with moderate to severe activity	Likely worsening, requiring IV inotropic support or mechanical support	Death
LVD	---	---	Symptomatic due to drop in LVEF, requires intervention	Refactory or poorly controlled HF, requiring IV inotropes or mechanical support	Death
Dynamic heart rate	---	Resting HR 10-14% drop from baseline	Resting HR 20-29% drop from baseline	Resting HR >30% drop from baseline	---

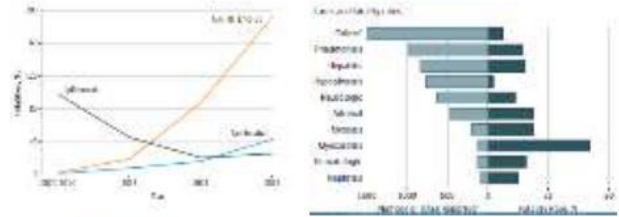
Curr Cardiol Rep (2015) 17: 49

Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies



Curr Cardiol Rep (2017) 19:21

Clinical Characteristics of Fatal Immune-Related Adverse Events



JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaonc.2016.3023. Published online September 13, 2016.

Proposed mechanism for management of immunemediated myocarditis



Curr Cardiol Rep (2017) 19:21

KARDIOTOKSIČNOST PRI BOLNIKIHZ Z RAKOM PLJUČ NA RUTINSKEM ZDRAVLJENJU Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI

Loredana Mrak¹, Robert Marčun¹, Tanja Čufer¹, Matej Podbregar²

¹University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Slovenia

²University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

IZBOR BOLNIKOV

- 1) Bolniki, ki pričenjajo prvo zdravljenje z imunoterapijo (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab).
- 2) Bolniki, ki pričenjajo zdravljenje z EGFR TKI v prvi (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib) ali drugi liniji (osimertinib) zdravljenja

Številka: D120-535/2017/4
Datum: 10. november 2017

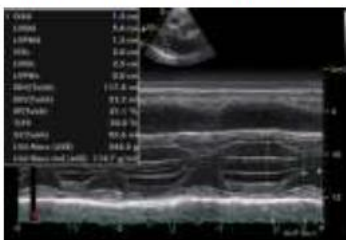
Zadeva: Ocena etičnosti predložene raziskave

Preiskave*	Pred pričetom TH	2 M TH	4 M TH	8 M in 12 M TH	Na 6 M do vključno TH	4-6 tednov po zaključku TH	8 M po zaključku TH
KrV**	+	+	+	+	+	+	+
Kr	+	+	+	+	+	+	+
EGG***	+	+	+	+	+	+	+
UZ srca	+	+	+	+	+	+	+
Pregled terapije	+	+	+	+	+	+	+

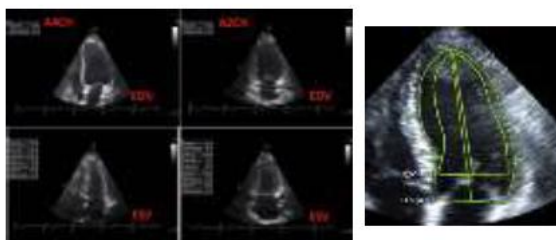
Vse preiskave se načeloma opravijo na 6ti dan, UZ se lahko opravi v zamiku ± 3 tedne.
* Preiskave se lahko opravijo v zamiku ± 3 tedne.
** KrV: hemogram, elektroliti, retenti, NtproBNP, troponin T, TSH
*** EGG: standardni 12-kanalni EKG
Pri načnem zdravljenju čas odvzema krvi ni pomemben, pri imunoterapiji se kri odvzema neposredno pred aplikacijo imunoterapije.

- Vključenih 56 pacientov
- 8 izključenih zaradi progressa, ker niso prejeli th, slabe vidljivosti, obsežnega perikardialnega izliva
- 48 za analizo
 - Povprečna starost 63.5 let (41-83 let)
 - 54% žensk
 - Terapije:
 - Imunoth:
 - Pembrolizumab 12 bolnikov
 - Nivolumab 9 bolnikov
 - Atezolizumab 1 bolnik
 - EGFR TKI:
 - 1. generacija: erlotinib 6 bolnikov, gefitinib 2 bolnika
 - 2. generacija: afatinib 5 bolnikov
 - 3. generacija: osimertinib 13 bolnikov

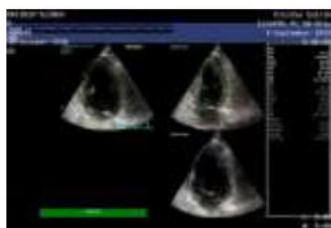
1D: izračun volumnov iz linearnih dimenzij
 predpostavka, da je LV elipsoidne oblike
 $EDV (ml) = (EDD3 \times 7) / (2,4 + EDD)$ (Teicholz et al., 1976)



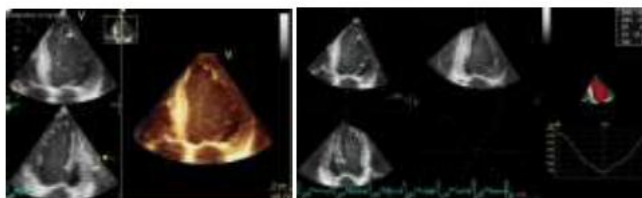
2D: biplana metoda po Simpsonu



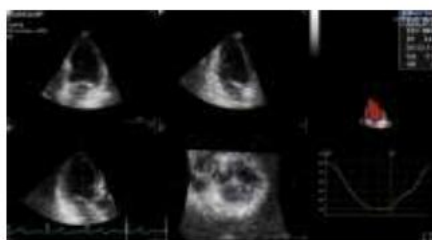
Auto EF



3D analiza volumna

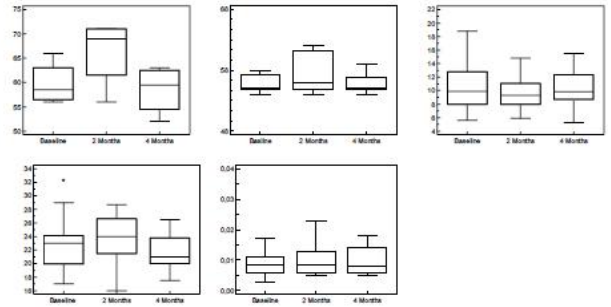


- ne temelji na geometričnih predpostavkah
- Bolje korelira z MRI od 2D
- kvaliteta UZ slike?
- slabša časovna in prostorska ločljivost
- ni kliničnih študij



Dopplerske meritve za oceno diastolične funkcije in tlakov polnjenja LV

Indikator	Definicija	Referenčni vrednosti
<p>Prekrajšanje</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>	<p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>	<p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>
<p>Prekrajšanje</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>	<p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>	<p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>
<p>Prekrajšanje</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>	<p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>	<p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p> <p>Prekrajšanje: $\frac{A - B}{A} \times 100\%$</p>



Conclusion:

- This pilot study showed no short-term cardiac toxicity of novel biological therapies for advanced NSCLC in routine clinical practice
- Further studies are necessary to confirm short and long-term cardiac safety of novel biological therapies.

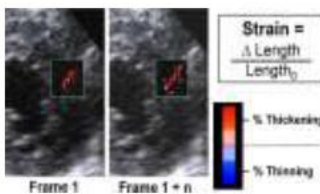
Proposed diagnostic tools for the detection of cardiotoxicity

Technique	Primary cardiac response observed	Advantages	Major Limitations
<p>Subcellular</p> <p>- 2D-based LVEF</p> <p>- 2D-based GLS</p> <p>GLS</p>	<p>+10% +10 percentage points decrease in LVEF before the 22% suggests cardiotoxicity</p> <p>+10% +10 percentage points decrease in LVEF before the 22% suggests cardiotoxicity</p>	<p>+Wide availability</p> <p>+Lack of radiation</p> <p>+Assessment of haemodynamics and other cardiac measures</p>	<p>+Low observer variability</p> <p>+Single quality</p> <p>+GLS inter-operator variability without experience</p>
<p>Radial cardiac imaging (RFI)</p>	<p>+10% +10 percentage points decrease in LVEF with a rise +10% diastolic pressure with cardiotoxicity</p>	<p>+Reproducibility</p>	<p>+Complex cardiac exposure</p> <p>+Lateral structural and functional information on other cardiac structures</p>
<p>Cardiac magnetic resonance</p>	<p>+Early wall motion reduction and non-diagnostic or to confirm the presence of an infarction (LAD) in myocardium</p>	<p>+Accuracy reproducibility</p> <p>+Detection of other myocardial disease using T1/T2 mapping and LVEF evaluation</p>	<p>+Limited availability</p> <p>+Patient's tolerance (claustrophobia, breath hold long acquisition times)</p>
<p>Cardiac biomarkers</p> <p>- Troponin T</p> <p>- High-sensitivity Troponin T</p> <p>- BNP</p> <p>- NT-proBNP</p>	<p>+A rise identifies patients requiring cardioprotection who may benefit from ACEA</p> <p>+Elevation of BNP and NT-proBNP is a marker of right ventricular dysfunction</p>	<p>+Accuracy reproducibility</p> <p>+Wide availability</p> <p>+High sensitivity</p>	<p>+Infiltrated evidence to establish the significance of subtle rise</p> <p>+Nonspecific with different origins</p> <p>+Risk for routine surveillance not clearly established</p>

Deformacija miokarda - "Speckle tracking" ehokardiografija

Strain (%): relativna sprememba dolžine miokarda v času

Globalni longitudinalni 2D strain GLPS (%) (*global longitudinal peak systolic strain*)



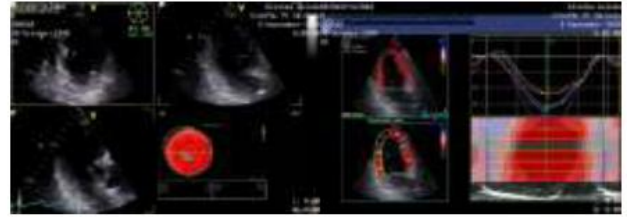
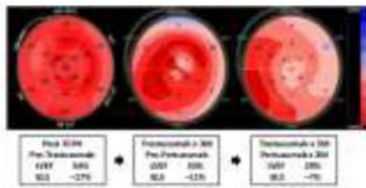
Zdravi preiskovanci: GLPS - 20%

Podatki so iz B-moda in NI doplrska tehnika NI omejejev doplrskih tehnik



10% to 15% early reduction in GLS by STE during therapy appears to be the most useful parameter for the prediction of cardiotoxicity

Early detection Longitudinal Strain vs. 3D Echo LVEF



JACC Vol. 83, No. 26, 2014
Strain to Detect Chemotherapy Cardiotoxicity July 1, 2014:2751-88

Take home message

- Zmanjšanje GLS za 15% od izhodiščne vrednosti se šteje za nenormalno in označuje zgodnjo subklinično disfunkcijo LV
- Ker zaenkrat ni dosežena standardizacija slikanja pri različnih proizvajalcih, se priporoča uporaba iste opreme za spremljanje bolnikov z rakom, ker se s tem olajša interpretacija rezultatov
- Te napredne ehokardiografske meritve so prednostne če so na voljo in služijo kot podlaga za klinične odločitve, kadar se izvajajo v laboratorijih z ustreznim znanjem, izkušnjami in opremo

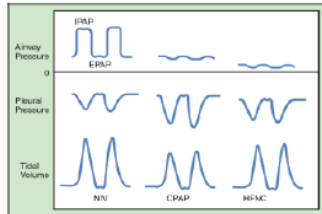


Neinvazivna ventilacija pri akutni dihalni odpovedi: predstavitev mednarodnih smernic

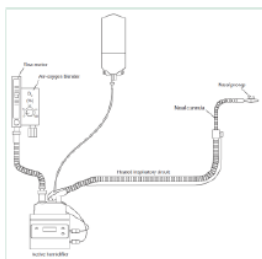
Irena Šarc

Neinvazivna dihalna podpora

- visoko pretočna nosna kanala (HFNC)
- CPAP
- NIV



Visoko pretočna nosna kanala



- visok pretok spira pline iz zgornje dihalne poti:
 - višja inspiratorna konc. kisika
 - zmanjšan mrtvi prostor
- ustvarja nizek PEEP
- plin je ogret in navlažen

Nove mednarodne smernice

2016 ERS guideline

BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults

A.Craig Jardine¹, Stephen Barham¹, Mark Elliott², Daniel Kennedy³, Colin Lodge⁴, Michael Morgan⁵, Alison Cope Church⁶, Amy Gough-Brown⁷, James Wilson Sneyd⁸, Tim Mills⁹, Richard Miles¹⁰, Hugh Wessely¹¹, Carlotta Ugolini¹², Roger Pastak¹³, Caroline Harlow-Peterson¹⁴, Rebecca Cross¹⁵, Jane Thomas¹⁶, BTS/ICS Adult Care Committee Member, British Thoracic Society/Intensive Care Society Acute Care Guideline Development Group, On behalf of the UK Adult Care Committee



- 1. The incidence of acute hypercapnic respiratory failure is between 10-15% in a community or acute care setting.
- 2. Supplemental oxygen therapy with 28L flow-limited devices should be advised in adults with AECOPD and avoid if acute hypercapnic respiratory failure persists beyond 24 hours.
- 3. Oxygen should be provided at least to the patient in grade A.
- 4. In all cases, NIV should usually be the first ventilatory strategy used.
- 5. In all cases, NIV should usually be used with a positive end-expiratory pressure (PEEP).
- 6. The use of a controlled tidal volume strategy

2017 THORAX REPORT STATE OF THE ARTICLES

Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure

Diary Reichberg¹, Laurelly Brychard², Mark W. Elliott³, Dean Pheul⁴, Nicholas S. Hopewell⁵, Joelle Reschevsky⁶, Jean Comandant⁷, Massimo Antonelli⁸, Jan Broseur⁹, Giorgio Righello¹⁰, Stefan Jaber¹¹, Jean Bourgeois¹², Giuseppe Malta¹³ and Sotgiu Pavesi¹⁴ (members of the



1. The use of NIV for acute hypercapnic respiratory failure is supported by high-quality evidence.

2. NIV should be used in the following situations: (a) when the patient has a pH < 7.35 and a pCO2 > 45 mmHg and does not respond to 24 hours of optimal medical therapy, (b) when the patient has a pH < 7.35 and a pCO2 > 45 mmHg and does not respond to 24 hours of optimal medical therapy, (c) when the patient has a pH < 7.35 and a pCO2 > 45 mmHg and does not respond to 24 hours of optimal medical therapy.

3. The use of NIV should be avoided in the following situations: (a) when the patient has a pH < 7.35 and a pCO2 > 45 mmHg and does not respond to 24 hours of optimal medical therapy, (b) when the patient has a pH < 7.35 and a pCO2 > 45 mmHg and does not respond to 24 hours of optimal medical therapy, (c) when the patient has a pH < 7.35 and a pCO2 > 45 mmHg and does not respond to 24 hours of optimal medical therapy.

Ali naj se NIV uporablja pri akutni hiperkapnični respiratorni odpovedi zaradi poslabšanja KOPB?

PRIPOROČILO:

- Priporočena raba NIV za bolnike z akutno hiperkapnično resp. acidozo (pH<7,35) zaradi AEKOPB (močno priporočilo, visoka zanesljivost dokazov)
- Priporočen poskus z NIV pri bolnikih, za katere menimo, da potrebujejo endotrahealno intubacijo in mehansko ventilacijo, razen če se bolnik takoj poslabša (močno priporočilo, zmerno zanesljivost dokazov)



British Thoracic Society/Intensive Care Society Guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults

Role of NIV in AECOPD Recommendations

- 24. For most patients with AECOPD, the initial management should be optimal medical therapy and targeting an oxygen saturation of 88-92% (grade A).
- 25. NIV should be started when pH < 7.35 and pCO2 > 6.5 kPa persist or develop despite optimal medical therapy (grade A).



Upoštevanje smernic?

TABLE 1 Characteristics of patients on admission (n = 1388)	
sex	male 567 (52.1)
	female 522 (47.9)
age, y	78.3 ± 7.1
body mass index, kg/m ²	28 ± 5
SAPS II	34.6 ± 4.6
arterial blood gases	
pH	7.37 ± 0.05
PaO ₂ , mmHg	53.5 ± 14.5
PaCO ₂ , mmHg	52.5 ± 6.0
serum H ₂ O, mmol/L	168.4 ± 11.3
Spontaneous volume of tidal volume, mL	
CVS RCP	0 (0%)
	16 (1.2%)
	18 (1.3%)
	16 (1.2%)
EDV percent predicted	39 (4.9%)
Widal capacity	38 (4.8%)
Tracheal intubation	13 (1.0%)
ARDS at time of intubation*	
pH	7.4 (0.6)
PaO ₂	83 (3.9 mmHg)
PaCO ₂	48 (2.0 mmHg)

CVS Revised respiratory volume in L ± SD arterial blood gas, CVS revised absolute pulmonary blood flow, Widal capacity in mL/kg.

*ARDS at time of intubation was available in 46.7% of the patients.

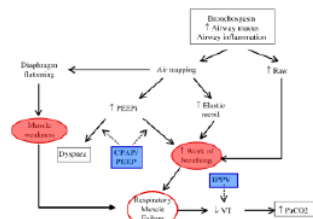
TABLE 3 Data from the ICU admission	
ARDS risk score per admission	
APACHE II	28 (2.0%)
SOFA	10 (0.7%)
MOF	5 (0.4%)
ARDS risk score	
Respiratory variables	
Respiratory rate	28 (2.0%)
FiO ₂ respiratory positive airway pressure	19 (1.4%)
FiO ₂ respiratory negative airway pressure	6 (0.4%)
NIW variable	5 (0.4%)
Secondary intubation	36 (2.6%)
Days since intubation	5.0 (7.0 days)
Laboratory results	
Temperature	38.5 (0.2) °C
CRP	36.1 (14.0) mg/L
Lactate	2.7 (1.1) mmol/L
SOFA score	10 (0.7%)
ICU score	
SOFA score	10 (0.7%)
SOFA respiratory mortality	14 (1.0%)
SOFA mortality	14 (1.0%)
SOFA mortality	14 (1.0%)
SOFA mortality	14 (1.0%)

pO₂ 8,3 kPa

Wiener WK 2018

NIV pri AEKOPB

- izboljša resp. acidozo, zniža dihalno frekvenco, zniža dihalno naprednost
- zmanjša zaplete in dolžino zdravljenja
- zniža smrtnost in potrebo po intubaciji



NNT 1 v 5 preprečili smrt
1 od 5 izognili intubaciji

RR 0.63, 95% CI 0.46-0.87 za smrt
RR 0.41, 95% CI 0.33-0.52 za intubacijo

Spremljanje in nadzor NIV

	SpO ₂ < 90%	FiO ₂ > 0.5	Respiratory rate > 30	pH < 7.35	PaCO ₂ > 50	PaO ₂ < 60	Plateau pressure > 30	ARDS	ICU Mortality	Mortality
0-1 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
1-2 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
2-3 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
3-4 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
4-5 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
5-6 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
6-7 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
7-8 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
8-9 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
9-10 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
10-11 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
11-12 h	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No

FIGURE 1. Indications for invasive mechanical ventilation (IMV) in acute exacerbation of COPD (ACCPD).

- Box 1 Indications for invasive mechanical ventilation (IMV) in acute exacerbation of COPD (ACCPD).
- Imminent respiratory arrest
 - Severe respiratory distress
 - Failure of or contra-indications to non-invasive ventilation (NIV)
 - Persisting pH < 7.35 or deterioration in pH despite NIV
 - Depressed consciousness (Glasgow Coma Score < 8)



- pred NIV
- po 1-2 h, nadalje po presoji
- za končanje NIV
- oksigenacijski status (PaO₂/FIO₂)
- ventilatorni status (PaCO₂)
- metabolični status (pH/HCO₃)

Zmedenost in NIV?

Table 1—Success and Hospital Mortality in Patients With and Without Coma at Start of NPPV Therapy*

Variable	No Coma	Coma	p Value
Total	563 (100)	95 (100)	
Success	665 (70.1)	70 (86.0)	0.0354
Hospital mortality	287 (33.2)	25 (26.3)	0.1700
CIWD	320 (25.5)	68 (66.5)	
Success	186 (58.0)	57 (86.3)	0.2430
Hospital mortality	45 (20.4)	18 (27.2)	0.2411
AGPE	380 (21.9)	119 (126.5)	
Success	146 (74.1)	8 (68.0)	1.006
Hospital mortality	63 (33.3)	2 (20.0)	0.203
Pneumonia/ARDS	194 (22.5)	9 (8.4)	
Success	160 (43.9)	2 (22.0)	0.289
Hospital mortality	91 (46.9)	4 (50.0)	1.000
Other	266 (30.1)	11 (11.6)	
Success	186 (69.2)	9 (81.8)	0.213
Hospital mortality	85 (32.8)	1 (9.1)	0.108

*Values given as No. (%), unless otherwise indicated. AGPE = acute cardiogenic pulmonary edema.

(CHEST 2005; 127:952-960)

	Success (n = 65)	Failure* (n = 49)	p Value
Age, yr	62 ± 14	66 ± 15	n.s.
SAPS II	30 ± 11	45 ± 27	< 0.005
ABG before ventilation			
PaO ₂ , mm Hg	54 ± 25	43 ± 18	n.s.
pH	7.36 ± 0.09	7.30 ± 0.10	< 0.01
PaO ₂ /P ₅₀ , mm Hg	227 ± 79	206 ± 119	n.s.
ABG at Day 1			
PaO ₂ , mm Hg	57 ± 19	60 ± 31	n.s.
pH	7.37 ± 0.08	7.34 ± 0.09	n.s.
PaO ₂ /P ₅₀ , mm Hg	232 ± 92	200 ± 115	n.s.
Capnea secretion, yes/no†	9/55	14/27	< 0.03
Phonopharynx, yes/no‡			
Uprate/eprounouse?§	43/12	18/19	< 0.01
Tolerance, good/poor	59/6	27/16	< 0.001
Leak, minimal/large	59/6	31/12	< 0.004
Mask, facial/oral	56/9	40/3	n.s.

Carlucci A, et al Am J Respir Crit Care Med 2001;163:874-80

Prepoznavanje in reševanje težav

Table 3 Technical issues: a guide for when NIV is failing

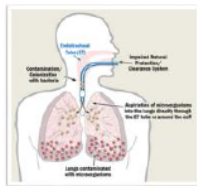
Problem	Cause(s)	Solution (s)
Ventilator cycling independently of patient effort	Respiratory trigger sensitivity is too high Excessive mask leak	Adjust trigger Reduce mask leak
Ventilator not triggering despite visible patient effort	Excessive mask leak Respiratory trigger sensitivity too low	Reduce mask leak For NM patients consider switch to PCV
Inadequate chest expansion despite apparent triggering	Inadequate tidal volume Chest wall disease	Increase PEEP, in NM or chest wall disease consider longer Ti
Chest/abdominal paradox	Upper airway obstruction	Avoid neck flexion Increase EPAP
Premature expiratory effort by patient	Excessive Ti or IPAP	Adjust as necessary



Figure 2. Frequency of Nosocomial Infections in the 2 Groups

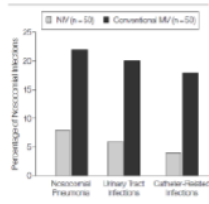
Figure 2. Frequency of Nosocomial Infections in the 2 Groups. Nosocomial infections during use of NIV in 2010. In assessing age, other should not provide a list of NIV (table 3). In assessing mechanical ventilation, patients, pH and respiratory rate, indicate the need to change the management strategy. The authors should note, change of infection, adjustment of machine settings and monitoring according to mechanical ventilation (table 3). Good patient care. If a patient is not breathing perfectly (BIBI) or not clear of it, symptoms are typical for use of a non-invasive mode of NIV coverage is recommended.

OR 0.26, 95% CI 0.08-0.81 za preprečitev pljučnice



bolnišnična pljučnica pri NIV 3-5% vs. z ventilatorjem povezana pljučnica 8 do 28% na IMV

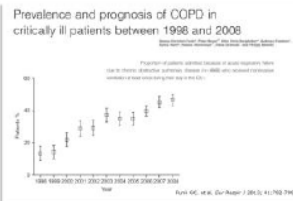
Figure 2. Frequency of Nosocomial Infections in the 2 Groups



Frequency of nosocomial infections in 50 cases treated with noninvasive ventilation (NIV) and 50 controls treated with conventional mechanical ventilation (IMV). P values between the 2 groups are .04 for nosocomial pneumonia, .02 for urinary tract infections, and .003 for catheter-related infections.

Girou E, Schortgen F, Delcloux C, et al JAMA 2000; 284: 2361-7

Epidemiologija NIV pri AEKOPB



Chandra et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011

NIV je prednostna izbira za bolnike s KOPB, ki razvijejo akutno resp. acidozo.
 Ni spodnje meje vrednosti pH, pod katero je poskus NIV neprimeren.
 Nižji kot je pH, večje tveganje za neuspeh in bolniki morajo biti ustrezno spremljani.

POVZETEK

Ali naj se NIV uporablja pri akutni respiratorni odpovedi zaradi kardiogenega pljučnega edema?

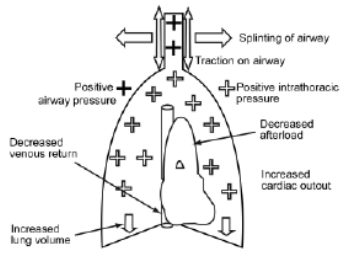
PRIPOROČILO:

- Pri bolnikih z akutno respiratorno odpovedjo zaradi kardiogenega pljučnega edema je priporočen NIV ali CPAP. (Močno priporočilo, zmerna zanesljivost dokazov.)



Učinki CPAP

- Odpira kolabirane alveole – poveča površino alveoli za izmenjavo plinov
- Zniža dihalno delo



Antonaco-Turcu A. CPAP and BRAP

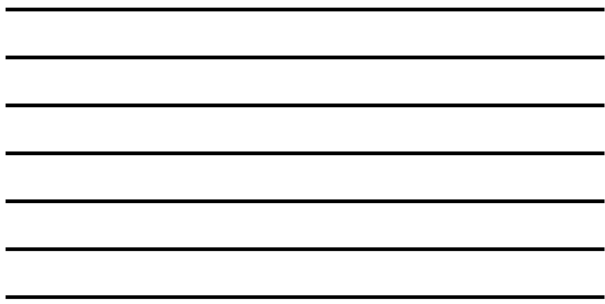
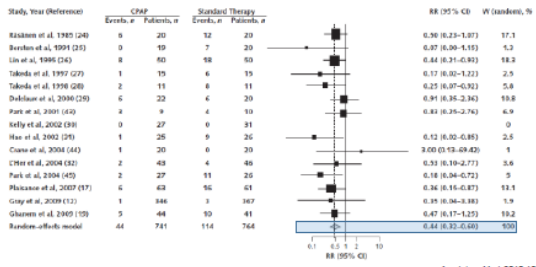


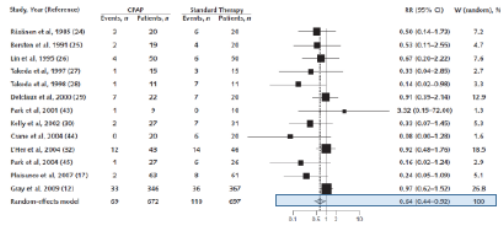
Figura 2. Forest plot for need for intubation.



Ann Intern Med. 2010;152:590-600



Figura 1. Forest plot for in-hospital mortality.



Ann Intern Med. 2010;152:590-600



Ali naj se poskus CPAP uporabi v prehospitalnem okolju pri akutni respiratorni odpovedi zaradi kardiogenega pljučnega edema za preprečitev poslabšanja?

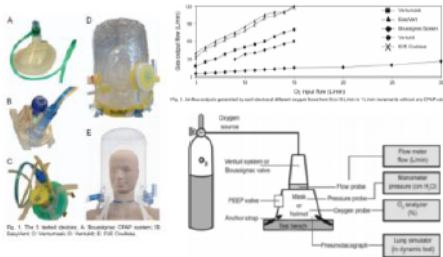
PRIPOROČILO:

- CPAP ali NIV naj se uporabita pri bolnikih z akutno respiratorno odpovedjo zaradi kardiogenega pljučnega edema v prehospitalnem okolju (pogojno priporočilo, nizka zanesljivost dokazov).



CPAP Devices for Emergency Prehospital Use: A Bench Study

Claudia Brusasco MD, Francesco Corradi MD PhD, Alessandra De Ferrari MD, Lorenzo Ruffi MD, Robert M Kacmarek PhD ERT FAARC, and Paolo Pelosi MD



Features and benefits

- Transparent patient mask
- Integral heated flow diver with oxygen
- Comfortable undermask cushioning
- Patent access port with bi-directional anti-asphyxiation valve
- Dual flow meter Code: 999, 15/09
- Dual oxygen flow meter 15 x 50
- Linear wet O₂ venting

**PRI HIPERKAPNIČNIH BOLNIKI
POTREBNA POSEBNA PAZLIVOST PRI
VISOKIH KONCENTRACIJAH O₂**

Venturi CPAP hood with Venturi flow driver, bi-directional anti-asphyxiation valve and patient access port, adjustable PEEP valve and ear plugs

O ₂ source	PEEP (cmH ₂ O)	Venturi		BiPAP		NIV	
		Flow O ₂ (L/min)	Flow expiratory (L/min)	Flow O ₂ (L/min)	Flow expiratory (L/min)	Flow O ₂ (L/min)	Flow expiratory (L/min)
50%	0	1.0 ± 0.1	40	1.0 ± 0.1	40	1.0 ± 0.1	40
	5	1.1 ± 0.1	41	1.1 ± 0.1	41	1.1 ± 0.1	41
	10	1.2 ± 0.1	42	1.2 ± 0.1	42	1.2 ± 0.1	42
	15	1.3 ± 0.1	43	1.3 ± 0.1	43	1.3 ± 0.1	43
	20	1.4 ± 0.1	44	1.4 ± 0.1	44	1.4 ± 0.1	44
80%	0	1.5 ± 0.1	45	1.5 ± 0.1	45	1.5 ± 0.1	45
	5	1.6 ± 0.1	46	1.6 ± 0.1	46	1.6 ± 0.1	46
	10	1.7 ± 0.1	47	1.7 ± 0.1	47	1.7 ± 0.1	47
	15	1.8 ± 0.1	48	1.8 ± 0.1	48	1.8 ± 0.1	48
	20	1.9 ± 0.1	49	1.9 ± 0.1	49	1.9 ± 0.1	49
100%	0	2.0 ± 0.1	50	2.0 ± 0.1	50	2.0 ± 0.1	50
	5	2.1 ± 0.1	51	2.1 ± 0.1	51	2.1 ± 0.1	51
	10	2.2 ± 0.1	52	2.2 ± 0.1	52	2.2 ± 0.1	52
	15	2.3 ± 0.1	53	2.3 ± 0.1	53	2.3 ± 0.1	53
	20	2.4 ± 0.1	54	2.4 ± 0.1	54	2.4 ± 0.1	54

Ali naj se NIV uporablja pri akutni respiratorni odpovedi pri imunsko oslabljenih bolnikih?

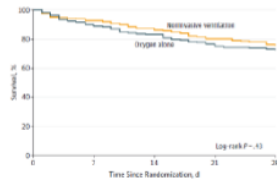
PRIPOROČILO:

- Priporočena je zgodnja NIV za imunsko oslabiljene bolnike (pogojno priporočilo, zmeroma zanesljivost dokazov.)

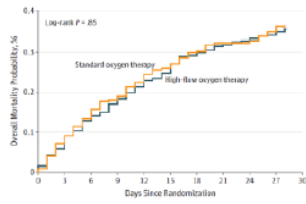


NIV pri imunsko oslabilnih bolnikih

- okužbe so najpogostejši zaplet pri imunsko oslabilnih bolnikih z visoko smrtnostjo (od 30 do 90%), še posebej v primeru akutne respiratorne odpovedi
- namen preprečiti intubacijo
- NIV kot prva izbira - kanadske in nemške smernice



Kaj pa HFNC?



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
high-flow oxygen therapy	388	355	338	322	305	292	275	258	243	256	0
standard oxygen therapy	388	340	336	318	301	287	272	263	243	253	0

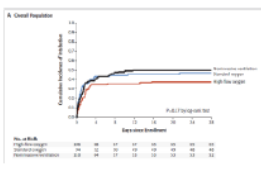
JAMA 2018

Ali naj se NIV uporablja pri bolnikih z novo nastalo akutno respiratorno odpovedjo?

PRIPOROČILO:

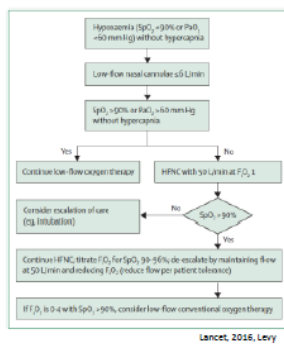
- Glede na negotovost dokazov ERS/ATS ne moreta ponuditi priporočila o uporabi NIV pri bolnikih z novo nastalo akutno respiratorno odpovedjo.





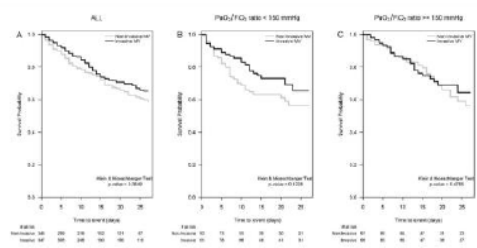
NEJM 2015, Frer

Flow rate (L/min)	FiO2	Mean P/FiO2	Mean SaO2	Mean SpO2	Mean PEEP (cm H2O)	Mean CPAP (cm H2O)
5	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
10	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
15	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
20	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
25	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
30	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
35	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
40	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
45	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0
50	0.21	10.0	92.0	92.0	5.0	5.0



LUNG SAFE raziskava

Smrtnost na EIT je bila višja v NIV kot v IMV skupini pri bolnikih s PaO2/FiO2 <150 mmHg



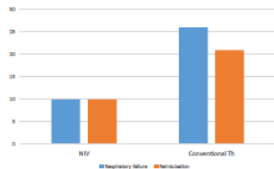
Ali naj se NIV uporablja za olajševanje odvajanja od mehanske ventilacije?

PRIPOROČILO:

- Priporočena je NIV za olajševanje odvajanja od mehanske ventilacije za bolnike s hiperkapnično respiratorno odpovedjo (pogojno priporočilo, zmerza zanesljivost dokazov.)



NIV za preprečitev postekstubacijske dihalne odpovedi pri debelih bolnikih



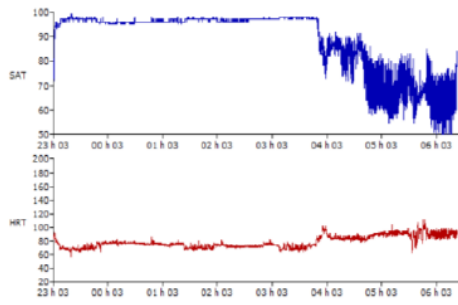
A. A. El Solh, European Respiratory Journal 2006

Akutna hiperkapnična odpoved pri debelih

Recommendations
 S6. Controlled oxygen therapy should be used in patients with OHS and AHRF (Grade D).
 S7. In patients with OHS, NIV should be started in AHRF using the same criteria as in AHCOPD (Grade B).
 S8. NIV is indicated in some hospitalised obese hypercapnic patients with daytime somnolence, sleep disordered breathing and/or right heart failure in the absence of acidosis (Grade D).

- NIV settings and placement in OHS*
Good practice points
- ▶ High inspiratory positive airway pressure (IPAP) and expiratory positive airway pressure (EPAP) settings are commonly required in patients with OHS (eg, IPAP>30, EPAP>8).
 - ▶ Volume control (or volume assured) modes of providing NIV may be more effective when high inflation pressures are required.





Multipla organska odpoved in pljučnica so bili glavni dejavniki, ki so bili povezani z neuspehom NIV in smrtjo pri bolnikih z hipoksemično resp. odpovedjo.

NIV je bil vedno uspešen in ga je bilo mogoče varno nadaljevati tudi v primeru hude resp. acidoze v primeru poslabšanja OHS.

	USPEH	NEUSPEH	
Indication for NIV, n (%)			
Hypoxemic AOP	88 (52%)	83 (52%)	0 (0%)
Polypneic AOP	10 (6%)	9 (6%)	4 (3%)
Mixed AOP	27 (16%)	21 (13%)	4 (3%)
Causes for AOP, n (%)			
Obstructive	50 (28%)	0 (0%)	0 (0%)
Respiratory	21 (12%)	12 (8%)	<0.001
Acute heart failure	19 (11%)	0 (0%)	NE
Sepsis	5 (3%)	3 (2%)	NE
Pulmonary embolism	1 (0.5%)	0 (0%)	NE
Other	9 (5%)	9 (6%)	NE
294 values, n (%)	48 (29%)	9 (6%)	NE
SO2, %	92 (26-143)	92 (25-117)	<0.001
SO2A score	0 (0-17)	0 (0-45)	10 (7-11.0)
Respiratory rate (bpm)	23 (17-30)	23 (24-30)	23 (22-30)
Respiratory rate score	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-4)
SpO2 (mean, kg)	102 (114-134)	102 (11-134)	102 (102-102)
Arterial blood gases			
pH	7.37 (7.26-7.56)	7.36 (7.26-7.56)	7.36 (7.27-7.57)
PaCO2 (mean, kg)	52 (30-80)	52 (30-80)	47 (34-70)
PaO2 (mean, kg)	84 (52-85)	84 (52-85)	84 (49-74)
PaO2/FiO2	209 (152-260)	210 (156-261)	187 (152-280)
SO2A (mean, kg)	91 (84-98)	91 (81-98)	94 (84-98)

PLOS One, 2015

NIV naj se uporabi:

- AE KOPB
- hiperkapnična res. odpoved pri debelem
- pljučni edem
- postoperativna dihalna odpoved
- poškodba prsnega koša z respiratorno odpovedjo
- za preprečitev postekstubacijske dihalne odpovedi pri visoko tveganih bolnikih



Brez priporočila:

- astma
- novo nastala dihalna odpoved (npr. ARDS)

NIV naj se ne uporablja pri:

- AE KOPB brez resp. acidoze
- za preprečevanje postekstubacijske dihalne odpovedi pri bolnikih z nizkim tveganjem
- postekstubacijsko, če se ponovno razvije dihalna odpoved



Bolnica s KOPB

Povzeto analize arterijske krvi	
Proteina	7,20 g/dl (0,50-0,80) g/dl
Ureazotermoproteina	20,5 mg/dl (10-20) mg/dl
Ureazotermoproteina	20,5 mg/dl (10-20) mg/dl
Frekvenca ritma	43 (60-100) min
Ka-pH	7,36 (7,35-7,45)
Ka-pCO2	30,0 (35-45) mmHg
Ka-pO2	100 (80-100) mmHg
Ka-HCO3-	22,0 (22-28) mmol/L
Ka-Cl-	100 (98-106) mmol/L
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg
Ka-pH	7,36 (7,35-7,45)
Ka-pCO2	30,0 (35-45) mmHg
Ka-pO2	100 (80-100) mmHg
Ka-HCO3-	22,0 (22-28) mmol/L
Ka-Cl-	100 (98-106) mmol/L
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg
Ka-pH	7,36 (7,35-7,45)
Ka-pCO2	30,0 (35-45) mmHg
Ka-pO2	100 (80-100) mmHg
Ka-HCO3-	22,0 (22-28) mmol/L
Ka-Cl-	100 (98-106) mmol/L
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg
Ka-SiO2	1,85 (1,80-2,20) mmHg





- nadaljujmo NIV
- prekinimo z NIV, nadaljujmo z monitoringom
- premestitev na oddelek

Trajanje NIV?

Duration of NIV in COPD

Recommendation

- NIV can be discontinued when there has been **normalization of pH and PCO2** and a general improvement in the patient's condition (grade B).
- Goal: patient awake
- Time on NIV should be maximised in the first 24h, depending on patient tolerance and/or complications.
- NIV use during the day can be tapered in the following 2-3 days, depending on pH/PCO2 re-evaluation, before being discontinued overnight.



Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure

Indications for consideration

- 1) NIV/NPV should be considered when the pH is < 7.35 , PaCO₂ is > 45 mmHg and the respiratory rate is $> 20-24$ breaths min⁻¹ despite standard medical therapy.
- 2) NIV/NPV remains the preferred choice for patients with CURT who develop acute respiratory failure during hospital admission. There is no lower limit of pH below which a trial of NIV is inappropriate; however, the lower the pH, the greater risk of failure, and patients must be very closely monitored with rapid access to endotracheal intubation and invasive ventilation if not improving.

Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial

Termination of sustained NIV after recovery from an AHRF episode does not prevent subsequent relapse of AHRF in COPD patients without previous ventilatory weaning, and results in longer ICU stay. Consequently, NIV can be directly discontinued when the episode is resolved and patients receive standard breathing.

POVZETEK

- HFNC: hipoksemična dihalna odpoved
- CPAP: pljučni edem
- NIV: AE KOPB, pljučni edem, postoperativno, postekstubacijsko

Predictors of NIV failure in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Ass. Prof. Gordana Pavliša, MD, PhD. University Hospital Centre Zagreb, Department of Respiratory Medicine Jordanovac. School of Medicine, University of Zagreb

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality affecting approximately 10% of the total adult population (1,2). The natural course of the disease is disrupted by exacerbations, representing a major event for COPD management due to its negative impact on disease progression, health status, and quality of life (1,3,4). NIV represents an effective method for the management of hypercapnic respiratory failure in AECOPD. For the management of AECOPD, apart from ICUs, NIV is today frequently applied in regular wards. However, NIV failure and the need for IMV can be expected in about a quarter of patients (5). Therefore, when NIV is used, it is necessary to monitor patients carefully. Identification of risk factors for NIV failure could help define a group of patients who require more stringent monitoring or additional intervention. This could allow for targeted interventions that could improve survival, directing medical resources cost-effectively.

The aim of our study was to determine in-hospital and post-discharge mortality, predictors of NIV failure in COPD patients treated at ICU due to a high degree of respiratory failure and clinical severity of AECOPD.

Methods: An observational cohort study included all patients treated at a respiratory ICU for AECOPD during one year. A total of 62 patients (41 men) with mean age 68.4 ± 10.4 years were analyzed for outcomes including in-hospital and post-discharge mortality and need for IMV. Patients' demographic, hematologic, biochemical data and arterial blood gas (ABG) values were recorded on admission to hospital. Mean duration of followup time was 2.4 years.

Results: Of 62 patients, 7 (11.3%) died during incident hospitalization and 21 (33.9%) died during the follow-up. The overall 2.4-year mortality was 45.2%. Multivariate analysis showed that low hemoglobin, low albumin and elevated troponin levels were significant predictors of NIV failure during incident hospitalization ($P < 0.001$ for the overall model fit).

Conclusion: High in-hospital and post-discharge mortality in our patients treated due to AECOPD at ICU indicate that these patients represent a high risk group in need of close monitoring. Our results suggested that anemia, hypoalbuminemia, and elevated troponin levels were risk factors for the need of IMV in severe AECOPD. Identification of such high-risk patients could provide the opportunity for administration of an appropriate and timely treatment.

References:

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>. Accessed: November 19, 2018.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128. Medline:23245604 doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
3. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370:786-96. Medline:17765528 doi:10.1016/S0140-6736(07)61382-8
4. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-22. Medline:9603117 doi:10.1164/ajrccm.157.5.9709032
5. Pacilli AM, Valentini I, Carbonara P, Marchetti A, Nava S. Determinants of noninvasive ventilation outcomes during an episode of acute hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: the effects of comorbidities and causes of respiratory failure. *Biomed Res Int*. 2014;2014:976783. Medline:24563868 doi:10.1155/2014/976783

Tuberkuloza, Poročilo o nadzoru ECDC, Presejanje in kemoprofilaksa LTBO

Petra Svetina

Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
ZPS, 30.11. – 1.12.2018
Portorož

TB IS THE TOP INFECTIOUS KILLER IN THE WORLD (2017)

- 10 milijona ljudi obolelih s TB:
 - 5.8 milijona M, 3.2 milijona Ž, 1 milijon otrok
 - 2/3 vseh primerov v 8 državah sveta (Indija 27%, Kitajska 9%, Indonezija 8%, Filipini 6%, Pakistan 5%, Nigerija 4%, Bangladeš 4%, JAR 3%)
 - 6% vseh primerov v WHO regiji Evropa in WHO regiji Amerika

med 10 najpogostejšimi vzroki smrti:

- 1.6 milijona smrti zaradi TB
- je vodilni vzrok smrti pri osebah okuženih z virusom HIV (300 000 primerov)
- najpogostejši vzrok smrti pri antimikrobnih rezistencah

Vir: WHO: Global Tuberculosis Report 2018

- sočasna okužba z virusom HIV:
 - 9% sočasno okuženih z virusom HIV
 - 84% TB/HIV bolnikov je bilo na sočasni antiretrovirusni terapiji
 - problem: Afrika



- rezistenca na protituberkulozna zdravila:
 - 558 000 primerov z RR-TB, od tega 82% tudi MDR-TB (Indija 24%, Kitajska 13%, Rusija 10%)
 - MDR/RR-TB - 3.6% vseh novih primerov TB in 17% predhodno zdravljenih (> 50% vseh primerov v državah bivše Sovjetske zveze)
 - 8.5% vseh MDR/RR-TB predstavlja XDR-TB
 - samo 25% bolnikov z MDR/RR-TB prejema protituberkulozna zdravila II. reda

Vir: WHO: Global Tuberculosis Report 2018

- monitoriziranje in uspeh zdravljenja:
 - poročanje novih primerov blago v porastu (problem: Indija, Indonezija, Nigerija)
 - uspeh zdravljenja – blag upad (88% uspešnost)
 - Problem: slab uspeh zdravljenja MDR –TB (54% uspešnost)

- okužba z bacilom *Mycobacterium tuberculosis* (LTBO):
 - 1.7 milijarde ljudi (23% svetovnega prebivalstva)
 - riziko za razvoj aktivne TB kadarkoli kasneje v življenju

- preventivno zdravljenje LTBO:
 - priporočeno (ne glede na incidenco TB v državi) pri vseh osebah okuženih z virusom HIV in pri otrocih < 5 let, ki so bili v stiku s TB bolnikom



Vir: WHO: Global Tuberculosis Report 2018

GEAR UP TO END TB

VISION **A WORLD FREE OF TB**
GOAL **END THE GLOBAL TB EPIDEMIC**

THE END TB STRATEGY

INDICATORS	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	END 2030*	END TB 2035
Reduction in number of TB deaths compared with 2015 (%)	20%	70%	90%	95%
Reduction in TB incidence rate compared with 2015 (%)	20%	50%	80%	90%
TB-related burden (total deaths due to TB %)	14000000	4000000	1000000	1000000
TB-related burden (total deaths due to TB %)	20%	20%	20%	20%

* The United Nations is in the process of defining a post-2015 development agenda, a set of "Sustainable Development Goals" (SDGs) to be adopted by all UN member states in 2015.

Nadzor nad epidemijo TB in omejitve bolezni

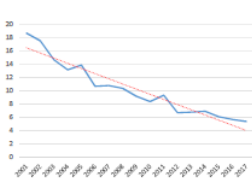
- preprečevanje prenosa okužbe – zgodnje odkrivanje TB bolnikov in pričetek ustreznega zdravljenja
- preprečevanja razvoja TB po okužbi – ugotavljanje okužbe z *M. tuberculosis* in preventivno zdravljenje

Presejanje in preventivno zdravljenje LTBO

- v državah z nizko incidenco TB je najpomembnejši ukrep nadzora nad TB ugotavljanje in zdravljenje LTBO v določenih (občutljivih) skupinah prebivalstva



Slovenija – država z zelo nizko incidenco TB (< 10 primerov/100 000 prebivalcev)



LTBO – testiranje in preventivno zdravljenje

- namen: preprečiti reaktivacijo LTBO v aktivno bolezen
- uspeh zdravljenja (60-90%)
- pomembno:
 - pred uvedbo preventivnega zdravljenja je potrebno izključiti aktivno TB (kužnine, radiogram prsnih organov)
 - prepoznati tiste, ki bodo od preventivnega zdravljenja največ pridobili
 - predpisati učinkovito preventivno zdravljenje, z namenom da bo uvedeno zdravljenje uspešno zaključeno in s čim manj neželenimi učinki
 - možnost monitoriziranja in spremljanja uspehov zdravljenja
 - izbira pravih testov: IGRA testi bolj specifični in senzitivni kot TST
 - izbira režima preventivnega zdravljenja

Priporočila za države z nizko incidenco glede screeninga in preventivnega zdravljenja

Sistematično testiranje je priporočeno pri:

- odrasli, adolescenti in otroci, ki so bili v stiku s TB bolnikom z bakteriološko potrjeno TB (*močno priporočilo*)
- odrasli, adolescenti in otroci okuženi z virusom HIV (*močno priporočilo*)
- osebe pred začetkom zdravljenja z inhibitorji TNF alfa, bolniki zdravljeni z dializo, osebe v postopku za transplantacijo organa ali transplantacijo kostnega mozga, bolniki s slikiizo (*močno priporočilo*)
- sistematično testiranje se lahko izvaja pri zapornikih, zdravstvenih delavcih, migrantih iz držav z visoko incidenco TB (incidenco > 100), brezdomcih in pri osebah, ki si aplicirajo i.v. droge (*pogojno priporočilo*)
- sistematično testiranje ni smiselno za sladkorne bolnike, osebe, ki prekomerno uživajo alkohol, kadilce in osebe z nizko telesno težo (*pogojno priporočilo*)

NV: WHO: Latest Tuberculosis Infections 2018

Kako delamo v Sloveniji

Koga presejamo?

- pregled kontaktov (od leta 2000 sistematično)
- pregled oseb pred predvidenim zdravljenjem z inhibitorji TNF alfa (od leta 2013 sistematično)
- pregled oseb okuženih z virusom HIV -sistematično
- pregled oseb pred predvideno Tx - sistematično
- pregled oseb pred oz. ob zdravljenju z določeno kemoterapijo (individualno glede na riziko)
- pregled oseb iz ostalih ogrožajočih skupin (izjemoma, glede na situacijo)

Kako in kdaj?

- v primeru simptomatike je potrebno izključiti aktivno TB (kužnine, radiogram prsnih organov)
- praviloma enostopenjsko - testiranje z IGRA (QFT TB plus; specifičnost 98%, senzitivnost 89%)
- izjemoma dvostopenjsko testiranje (TST, nato QFT TB plus)
- primerno testiranje glede na čas: kontakti (> 2 meseca po zadnjem kontaktu), pred začetkom zdravljenja (inhibitorji TNF alfa, kemoterapija, Tx), čim prej ob ugotovitvi okuženosti z virusom HIV
- rezultate testiranja interpretira pulmolog oz. internist z znanjem iz TB
- monitoriziranje (DEL 6, DEL 9)

Preventivno zdravljenje – kdo, kdaj, koliko časa?

- vsi, ki imajo ugotovljeno LTBO (s pozitivnim IGRA testom) in ki še niso bili zdravljeni
- vsi, ki imajo nejasne rezultate testiranja (2x) in so kandidati za zdravljenje z inhibitorji TNF alfa, ali so okuženi z virusom HIV ali so kandidati za Tx, ali so otroci < 5 let
- pri nejasnem rezultatu testiranja na LTBO pri kontaktih se glede preventivnega zdravljenja odločamo individualno (upoštevanje index case, čas izpostavljenosti, prisotnost dejavnikov tveganja)
- potrebna seznanitev osebe s preventivnim zdravljenjem, možnostjo pojava neželenih učinkov in ev. interakcij z ostalimi zdravili
- strinjanje osebe s preventivnim zdravljenjem

- s preventivnim zdravljenjem je smiselno začeti čim prej ob ugotovitvi LTBO
- praviloma 3-4 mesece s kombinacijo izoniazida in rifampicina (51 kg ali > rifampicin 600 mg; izoniazid 300 mg; 50 kg ali < rifampicin 450 mg, izoniazid 200 mg)
- redko z monoterapijo: izoniazid (6-9 mesecev)
- izjemoma drugi režimi (Klinika Golnik)
- ob terapiji z izoniazidom (v kombinaciji ali kot monoterapija) je nujno dodati vitamin B6, zaradi preprečitve stranskih učinkov izoniazida
- redno spremljanje (jemanje zdravil, pojav neželenih učinkov zdravil, interakcije z ostalimi zdravili) – prva kontrola 10-14 dni po uvedbi preventivnega zdravljenja; nato individualno med zdravljenjem (priporoča se 1x mesečno) in po zaključnem zdravljenju (ocena uspešnosti)
- monitoriziranje (DEL 6a, DEL 9a)

Kljub temu, da delamo dobro, pa še vedno prihaja do odstopanj, med njimi so:

- še vedno občasno uporabljamo samo TST za testiranje kontaktov
- še vedno občasno predpišemo preventivno zdravljenje glede na TST
- napačna interpretacija testov (npr.: uvedba preventivnega zdravljenja pri bolnikih po preboleli TB, brez novih dejavnikov tveganja; uvedba ponovnega preventivnega zdravljenja pri osebi, ki je pred kratkim časom zaključila preventivno zdravljenje; ...)
- ne podamo dokončnega mnenja glede LTBO
- ne vodimo bolnika, ki smo mu uvedli preventivno zdravljenje
- nepopoln monitoring

Možnost konzultacij glede tuberkuloze, LTBO ali okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami na Kliniki Golnik:

- dežurni telefon zdravnika za TB 04 2569 284
- Konzilij za mikobakterije (dokumentacijo bolnika posredovati na naslov: Klinika Golnik, Oddelek 700 (Konzilij za mikobakterije); Golnik 36, 4204 Golnik)
- Klinični farmacevt: 04 2569 360 (vprašanja glede zdravil, preskrba z neregistriranimi protituberkuloznimi zdravili)

Capture-recapture analysis (ECDC)

- projekt ECDC
- retrospektivna analiza (2016)
- vključeni različni registri
- Rezultati in zaključki za Slovenijo:
 - 100% ujemanje
 - prednosti: majhna država, majhno število bolnikov, dvojna prijava, začetek TB zdravljenja hospitalno, malo centrov za TB in lab., visok delež bakteriološko potrjenih TB, dobro sodelovanje z ostalimi speci.)
 - slabosti in možnosti za izboljšave: ni on-line register; majhen delež zdravljenih bolnikov, ki so v kulturi negativni



Žilna stena v luči novih spoznanj o pljučni hipertenziji

prof. dr. Mišo Šabovič, dr.med.
UKC LJ, KOŽB

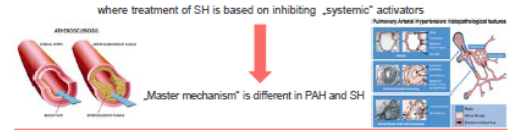
PAH vs systemic hypertension (SH)

Not associated (?)

Structural changes are typical for PAH, whereas the functional changes for SH

Basic reason for PAH is „local“ located in the arterial wall, whereas the basic reason for SH is „systemic“

Treatment for PAH is based on slowing-down the remodeling of arterial wall, where treatment of SH is based on inhibiting „systemic“ activators

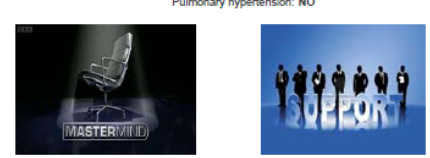


„Master mechanism“ is different in PAH and SH

prof. dr. Mišo Šabovič, dr.med., UKC LJ, KOŽB Žilna stena v luči novih spoznanj o pljučni hipertenziji


What is the „master system“ in PAH/SH??

Systemic hypertension: RAAS
Pulmonary hypertension: NO




prof. dr. Mišo Šabovič, dr.med., UKC LJ, KOŽB Žilna stena v luči novih spoznanj o pljučni hipertenziji

NO as pivotal molecule in PAH





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998



Robert F. Furchtgott Louis J. Ignarro Ferid Murad

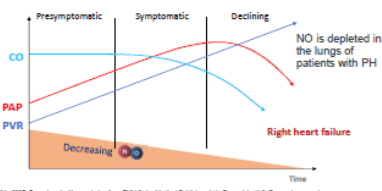
For their discoveries concerning „nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system.“

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998/press.html

prof. dr. Mišo Šabovič, dr.med., UKC LJ, KOŽB Žilna stena v luči novih spoznanj o pljučni hipertenziji

PAH progression- NO depletion



NO is depleted in the lungs of patients with PH

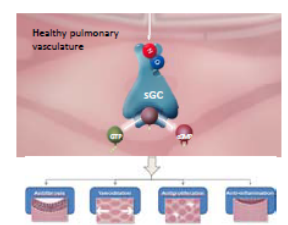
Right heart failure

CO = cardiac output;
 NO = nitric oxide;
 PAP = pulmonary arterial pressure;
 PH = pulmonary hypertension;
 PVR = pulmonary vascular resistance.

Adapted from Domenghini G. *Semin Med Biol*. 2007. Reproduced with permission from DMI Delta Medical Publishers Ltd. Domenghini G. Prognosis, scoring, early detection and identification of at-risk pulmonary hypertension. *Semin Med Biol*. 2007;17:29-36.
 References:
 1. Domenghini G. *Semin Med Biol*. 2007;17:301-306.
 2. Galis FS. *NEJM*. 1985;313(9):214-221.

prof. dr. Mišo Šabovič, dr.med., UKC LJ, KOŽB Žilna stena v luči novih spoznanj o pljučni hipertenziji

NO binds to sGC, a key enzyme that enhances synthesis of the signaling molecule cGMP

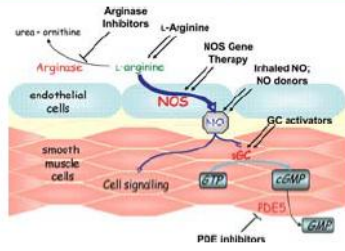


cGMP = cyclic guanosine monophosphate;
 sGTP = guanosine triphosphate;
 NO = nitric oxide;
 sGC = soluble guanylate cyclase.

Reference:
 1. Stach J-P, et al. *Circulation*. 2011;123:2065-2073.

prof. dr. Mišo Šabovič, dr.med., UKC LJ, KOŽB Žilna stena v luči novih spoznanj o pljučni hipertenziji

NO pathway



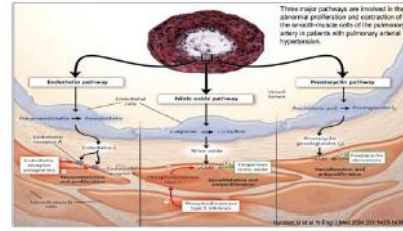
prof. dr. Miro Sabovic, dr.med., UNIC L.J. KOZB

Zdrava stana v lasti svojih zdravstvenih prijateljev

7

Treatment target: endothelium

(1. endothelin, 2. NO, 3. prostacyclin pathways)

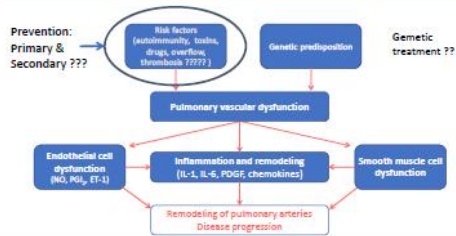


prof. dr. Miro Sabovic, dr.med., UNIC L.J. KOZB

Zdrava stana v lasti svojih zdravstvenih prijateljev

8

The pathogenesis of PAH is multifactorial & complex

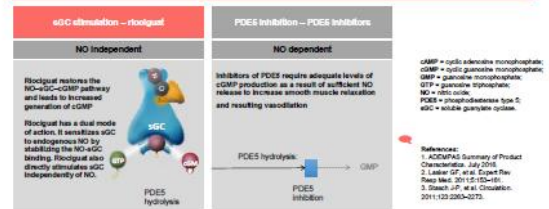


prof. dr. Miro Sabovic, dr.med., UNIC L.J. KOZB

Zdrava stana v lasti svojih zdravstvenih prijateljev

9

Stimulation of sGC and inhibition of PDE5-1-3

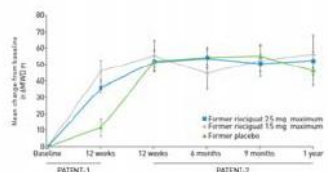


prof. dr. Miro Sabovic, dr.med., UNIC L.J. KOZB

Zdrava stana v lasti svojih zdravstvenih prijateljev

10

PATENT-1,2: Persisted improvement (1year) in treatment-naïve & pretreated patients and in „placebo-shifted“ pts



6MWD = 6-minute walking distance

prof. dr. Miro Sabovic, dr.med., UNIC L.J. KOZB

Zdrava stana v lasti svojih zdravstvenih prijateljev

11

STRATEGY ROLES

More targets – more weapons

Potential „master mechanism“ should be focused



prof. dr. Miro Sabovic, dr.med., UNIC L.J. KOZB

Zdrava stana v lasti svojih zdravstvenih prijateljev

12

Pljučna hipertenzija, ki se zdravi s specifičnimi zdravili in/ali invazivnimi postopki

Barbara Salobir
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Jesenski sestanek ZPS,
torož 30. november – 1. december 2018

Razkritje

To predavanje je sponzorirano s strani Merck Sharp and Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Vsi pogledi in informacije predstavljene v tem predavanju predstavljajo mnenje predavatelja in ne družbe MSD.

MSD ne priporoča uporabe svojih zdravil izven odobrenih indikacij. Prosimo preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Specifična zdravila – tri poti

- Endotelin1
 - Bosentan
 - Ambrisentan
 - Macitentan
- NO
 - Inhalacijski NO
 - Sildenafil/Tadalafil
 - Riociguat
- PROTAKIKLINI
 - Epoprostenol
 - Iloprost
 - Treprostinil
 - Selexipag

Specifična zdravila – tri poti

ZA KATERE BOLNIKE?
Tiste, ki imajo takšne spremembe žil

KLASIFIKACIJA PLJUČNE HIPERTENZIJE
(ESC/ERS razdelitev 2015 - čakamo novo po 6. WHO simpoziju Nica 2018)

SKUPINA 1 PAH	SKUPINA 2 Bolezni levega srca	SKUPINA 3 Bolezni pljuč/viskozija	SKUPINA 4 KTEPH in druge obstrukcije PA	SKUPINA 5 Nejasni vzročni
-------------------------	---	---	---	-------------------------------------

→ PAH
↔ kadar je PH kombinirana

Takšne spremembe žil

Kako torej zdravimo PH na osnovi spoznanj o etiopatogenezi PH?

- SPECIFIČNA ZDRAVILA
 - samo skupine, kjer so žile spremenjene (1 2 3 4 5)
- ZDRAVLJENJE OSNOVNE BOLEZNI (če je prisotna)
- PODPORNO ZDRAVLJENJE (desnostr. srč. popušč.)
- INVAZIVNI POSEGI
 - transplantacija pljuč /pljuč in srca/ samo srca (le primerni kandidati)
 - PLJUČNA ENDARTERKTOMIJA (1 2 3 4 5)
 - BALONSKA DILATACIJA PLJUČNIH ARTERIJ (1 2 3 4 5)

Skupina 2 (dr. Marčun)

ob prizadetosti leve strani srca DD od PAH včasih zelo zahtevna


- Sistolična disfunkcija LV
- Diastolična disfunkcija LV
- Bolezni zaklop
- Prirojene/pridobljene obstrukcije vtoka/iztoka iz LV, prirojene kardiomiopatije
- Prirojene/pridobljene stenoze pljučnih ven

Zdravljenje osnovne bolezni/podporno zdravljenje TX pljuč (odpoved zdravljenja, le primerni kandidati)

Specifična zdravila niso učinkovita/celo poslabšajo

KOMBINIRANA PH (večja kot bi jo pričakovali)

- Intenzivne raziskave – kmalu nova zdravila?
- (ad terciarni center)



Skupina 3 (dr. Osolnik)

ob pljučnih boleznih/hipoksemiji, DD od PAH včasih zelo zahtevna


- KOPB
- Intesticijske bolezni pljuč (sistemske vezivnotkivne bolezni/ostalo)
- Druge pljučne bolezni z mešnim restriktivno-obstruktivnim vzorcem
- Motnje dihanja med spanjem
- Alveolarna hipoventilacija
- Kronična izpostavljenost višini
- Razvojne bolezni pljuč

Zdravljenje osnovne bolezni/podporno zdravljenje TX pljuč (odpoved zdravljenja, le primerni kandidati)

Specifična zdravila niso učinkovita/celo poslabšajo

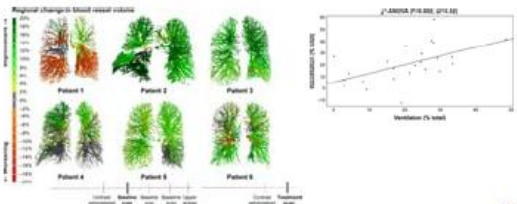
KOMBINIRANA PH (večja kot bi jo pričakovali)

- Intenzivne raziskave – kmalu nova zdravila? Pulzne Inh. NO
- (ad terciarni center)




Obetavna novost Pulzno zdravljenje z NO

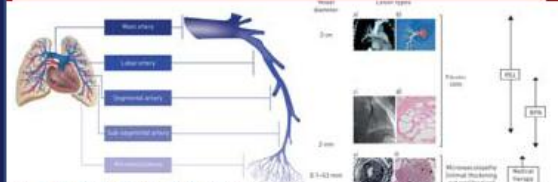
- causes vasodilation in the pulmonary circulation of COPD patients, mainly in the well-ventilated areas. A high degree of heterogeneity was found in the level of vasodilation.
- Patients did not develop oxygen desaturation, remained normotensive, and perceived an improvement in their dyspnea sensation.



Waller J, de Becker P, van der Wal ACW, et al. Regional changes in blood vessel radius of pulsed inhaled NO in COPD patients with pulmonary hypertension. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2016;11:1549-61. doi: 10.1177/1081220316668803. eCollection 2016.




Skupina 4 kronična trombembolična PH



Michael Madani et al. *Eur Respir Rev* 2017;26:170105

- Pljučna endarterektomija PEA (ocena pri vsakem bolniku)
- Specifično zdravljenje
 - Perzistentna PAH po PEA
 - Komorbidnost (nesprejemljivo razmerje korist/veganje)
 - Bolnik zavrne predlagano operacijo
- Balonska dilatacija – le pri primernih inoperabilnih (ob specifičnih zdravilih – po uspešni BPA se lahko ukinejo)



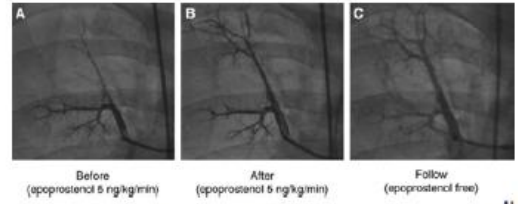
Pljučna endarterektomija

- <https://www.youtube.com/watch?v=opH7efa5Syw>
- Zahteven poseg: v hipotermiji z 2x20min izklopljenim izventelesnim obtokom in ustavljenim srcem „still stand“
- Izkušeni centri <5% tveganje zapletov (AKH Dunaj)





Balonska dilatacija

- Ob vzaodilatatorju
- 2-3 pljučne arterije naenkrat (sicer zapleti)



Van Lang, Jembarat C, Meyer, Takashi Ogi, Hiroki Matsubara, Masahiko Kuroda, Naohisa Ando, Shiro Goshima, Richard Mayer, Philippe Amour, et al. Pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* 2017;16:160119. doi: 10.1183/16000617.2016.0216



Specifična zdravila


zaenkrat v Sloveniji samo **RIOCIGUAT**

- CHEST1 (Ghofrani HA et al. *N Engl J Med* 2013;369:319–29)
- CHEST2 Simonneau G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A5365
- **ODOBREN OKTOBER 2013 ZA:**
 - PERZISTENTNO PAH PO PEA
 - INOPERABILNO KTEPH
- UČINKOVIT in VAREN
- CAVE:
 - KOMBINACIJA S PDE-5 inhibitorji, nitrat (hipotenzije)
 - NOSEČNOST (reproductive toxicity and placental transfer)
 - HUDE JETRNE IN LEDVIČNE BOLEZNI
- **PRIHAJAJOČA ZDRAVILA & KOMBINACIJE**
 - ET1 R inhibitor MACITENTAN (ODOBREN, ni ga še v Sloveniji)
 - Prostaglinska pot
 - TREPROSTINIL sc (raziskave zaključene, kmalu odobren)
 - Aktivator receptorja PC1 SELEXIPAG po (raziskave v teku)





Skupina 1 iPAH/hPAH/APAH

- Idiopatska (iPAH)
- Dedna (BMPR2 in druge mutacije) (hPAH)
- Povzročena z zdravili in toksini
- **Povezana z/s (APAH):** (kaj testirati predavanje dr. Mlakar)
 - 1. vezivnotkivnimi boleznimi (naslednje predavanje dr. Osolnik)
 - 2. HIV – testirati
 - 3. portalno hipertenzijo
 - 4. prirojenimi srčnimi napakami
 - 5. shistosomiozo – gre v skupino 5)
- Skupina 1' posebna najredkejša oblika – ZAENKRAT LE PODPORNO
- Pljučna veno-okluzivna bolezen
- Pljučna kapilarna hemangiomatoza
- Skupina 1'
- Vztrajajoča pljučna hipertenzija novorojenčka



Specifična zdravila – tri poti




- Endotelin1
- Bosentan
- Ambrisentan
- Macitentan

Najprej monoterapija: prvi izbor-neodgovorjeno katero zdravilo je najboljšo? predpisujemo najcenejšega kombinacije

OB NEUSPEHU/NAPREDOVANJU
Pred začetkom pa DD že je PAH vazoreaktivna – drugačno zdravljenje!!!!

- Nitrat
- PDE-5 inhibitorji
- Riociguat
- Selexipag

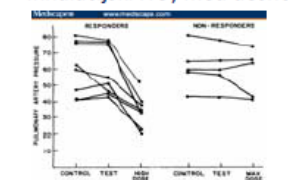


iPAH/hPAH testirati vazoreaktivnost!


Kako izvedemo v predavanju dr. Mlakar

Poročilo v letu 1987:

- Vazoreaktivnost „near normalisation of mPAP“
- kot odgovor na kratko delujoči adenzin (sedaj inhalacijski NO) med desnostransko kateterizacijo

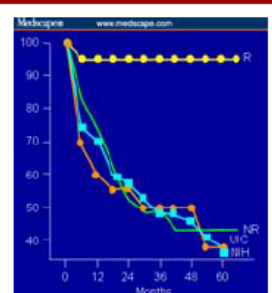


Rich S, Kinbridge BK. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76(1):135-44




iPAH/hPAH testirati vazoreaktivnost

- Le 10% bolnikov
- **BOLJŠA PROGNOZA!**
- **Ca antagonisti**
- Visoki odmerki
 - Nifedipin
 - Amlodipin/Lacidipin
 - Diltiazem
- Poslabševanje
 - Drugi razlogi
 - Dodatna specifična zdravila




Rich S, Kaufmann S, Lacey PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:76-81.



Vazoreaktivni test le iPAH/hPAH/zaradi toksinov ESC/ERS priporočila 2015

Recommendation	Class	Level	Ref.
Vasoreactivity testing is indicated only in expert centres	I	C	[64]
Vasoreactivity testing is recommended in patients with iPAH, hPAH and APAH associated with drugs used to detect patients who can be treated with high doses of a CCB	I	C	[84, 85]
A positive response to vasoreactivity testing is defined as a reduction of mean PAP ≥ 10 mmHg to reach an absolute value of mean PAP ≤ 40 mmHg with an increased or unchanged cardiac output	I	C	[86, 87]
Nitric oxide is recommended for performing vasoreactivity testing	I	C	[88, 89]
Intravenous epoprostenol is recommended for performing vasoreactivity testing as an alternative	I	C	[85, 86]
Adenosine should be considered for performing vasoreactivity testing as an alternative	IIa	C	[87, 88]
Inhaled iloprost may be considered for performing vasoreactivity testing as an alternative	III	C	[89, 90]
The use of oral or intravenous CCBs in acute vasoreactivity testing is not recommended	III	C	
Vasoreactivity testing to select patients who can be safely treated with high doses of a CCB is not recommended in patients with PAH other than iPAH, hPAH and APAH associated with drugs used and is not recommended in PHF groups 2, 3, 4 and 5	III	C	

CCB: calcium channel blocker; hPAH: heritable pulmonary arterial hypertension; iPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAP: pulmonary artery pressure; NH: pulmonary arterial hypertension; *Class of recommendation; Level of evidence; [reference] supporting recommendation.



Priporočila za monoterapijo s specifičnimi zdravili pri bolnikih s PAH (skupina 1) glede na WHO FC obkrožena zdravila dostopna v Sloveniji

Measura/Treatment	Class ^a level ^b				Ref. ^c
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV	Ref. ^c	
Calcium channel blockers	I	A	A	—	88a, 89b
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan	I	A	A	114a
	Bosentan	I	A	A	114a-100d
	Macitentan	I	B	A	120f
Phosphodiesterase 5 inhibitors	Sildenafil	I	A	A	108a, 108d
	Tadalafil	I	B	A	121f
	Vardenafil	III	B	A	121f
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat	I	B	A	121d
	Propranolol analogues	—	—	—	—
Prostanoid analogues	Selexipag	—	—	—	122g-122i
	Tranacoprost	—	—	—	122g-122i
	Ursuprost	—	—	—	122g-122i
	Avanoprost	—	—	—	122g-122i
	Bosentan	—	—	—	122g-122i
	Fluxiprost	—	—	—	122g-122i
	Sildenafil	—	—	—	122g-122i
Terazosin ^d	—	—	—	122g-122i	
Orally	—	—	—	122g-122i	
Selexipag (oral)	—	—	—	121d	

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. ESC/EUR Heart Failure Society of Europe, et al. European Respiratory Journal 2015; 46: 344-410. DOI: 10.1183/1399-6638.00000-2015

→ Že imamo KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE ----> Še nimamo (nujno potrebujemo macitentan/selexipag) optimalne kombi

Measura/Treatment	Class ^a level ^b				Ref. ^c
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV	Ref. ^c	
Macitentan add-on to bosentan	I	D	I	D	120f, 1
Propranolol add-on to bosentan	I	D	I	D	120f, 1
Ambrisentan add-on to bosentan	I	D	I	D	120f, 1, 2, 108d
Sildenafil add-on to bosentan	—	—	I	D	120f, 1
Tadalafil add-on to bosentan	III	D	III	D	120f, 1
Vardenafil add-on to bosentan	III	D	III	D	120f, 1, 2, 108d
Avanoprost add-on to bosentan	III	D	III	D	120f, 1
Bosentan add-on to macitentan	—	—	III	D	120f, 1
Fluxiprost add-on to bosentan	III	D	III	D	120f, 1, 2, 108d
Sildenafil add-on to bosentan	III	D	III	D	120f, 1
Orally	III	D	III	D	—
Orally	III	D	III	D	—
Propranolol add-on to selexipag (oral)	III	D	III	D	121d, 1

EMA: European Medicines Agency; IIIA: endothelin receptor antagonist; IIIb: pulmonary arterial hypertension; PDE-5: phosphodiesterase type 5 inhibitor; PDE-5: endothelin receptor antagonist; WHO-FC: World Health Organization functional class; ^aClass of recommendation; ^bLevel of evidence; ^cReference(s) supporting recommendation; ^dTime to clinical worsening in primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality (prospectively defined). *The drug was not approved by the EMA at the time of publication of these guidelines.

- ### NEODZIVNOST ZA SPECIFIČNA ZDRAVILA
- STEP-UP zdravljenje in uvrstitev za TX
 - Pomisliti na pridružene bolezni (ščitnica? OSA? ...)
 - Intenzivne raziskave za nova zdravila:
 - Znana zdravila
 - Nove poti
 - Zato pomembno voditi v TERCIARNEM CENTRU

- ### Skupina 5 - redko kombinirana, multimodalna
- Hematološke bolezni: kronična hemolitična anemija, splenektomija,...
 - Sistemske bolezni: Sarkoidoza, PLCH, LAM, ...^d, Osolnik
 - Metabolične bolezni: bolezni ščitnice, ...^e
 - Druge: segmentna pljučna hipertenzija, kronična ledvična odpoved
- Zdravljenje osnovne bolezni/podporno zdravljenje TX pljuč (odpoved zdravljenja, le primerni kandidati)
- Specifična zdravila niso učinkovita/celo poslabšajo
- KOMBINIRANA PH(večja kot bi jo pričakovali)**
- Intenzivne raziskave – kmalu nova zdravila?
 - (ad terciarni center)

- ### Zaključek
- Specifična zdravila:
- samo skupine, kjer so žile spremenjene: (1 2 3 4 5)
 - Ad terciarni center
 - Odprto vprašanje KOMBINIRANE PH: 1 2 3 4 5
 - To je PH večja kot bi jo pričakovali glede na osnovno bolezen
 - Ad terciarni center
- Invazivne oblike zdravljenja
- PEA/BPA pri skupini 4
 - Ad terciarni center
 - Transplantacija (le primerni) vseh 5 skupin
 - Ad terciarni center
- POMEMBNO PREPOZNATI/USTREZNO UKREPATI**

PLJUČNA HIPERTENZIJA PRI BOLEZNIH PLJUČ

Katarina Osolnik
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Portorož, 1. december 2018

Razkritje

- To predavanje je sponzorirano s strani Merck Sharp and Dohme, inovativna zdravila d.o.o. (MSD).
- Vsi pogledi in informacije predstavljene v tem predavanju predstavljajo mnenje predavatelja in ne družbe MSD.
- MSD ne priporoča uporabe svojih zdravil izven odobrenih indikacij. Prosimo preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

UVOD

- Znano je, da je prisotnost pljučne hipertenzije (PH) pri različnih vrstah pljučnih bolezni močno povezana s slabšo prognozo.
- Ni jasnih podatkov ali je PH pri teh bolnikih tudi vzrok smrti.

KLASIFIKACIJA

1. Pljučna arterijska hipertenzija (PAH)	3. PH zaradi pljučne bolezni in/ali hipoksemije
1.1 idiopatska	3.1 kronične obstruktivne pljučne bolezni
1.2 hereditarne (1.2.1 - 1.2.3)	3.2 bolezni pljučnega intersticija
1.3 povzročena z zdravili in toksini	3.3 druge pljučne bolezni s komb. restrikt. in obst. motnje
1.4 povezana z:	3.4 motnje dihanja v spanju
1.4.1 vednosrdkovinski bolezni	3.5 ateroskloza
1.4.2 okužbo s HIV	3.6 kronična izpostavitvena vnetja
1.4.3 portalna hipertenzija	3.7 motnje v razvoju in rasti pljuč
1.4.4 prirojene srčne bolezni	
1.4.5 shistosomioza	4. Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija
1* pljučna vaskokularna bolezen (PVOD) in/ali pljučna kapilarna hemangioendoziona (PCH)	5. PH zaradi nejasnih in/ali komb. mehanizmov
1* perzistentna pljučna hipertenzija novorojčkov (PPHN)	5.1 hematološke bolezni: kronična hemolitična anemija, mielodisplastični, splenektomija
	5.2 sistemske motnje: sarkoidoza, PLCH, LAM
2. PH zaradi bolezni levega srca	5.3 metabolične bolezni: bolezni v materinski odvisni glukoze, dislipidemijska bolezen, bolezen izpostavitvene

PATOGENEZA

- hipoksična vazokonstrikcija in remodelacija
- vaskularna destrukcija zaradi progresivne fibrozacije parenhima
- vaskularno vnetje, perivaskularna fibroza, trombotična angiopatija
- sarkoidoza: zožitve pljučnih aa zaradi kompresije povečanih bezgavk in granulomsko vnetje arterijske žilne stene

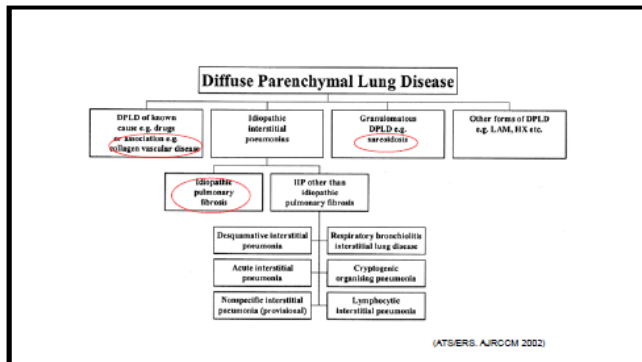
KOPB IN PH

- prevalenca PH odvisna od napredovalosti bolezni in definicije PH
- več studij pri bolnikih z napredovalo KOPB je pokazalo, da je pri več kot 90% bolnikov mPAP > 20mmHg, pri večini med 20 in 35 mm Hg in pri 3% do 5% bolnikov mPAP >35 - 40 mm Hg
- PH, če je prisotna, pri KOPB napreduje počasi
- močan napovedni dejavnik umrljivosti, bistveno pomembnejši kot FEV1
- povečan premer pljučne arterije na CT povezan z večjo verjetnostjo hospitalizacije zaradi AE

Chesnut A, Bagheri A-G, Kadosh R, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:189-94.

Academy D, Isman M, Elmaghrabi J, et al. Prevalence, prediction, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. J Heart Lung Transplant 2012;31:273-80.

Kessler S, Falke M, Waltherbaum J, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 219-224.



PREVALENCA

- neznana
- odvisna od vrste in napredovalosti pljučne bolezni

s PH največkrat povezane intersticijske pljučne bolezni:

- prizadetost pljuč pri sistemskih boleznih veziva (SBV) - posebej sistemska skleroza
- idiopatska pljučna fibroza
- sarkoidoza

SISTEMSKA SKLEROZA (SS)

- incidenca 19.3 na milijon odraslih na leto
- Označujejo jo:
 - 1) za bolezen specifična avtoproteitelesa
 - 2) fibroziranje različnih organov
 - 3) vaskulopatija malega žilja

Pljučna prizadetost pogosta, lahko prisotna pri vseh oblikah in podvrstah SS: vključno pri omejeni kožni obliki, difuzni kožni prizadetosti in pri SS „sine scleroderma“.

IPB in PAH – glavni vzrok umrljivosti

DOA 1
Manifestations of SSc in the respiratory system

1. ILD
 - Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)
 - Usual interstitial pneumonia (UIP)
 - Diffuse alveolar damage (DAD)
 - Cryptogenic organizing pneumonia (COP)
2. Pulmonary hypertension
3. Pleural involvement
4. Aspiration pneumonia
5. Alveolar hemorrhage
6. Small airways disease
7. Malignancy
8. Respiratory muscle weakness
9. Drug-induced toxicity
10. Spontaneous pneumothorax
11. Pneumoconiosis (silicosis)

SISTEMSKA SKLEROZA IN PH

- Kombinacija pljučne fibroze in PH s hemodinamskimi značilnostmi IPAH.
- PH klasificirana kot skupina 1 in skupina 3
- Zaradi prekrivanja obeh vzrokov potrebna presoja v ekspertnih centrih.

Condiffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–7.

Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis and Rheum* 2011;63:2456–64.

IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA IN PH

- mPAP >25 mm Hg pri 8.1% - 14.9% bolnikov (3,4) ob postavitvi diagnoze
- pri napredovali boleznih pri 30% - 50%, v terminalni fazi pri >60% bolnikov
- ni korelacije med PH, pljučno funkcijo ali obsegom fibroze na HRCT

3) Hamada K, Nagai S, Terada S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:650–6.

4) Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013;82:456–63.

KLINIČNE UGOTOVITVE, KI KAŽEJO NA PH PRI IPF

- huda dispneja
- nizka difuzija za CO
- hiter nastop desaturacije pri naporu
- visok BNP
- razširjen D prekat
- nezmogljivost za napor



KOMBINACIJA FIBROZA – EMFIZEM (CPFE)

- velika verjetnost za razvoj PH: ocena: 30% do 50%
- huda PH in zelo nizka difuzija za CO ob skoraj normalnih pljučnih volumnih ter odsotni obstrukciji
- PH je pomemben element kliničnih manifestacij: huda dispneja, nizka difuzija za CO in hipoksemija pri naporu in je povezana s slabo prognozo preživetja

Cottin V, Le Pavec J, Prievoit G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105-11.

Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93.

Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10-5.

SARKOIDOZA IN PH

Patogenetski mehanizmi:

- fibrozacija pljučnega žilja
- ekstrinzična kompresija na centralno pljučno žilje zaradi povečanih bezgavk v medistatinumu ali mediastinalne fibroze
- pljučna veno-okluzivna bolezen
- disfunkcija L ventrikla
- portopulmonalna hipertenzija
- intrinzična sarkoidna vaskulopatija zaradi granulomskega vnetja žilne stene

Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006;61:65-74.

MOTNJE DIHANJA V SPANJU IN PH

- PH je slab prognostični znak: poveča umrljivost in poslabša kvaliteto življenja
- PH je bila smatrana za posledico apnej in intermitentnih hipoksij med spanjem: ni korelacije z meritvami tlakov v D srcu
- PH je posledica disfunkcije L srca z ali brez ohranjene iztisne frakcije (dolgotrajno povečan polnilni tlak L srca → pljučna venska hipertenzija)
- spremembe pljučnega žilja so posledica hipoksične vazokonstrikcije in vaskularne remodelacije
- Učinkovito zdravljenje osnovne bolezni!

Khoulaidi C et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ* 2015;5(2):220-227.

KOGA NAPOTITI NA UZ SRCA?

- vse bolnike s SS
- bolnike z intersticijsko pljučno prizadetostjo pri sistemskih boleznih, ki imajo:
- z obsegom intersticijske pljučne prizadetosti nesorazmerno nizko DLCO,
- hipoksemijo ali
- desaturirajo pri 6-minutnem testu hoje

DESNOSTRANSKA SRČNA KATETERIZACIJA

- če je potrebna kot del ocene za TX
- če je klinično poslabšanje in napredovalost nezmogljivosti za napor nesorazmerno ventilatornim motnjam
- če so motnje v izmenjavi plinov nesorazmerne ventilatornim motnjam
- če je nujno za prognozo bolezni
- če je z neinvazivnimi meritvami ugotovljena huda PH in bi invazivna meritev lahko imela terapevtske posledice
- če je sum na disfunkcijo L srca in bi to vplivalo na terapevtske odločitve

Nathan SD, Cottin V. Chapter 12. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Monogr* 2012;57:148-60.

POSEBNA POZORNOST!

- Pri bolnikih z začetnimi restriktivnimi ali obstruktivnimi boleznimi in PH: pomembno izključiti PAH.
- Pri bolnikih z napredovalimi restriktivnimi in obstruktivnimi boleznimi ne glede na mehanizem nastanka PH ni dokazov za koristnost zdravljenja.
- Razločevanje med PH zaradi pljučnih bolezni in PAH je težavno in zahteva veliko teoretičnega znanja in kliničnih izkušenj: priporočeno v ekspertnih centrih.
- Pomembne terapevtske posledice!

Hoeper MM, Gholifani HA, Grünig E, Klose K, Olschewski H, Rosenkranz S: Pulmonary hypertension. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 73-84.

ZDRAVLJENJE

- **Zdravimo osnovno bolezen.**
- Podporno zdravljenje desnostranskega srčnega popuščanja in hipoksemije.
- IZJEMA: PH pri sistemski sklerozi: zdravimo prizadetost pljučnega intersticija in PAH (razred 1) s specifičnimi zdravili.
- Potrebno izključiti pljučne bolezni, ki so lahko vzrok za PH ob postavitvi diagnoze PH drugih vzrokov ali PAH.

- To predavanje je sponzorirano s strani Merck Sharp and Dohme, inovativna zdravila d.o.o. (MSD).
- Vsi pogledi in informacije predstavljene v tem predavanju predstavljajo mnenje predavatelja in ne družbe MSD.
- MSD ne priporoča uporabe svojih zdravil izven odobrenih indikacij. Prosimo preberite celoten Povzete glavnih značilnosti zdravila.
- (Speaker should list their speaker disclosures or conflict of interest)

PH pri boleznih srca

Robert Marčun
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

1. Pulmonary arterial hypertension	
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathic 1.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMP1 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drug- and toxin-induced 1.4 Associated with <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 HIV infection 1.4.3 Sarcoidosis 1.4.4 Congenital heart disease (Table 4) 	<ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathic 1.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMP1 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drug- and toxin-induced 1.4 Associated with <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 HIV infection 1.4.3 Sarcoidosis 1.4.4 Congenital heart disease (Table 4)
1*. Persistent pulmonary hypertension of the newborn	
<ul style="list-style-type: none"> 1*.1 Idiopathic 1*.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1*.2.1 BMP1 mutation 1*.2.2 Other mutations 1*.3 Drug, toxin and radiation induced 1*.4 Associated with <ul style="list-style-type: none"> 1*.4.1 Connective tissue disease 1*.4.2 HIV infection 	<ul style="list-style-type: none"> 1*.1 Idiopathic 1*.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1*.2.1 BMP1 mutation 1*.2.2 Other mutations 1*.3 Drug, toxin and radiation induced 1*.4 Associated with <ul style="list-style-type: none"> 1*.4.1 Connective tissue disease 1*.4.2 HIV infection

Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension

Definition	Characteristic*	Clinical group(s)†
PH	$mPAP \geq 25$ mmHg	All
Pre-capillary PH	$mPAP \geq 25$ mmHg $PAWP \leq 15$ mmHg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	$mPAP \geq 25$ mmHg $PAWP > 15$ mmHg	<ol style="list-style-type: none"> 2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	$DPQ < 7$ mmHg and/or $PVR \leq 3$ WU [‡]	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	$DPQ \geq 7$ mmHg and/or $PVR > 3$ WU [‡]	

[‡] CI = cardiac output; QP_{tot} = total pulmonary perfusion (double PAP + mean PAWP); QR_{PR} = mean pulmonary arterial pressure; PAWP = pulmonary arterial wedge pressure; PH = pulmonary hypertension; PVR = pulmonary vascular resistance; WU = Wood units.
*All values measured at rest; see also section 1.
†According to WHO-4.
‡Wood units are preferred to dynes/cm⁵.

Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension according with PTRV & additional signs

Pack index of tricuspid regurgitation velocity (cm/s)	Presence of one with ≥1 signs	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.3 or not measurable	No	Low
≤2.3 or not measurable	Yes	Intermediate
2.3–3.4	No	High
2.3–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	High

A. The ventricle	B. Pulmonary artery	C. Inferior vena cava and right atrium
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.3	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <100 msec and/or mid-systolic notching	Inferior vena cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (>50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 msec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²
	RA diameter >25 mm	

www.escardio.org
European Heart Journal (2015) 36, 1402–1418 © 2015 European Association of Cardiovascular Imaging
Published by Oxford University Press on behalf of the European Association of Cardiovascular Imaging

Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging

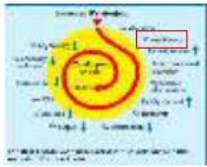
Right ventricle	RV basal diameter (mm)	>40
RV mid diameter (mm)	>36	
RVOT proximal diameter (mm)	>36	
RVOT distal diameter (mm)	>30	
TAPSE (mm)	<17	
Tricuspid annular s' velocity (m/s)	<0.9	
Emboi		
Proximal area change (%)	<15	
Right Atrial Area (cm ²)	>30 (M) >39 (F)	
Strain		

Table 1 Advanced echocardiographic parameters

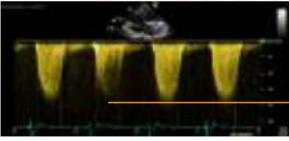
Chamber	Parameter	Normal values
Left ventricle	LV OL (mL)	>50*
	30 EDV index (mL/m ²)	>10 (M) >12 (F)
	30 EDV index (mL/m ²)	>13 (M) >15 (F)
Right ventricle	30 RVV (L)	>14 (M) >17 (F)
	Free wall QLV	>18†

ED, end-diastolic volume; E, estimated early diastolic velocity; m, mixed mitral early diastolic velocity; RVV, RV end-diastolic volume; ED, end-diastolic volume; EDV, end-diastolic volume; LVA, left atrial volume; LV, left ventricle; LPM, left atrial volume index; RA, right atrial volume; RV, right ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

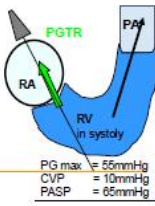
European Heart Journal (2015) 36, 1402–1418 © 2015 European Association of Cardiovascular Imaging



$RVSP = 4 \times TR v2 \max + CVP = sPAP$ (če ni PS)

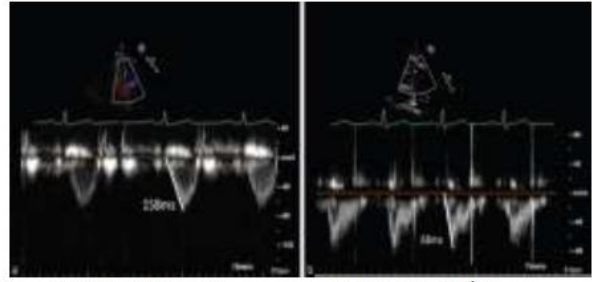


- Pomen dihanja in ojačitve signala ob koncu izdaha
- Poravnava smer doplerske meritve s smerjo TR
- Pri strijki fibrilaciji povprečno več utripov
- Izključimo oviro v iztoku iz desnega prekata



PG max = 55mmHg
CVP = 10mmHg
PASP = 65mmHg

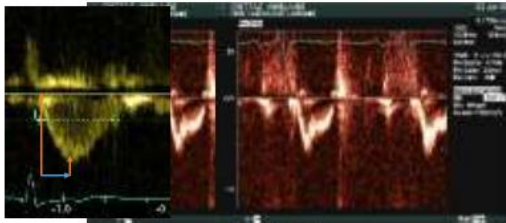
RVOT AccT



Mean PAP= 79 - (0,45 x AT)
Mean PAP= 90 - (0,62 x AT)

**<105 msec and/or
midsystolic notching**

V praksi:
krajši je Act, višji je srednji pljučni tlak



Act 130ms → normal PAP

Act 55ms → Mahan's equation 79-0.45(55)
mPAP = 54 mmHg

PAMP -izračun

$PAMP = 2/3 dPAP + 1/3 sPAP$

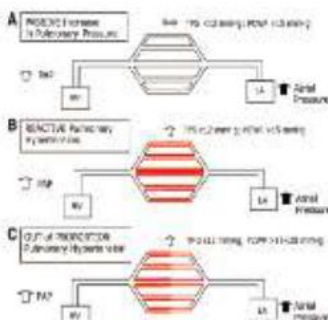
$PAMP = 4 \times P_{\text{minimum}} v2 \max + CVP$

$PAMP = 0,61 \times sPAP + 2$

mPAP = 90 - (0,62 x AT)

Chemla D, Chest 2008, Abbas AE, et al. AIC 2003, Dabestani A, et al. AIC 1987

Klinična skupina 2



A. Passive.

B. Reactive.
The increase in PAP is due to intrinsic vascular changes in addition to elevated LAP. The TPG is increased and may or may not reverse under pharmacological challenge

C. Out of proportion increase in PH.
This condition refers to some cases of TPG increase occurring in the presence of mild or no increase in PCWP. The pathological arterial changes of this condition are not well defined, even though some evolving reactive precapillary component is thought to take place earlier in the expected course of the disease. PH indicates pulmonary hypertension;

Circulation. 2012;126:975-990

European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537

2015 ESC/ERS

Subtype	Diagnosis	Management
Group 1	WHO class I Mild PH	diuretic management 1-6 hours daily + 200mg bosentan + 200mg macitentan + 200mg ambrisentan
Group 2	WHO class II Mild PH	1-6 hours daily + 200mg bosentan + 200mg macitentan + 200mg ambrisentan
Group 3	WHO class III Mild PH	1-6 hours daily + 200mg bosentan + 200mg macitentan + 200mg ambrisentan
Group 4	WHO class IV Mild PH	1-6 hours daily + 200mg bosentan + 200mg macitentan + 200mg ambrisentan

$TPG = \text{diastolic pressure gradient} (\text{diastolic PAP} - \text{mean PAP})$

Definition	Diagnosis	Clinical priority
Group 1	WHO class I Mild PH	diuretic management 1-6 hours daily + 200mg bosentan + 200mg macitentan + 200mg ambrisentan
Group 2	WHO class II Mild PH	1-6 hours daily + 200mg bosentan + 200mg macitentan + 200mg ambrisentan
Group 3	WHO class III Mild PH	1-6 hours daily + 200mg bosentan + 200mg macitentan + 200mg ambrisentan
Group 4	WHO class IV Mild PH	1-6 hours daily + 200mg bosentan + 200mg macitentan + 200mg ambrisentan

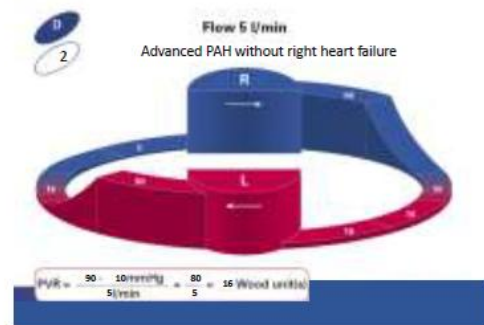
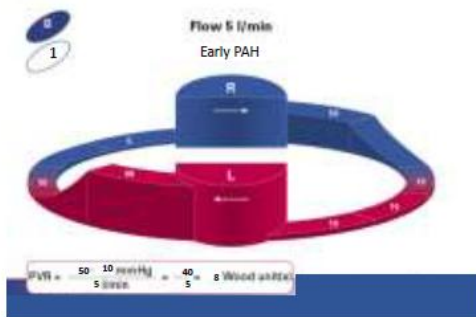
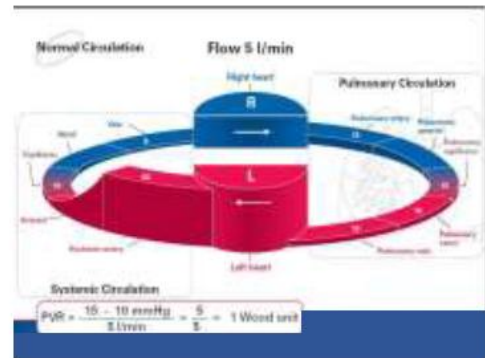
$TPG(\text{mean PAP} - \text{mean PWP})$

Normalne hemodinamične vrednosti

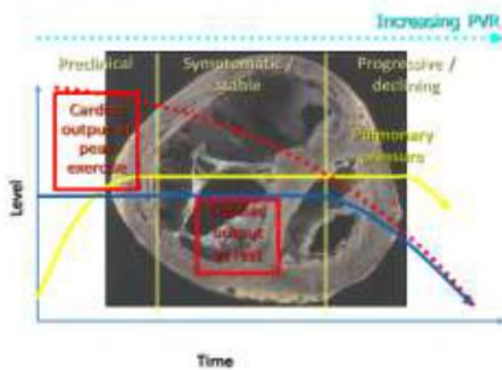
Parametr	Value
CO (Cardiac output)	4-8 L/min
CI (Cardiac index)	2,5-4,2 L/min/m ²
PAR (pulmonary arterial resistance)	0,25-1,7 W.j.
SVR (systemic vascular resistance)	9,6 -18,9 W.j.

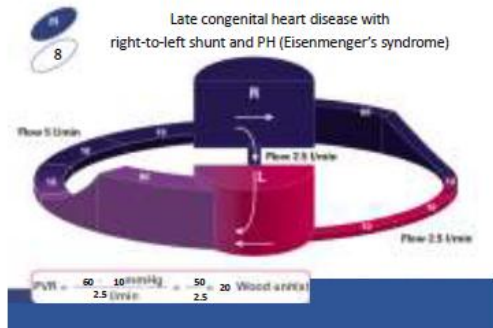
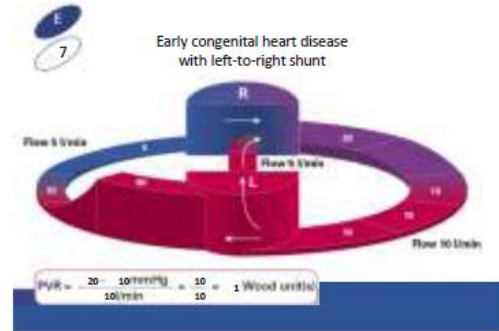
Rezistenca = $\frac{\text{razlika v tlaku}}{\text{pretok}}$

$$PVR \text{ (Wood units)} = \frac{mPAP \text{ (mmHg)} - PCWP \text{ (mmHg)}}{CO \text{ (L/min)}}$$



Patofiziologija kronične PH





2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Pulmonary arterial hypertension	
<ul style="list-style-type: none"> 1) Idiopathic 2) Heritable <ul style="list-style-type: none"> 2.1 BMP1 mutations 2.2 BMP2 mutations 2.3 BMP3 mutations 2.4 APOA1 mutations 2.5 C3orf32 mutations 2.6 HNF1B mutations 2.7 HNF1A mutations 2.8 HNF1B mutations 2.9 HNF1B mutations 2.10 HNF1B mutations 2.11 HNF1B mutations 2.12 HNF1B mutations 2.13 HNF1B mutations 2.14 HNF1B mutations 2.15 HNF1B mutations 2.16 HNF1B mutations 2.17 HNF1B mutations 2.18 HNF1B mutations 2.19 HNF1B mutations 2.20 HNF1B mutations 	<ul style="list-style-type: none"> 3) Connective tissue diseases <ul style="list-style-type: none"> 3.1 Systemic sclerosis 3.2 Systemic lupus erythematosus 3.3 Systemic sclerosis 3.4 Systemic sclerosis 3.5 Systemic sclerosis 3.6 Systemic sclerosis 3.7 Systemic sclerosis 3.8 Systemic sclerosis 3.9 Systemic sclerosis 3.10 Systemic sclerosis 3.11 Systemic sclerosis 3.12 Systemic sclerosis 3.13 Systemic sclerosis 3.14 Systemic sclerosis 3.15 Systemic sclerosis 3.16 Systemic sclerosis 3.17 Systemic sclerosis 3.18 Systemic sclerosis 3.19 Systemic sclerosis 3.20 Systemic sclerosis 4) Mixed connective tissue disease 5) Sjögren's syndrome 6) Rheumatoid arthritis 7) Ankylosing spondylitis 8) Systemic sclerosis 9) Systemic sclerosis 10) Systemic sclerosis 11) Systemic sclerosis 12) Systemic sclerosis 13) Systemic sclerosis 14) Systemic sclerosis 15) Systemic sclerosis 16) Systemic sclerosis 17) Systemic sclerosis 18) Systemic sclerosis 19) Systemic sclerosis 20) Systemic sclerosis
<ul style="list-style-type: none"> 4) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis <ul style="list-style-type: none"> 4.1 Idiopathic 4.2 Heritable 4.3 Systemic sclerosis 4.4 Systemic sclerosis 4.5 Systemic sclerosis 4.6 Systemic sclerosis 4.7 Systemic sclerosis 4.8 Systemic sclerosis 4.9 Systemic sclerosis 4.10 Systemic sclerosis 4.11 Systemic sclerosis 4.12 Systemic sclerosis 4.13 Systemic sclerosis 4.14 Systemic sclerosis 4.15 Systemic sclerosis 4.16 Systemic sclerosis 4.17 Systemic sclerosis 4.18 Systemic sclerosis 4.19 Systemic sclerosis 4.20 Systemic sclerosis 	<ul style="list-style-type: none"> 5) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 6) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 7) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 8) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 9) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 10) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 11) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 12) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 13) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 14) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 15) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 16) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 17) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 18) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 19) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis 20) Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis
<ul style="list-style-type: none"> 5) Persistent arterial hypertension of the newborn 	

Clinical classification of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

- Eisenmenger's syndrome**
Includes all large intra- and extra-cardiac defects which begin as systemic-to-pulmonary shunts and progress with time to severe elevation of PVR and to reversal (pulmonary-to-systemic) or bidirectional shunting; cyanosis, secondary erythrocytosis, and multiple organ involvement are usually present.
- PAH associated with prevalent systemic-to-pulmonary shunts**
- Correctable
- Non-correctable
Includes moderate to large defects; PVR is mildly to moderately increased, systemic-to-pulmonary shunting is still prevalent, whereas cyanosis at rest is not a feature.
- PAH with small/coincident defects**
Marked elevation in PVR is the presence of small cardiac defects (usually ventricular septal defects <1 cm and atrial septal defects <2 cm of effective diameter assessed by echo), which themselves do not account for the development of elevated PVR; the clinical picture is very similar to idiopathic PAH. Closing the defects is contraindicated.
- PAH after defect correction**
Congenital heart disease is repaired, but PAH either persists immediately after correction or recurs/develops months or years after correction in the absence of significant postoperative haemodynamic lesions.

PAH = pulmonary arterial hypertension; PVR = pulmonary vascular resistance.
With surgery or interventional catheter-based procedures.
The size applies to atrial septal defects. However, also in adults the atrial diameter may be not sufficient for defining the haemodynamic relevance of the defect, and also the pressure gradient, the shunt size and direction, & the secondary to systemic flow rate should be considered.
(See Table 2 in the web at: www.escardio.org/guidelines).

www.escardio.org

Examples of key factors suggestive of Group 2 pulmonary hypertension

Clinical presentation	ECG/echocardiography	Other features
Age >60 years	<ul style="list-style-type: none"> Abnormal left heart anatomy Diagnosis of left heart failure LA enlargement (LA > 3 cm) Shunting of the PAS in the right LV dysfunction Constrictive LV hypertrophy and/or increased LV mass 	<ul style="list-style-type: none"> ECG LVH and/or LVF RVH/RVOT TRicuspid regurgitation Presence of Q waves
Symptoms of left heart failure	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosis of left heart failure Increased EPR Type 2-3 tricuspid flow abnormality 	<ul style="list-style-type: none"> Other imaging Tricuspid regurgitation Pulmonary oedema LA enlargement
Features of metabolic syndrome	<ul style="list-style-type: none"> Absence of RV dysfunction RVH and/or RVOT RVH and/or RVOT RVH and/or RVOT 	
History of heart disease (past or current)		
Persistent atrial fibrillation		

AP = aortic stenosis; LA = atrial enlargement; ECG = electrocardiogram; PAS = mean aortic pressure; LV = left ventricle; LVH = left ventricular hypertrophy; RVH = right ventricular hypertrophy; RVOT = right ventricular outflow tract; TR = tricuspid regurgitation; RV = right ventricle.

www.escardio.org

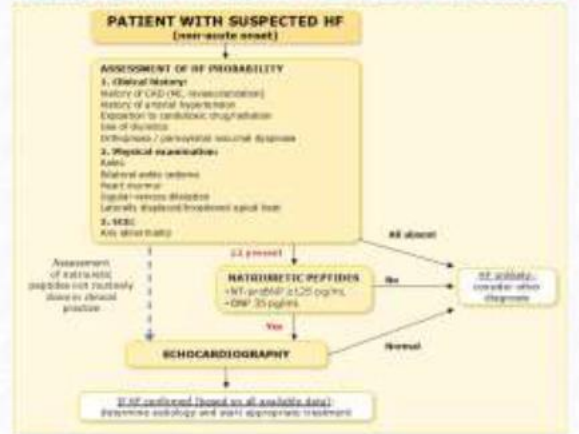
Definition of heart failure

With preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

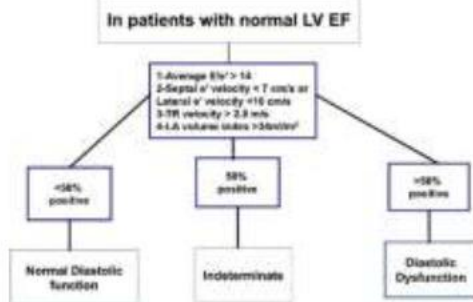
Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms + Signs	Symptoms + Signs
	2	LVEF < 40%	LVEF 40-49%
	3	1. Elevated levels of natriuretic peptides. 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVF and/or LAE); b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2.).	1. Elevated levels of natriuretic peptides. 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVF and/or LAE); b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2.).

www.escardio.org/guidelines European Heart Journal (2016), 37, 2129-2157 © 2016 ESC Authors on behalf of ESC

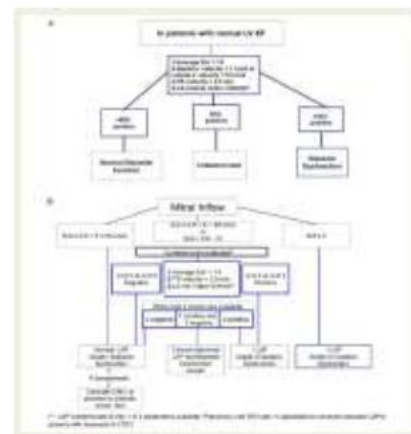
Diagnostic algorithm for a diagnosis of heart failure of non-acute onset



Ultrazvočna ocena diastolne funkcije LV

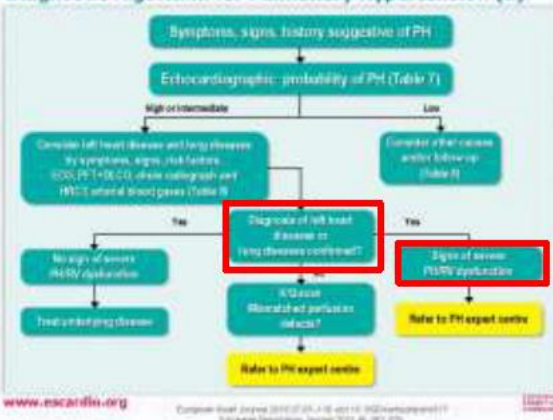


(JASE April 2016 Volume 29, Issue 4, Pages 277-314)



(JASE April 2016 Volume 29, Issue 4, Pages 277-314)

Diagnostic Algorithm for Pulmonary Hypertension (1)



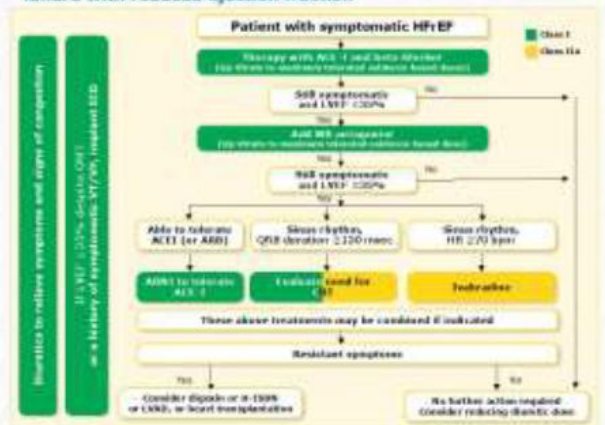
www.escardio.org European Heart Journal (2015) 36, 1-12 doi:10.1093/eurheartj/ehv117 European Respiratory Journal (2015) 46, 1623-1630

Management of pulmonary hypertension in left heart disease

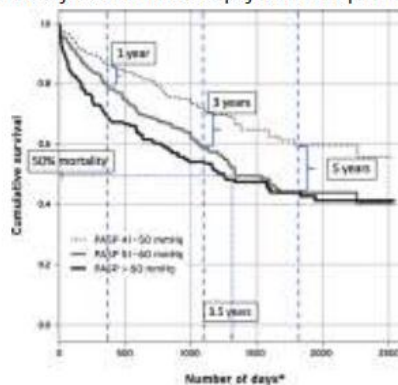
Recommendations	Class	Level
Optimization of the treatment of the underlying condition is recommended before considering assessment of PH-LHD (i.e. treating structural heart disease).	I	C
It is recommended to identify other causes of PH (i.e. COPD, SAS, PE, CTEPH) and to treat them when appropriate before considering assessment of PH-LHD.	I	C
It is recommended to perform invasive assessment of PH in patients on optimized volume status.	I	C
Patients with PH-LHD and a severe pre-capillary component as indicated by a high DPG and/or high PVR should be referred to an expert PH centre for a complete diagnostic work-up and an individual treatment decision.	IIa	C
The importance and role of vasoreactivity testing is not established in PH-LHD, except in patients who are candidates for heart transplantation and/or LV assist device implantation.	III	C
The use of PAH approved therapies is not recommended in PH-LHD.	III	C

www.escardio.org European Heart Journal (2015) 36, 1-12 doi:10.1093/eurheartj/ehv117 European Respiratory Journal (2015) 46, 1623-1630

Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction

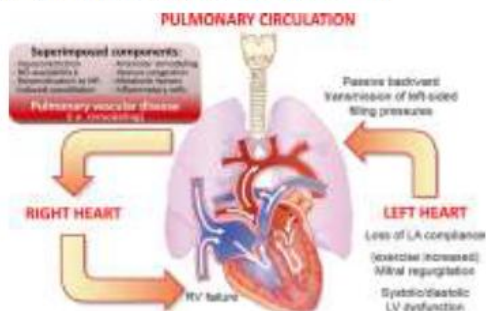


Preživetje bolnikov s pljučno hipertenzijo



Heart, Lung and Circulation (2018) 27, 301-309

Patofiziologija pljučne hipertenzije pri popuščanju levega srca



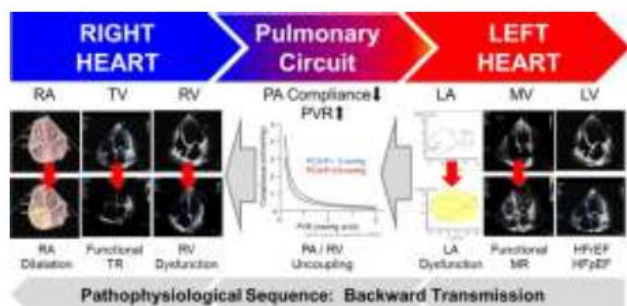
European Heart Journal (2016) 37, 942-954

Mehanizem pljučne hipertenzije pri popuščanju levega srca

Chronology	Mechanisms	Consequences	Further effects
1st	Systolic and/or diastolic dysfunction Decrease in LA compliance Passive/active backward transmission of increased pulmonary venous pressure and capillary pressure load	Passive increased mPAP	Pulmonary oedema
2nd	Pulmonary endothelial dysfunction and vasoconstriction	Vascular remodeling added to passive increased mPAP	Reduced risk of pulmonary oedema, increase in right ventricular pressure
3rd	Vascular remodeling, decreased vascular compliance	Severe pulmonary vascular disease, right ventricle dilatation and failure	Increase in right atrial pressure, decrease in cardiac output, Death

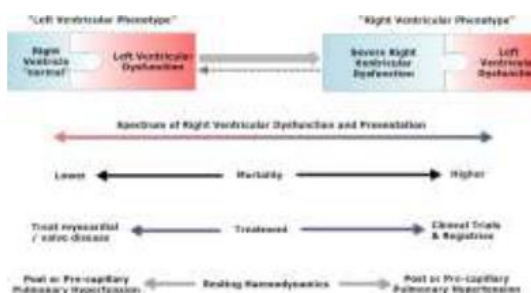
ESC Heart Failure 2018; 5: 755-763

Patofiziologija pljučne hipertenzije pri popuščanju levega srca

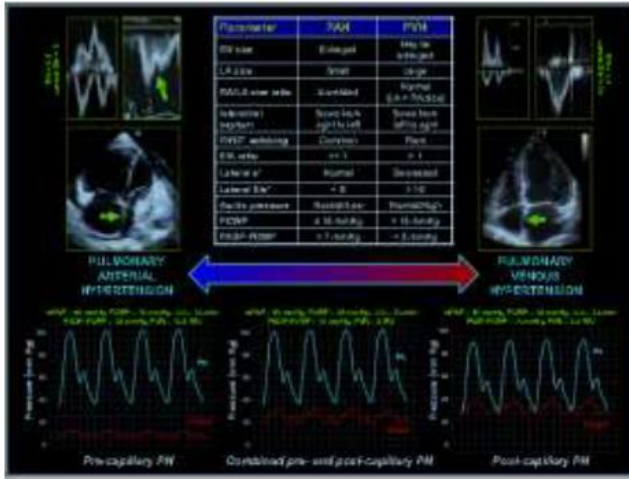


European Heart Journal (2016) 37, 942-954

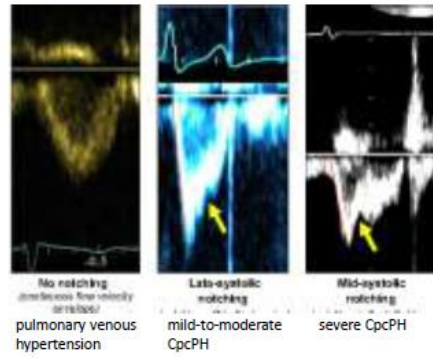
Fenotip levega in desnega ventrikla pri pljučni hipertenziji in popuščanju levega ventrikla



European Heart Journal (2016) 37, 942-954



Primer notching profila v RVOT



European Heart Journal (2016) 37, 942–954

Zaključek



PREDSTAVITVE ZANIMIVIH KLINIČNIH PRIMEROV

83-LETNI GOSPOD Z NEKROTIČNIMI SPREMEMBAMI V DESNEM ZGORNJEM PLJUČNEM REŽNJU

Nadja Koren Pucelj, dr.med., UKC ljubljana

83-letni gospod z anamnezo produktivnega kašlja, hujšanja, inapetence, s stanjem po totalni gastrektomiji zaradi karcinoma želodca pred 30. leti, z megaloplastno anemijo ter polimialgijo, je bil obravnavan pri nas zaradi nekrotične spremembe v desnem zgornjem pljučnem režnju. V diferencialni diagnozi sta prihajala v poštev primarni pljučni tumor in absces. S pregledom bronhoskopsko odvzetih vzorcev eventuelnega malignoma nismo dokazali, v izpirku pa sta bila izolirana *Staphylococcus aureus* in *Candida albicans* (tekoče gojišče). Svetovali smo uvedbo antibiotične terapije z amoksicilinom in klavulansko kislino. Po enomesečni antibiotični terapiji je gospod navajal boljše počutje, manj kašlja in izmečka ter boljši apetit, infiltrat pa je vztrajal...

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA – NEUSTREZNA OBRAVNAVA PLEVRALNEGA IZLIVA

Rok Lombar, Mateja Marc Malovrh

74-letni bolnik je bil premeščen na Kliniko Golnik iz ene od splošnih bolnišnic za nadaljnjo diagnostiko levostranskega plevralnega izliva ter lezij po plevri.

Gre za bolnika, bivšega kadilca, po operaciji karcinoma prostate v letu 2012 ter odstranitvi malignega melanoma na hrbtu v letu 2013. Recidiva obeh malignih bolezni do sedaj ni bilo ugotovljenega. Gospod je bil v splošno bolnišnico sprejet zaradi dispneje in rentgensko vidnega levostranskega plevralnega izliva. Na CT preiskavi prsnih organov je bil opisan obsežen plevralni izliv levo ter majhen plevralni izliv desno. Vidni so bili še številni plevralni depoziti, predvsem ob bazalnih delih pljuč levo - diferencialno diagnostično lahko zasevki ali primarni karcinom plevre. Sicer jasne tumorske formacije v levih pljučih niso ugotavljali, vidne pa so bile okrogle lezije v desnem pljučnem krilu - lahko zasevki. Na CT trebuha so bile opisane drobne lezije v jetrih in formacija v zgornjem delu vranice – najverjetneje zasevki. Opravljeni sta bili dve izpraznilni plevralni punkciji (1600 in 800 mL) izliva, ki nista bili diagnostični. Zaradi hitrega nabiranja plevralnega izliva so bolniku vstavili torakalni dren, po katerem je prve dni iztekala večja količina plevralnega izliva, tudi do 2000 mL, količina izliva se je postopno zmanjševala. Gospod je bil 11. dan hospitalizacije za nadaljnjo diagnostiko premeščen na Kliniko Golnik.

Po diagnostično neuspešnih torakocentazah smo z namenom pridobitve histoloških vzorcev plevre bolnika pripravili za torakoskopijo, ki bi nam omogočila natančen pregled parietalne in visceralne plevre ter tarčen odvzem vzorcev spremenjene plevre. Zaradi procesa zlepljanja obeh listov plevre ob vstavljenem torakalnem drenu, ki nam je onemogočal vzpostavitev pnevmotoraksa, torakoskopije nismo mogli izvesti. Diferencialno diagnostično smo v prvi vrsti razmišljali o zasevkih malignega melanoma. Za pridobitev vzorcev za histološko opredelitev smo se posvetovali z radiologom glede vzorčenja s CT vodeno transtorakalno punkcijo sprememb. Radiolog je po natančnem pregledu lezij od transtorakalne punkcije odstopil, saj je ocenil, da so lezije po pljučih, jetrih, vranici in plevri premajhne in težko dostopne varni in uspešni punkciji. Po ponovnem posvetu in pregledu radioloških preiskav z najizkušenejšim radiologom na področju CT vodenih punkcij sprememb na pljučih, se je le-ta odločil za CT punkcijo lezije na parietalni plevri, ki je bila tehnično izredno zahtevna. Histološki izvid biopsije plevralne plevre je potrdil zasevek malignega melanoma. Bolnika smo napotili na melanomski konzilij za odločitev glede onkološkega zdravljenja.

ZAKLJUČEK: Pri bolniku z nepojasnenim plevralnim izlivom, ali nepojasnenimi spremembami na plevri, vstavitve torakalnega drena pred jasno cito-histološko potrditvijo diagnoze nima nobenega mesta, saj lahko posledične zarastline otežijo ali celo onemogočijo opredelitev bolezni na plevri, ki pogosto zahteva specifično zdravljenje. Potrebna je čim prej napotitev bolnika v terciarno ustanovo za nadaljnjo diagnostiko plevralne prizadetosti. V vmesnem času pa glede na dinamiko povečevanja količine izliva bolnikove težave lajšamo z razbremenilnimi torakocentazami.

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA – NI VSAKA NODULARNA LEZIJA PLJUČNI RAK - PRIMARNA PLJUČNA AMILOIDOZA

Anja Žargaj, Vladimir Dimitrić, Mateja Marc Malovrh

Uvod: Infiltrati pljuč so velik diagnostični izziv, saj lahko predstavljajo številne bolezni. Klinični primer: 74-letni gospod, dolgoletni kadilec, je bil napoten za nadaljnjo diagnostiko okroglastih lezij po pljučih. Zbolel je en mesec pred sprejemom s suhim kašljem in bolečino v prsnem košu, ki se je kmalu umirila. Kasneje je bil asimptomatski. Obdobja suhega kašlja je opazal v zadnjih treh letih. Pred 20 leti je prebolel pljučnico, sicer je bil zdrav, dolgoletni bivši kadilec (10 škatlic/let), ki 18 let ne kadi več. CT prsnih organov je pokazal številne lobulirane tumorske nodule, ki se niso obarvali s kontrastom, nekateri že s centralno nekrozo, večinoma periferno, nekateri tudi peribronhialno. Radiološko videz zasevkov, možen pa tudi primarni pljučni tumor v DSPR. Bronhoskopija je pokazala atrofično sluznico bronha za LZPR, lezije pa endoskopsko niso bile dosegljive. Pod kontrolo CT je bila punktirana največja lezija. Odtis igelne biopsije je sugeriral adenokarcinom, po morfologiji lahko tudi zasevek karcinoma ščitnice. Histološko smo potrdili amiloidozo. V sklopu opredelitve amiloidoze smo opravili dodatne slikovne in laboratorijske preiskave, izključevali imunoproliferativno obolenje. Zaradi na PET CT zaznane povišane metabolne aktivnosti v mediastinalnih bezgavkah smo vzorčili bezgavke z EBUZ-TBNA. Citološki izvid je bil v mejah normale. Glede na vse izvide smo zaključili, da gre za primarno nodularno pljučno amiloidozo. Specifičnega zdravljenja ni, bolnika sledimo v naši ambulanti. Zaključek: Pljučna amiloidoza je redka bolezen. Nodularne spremembe pri primarni nodularni obliki pljučne amiloidoze lahko zamenjamo s tumorji. Pomembna je potrditev s histološkim pregledom in posebnim barvanjem za dokaz amiloida.

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA- SPONTANI PNEVMOTORAKS PRI MENI IN MOJEM BRATU- BRIT HOGG DUBE SY

Biljana Knežević, Mateja Marc Malovrh

Uvod: Ambulato delo je včasih polno izzivov. Nikoli ne smemo pozabiti da je natančna anamneza ključna in nas usmerja v preiskave, ki jih bomo opravili. Zelo je pomembno sodelovanje s kolegi iz drugih medicinskih specialnosti.

Klinični primer: 36-letna gospa, bivša kadilka, je bila napotena zaradi emfizema in stanja po štirih spontanih pnevmotoraksih na pregled v pulmološko ambulanto na Golnik. Eno leto pred pregledom se je prvič pojavil spontani pnevmotoraks desno, zaradi katerega je bila sprejeta na torakalno kirurgijo v UKCLjubljana, vstavili so dren. Pri drugem pnevmotoraksu je bila ponovno sprejeta na torakalno kirurgijo, opravili so VATS z ekscizijo apeksa pljuč, sprememb na preponi in plevri ter mehansko plevrodezo. Histološko je šlo za tkivo z gostim mešanoceličnim vnetnim infiltratom, izključevana je bila endometrijoza plevre. Tretjič je bila zaradi pnevmotoraksa ponovno sprejeta na torakalno kirurgijo, takrat opravljena VATS s parietalno plevrektomijo ter ekscizijo emfizematskih bul. Četrto je šlo za majhen apikalni pnevmotoraks, svetovan počitek. Nato pregled pri nas. Brez spremljajočih bolezni. Družinska anamneza: brat je pri starosti 45 let imel spontani pnevmotoraks, mati je imela tumor ledvic, oba imata kožno znamenje.

HRCT pljuč je pokazal številne obojestranske svetline z zelo tanko steno (tako v zgornjih in spodnjih delih pljuč), v izdihu je prisotna nehomogena stisljivost s področji ujetja zraka. UZ trebuha v mejah normale. Preiskava pljučne funkcije VC 2880 ml (96%), FEV₁ 2750 ml (83%), TI 71%, TLCO 73%, KCO 79%, AV 95%. Laboratorijski izvidi v mejah normale. Genetsko testiranje za pomanjkanje alfa 1 antitripsina je pokazalo dva normalna alela MM. Zaradi radiološke slike in podatkov o pnevmotoraksu in tumorju ledvic pri družinskih članih smo posumili na sindrom Brit Hogg Dube in ga potrdili z molekularno-genetskimi preiskavami, ki so pokazale mutacije v genu za FLCN (folikulin), ki je tumor supresorski gen. Kasneje smo na pregled in genetsko testiranje povabili še bolničino mamo in štiri brate, mutacije smo ugotovili pri mami in mlajšemu bratu z anamnezo pnevmotoraksa.

Zaključek: Sindrom Brit Hogg Dube je zelo redka avtosomno dominantna dedna bolezen, ki lahko povzroči benigne tumorje kože, maligne tumorje ledvic in ciste na pljučih, zaradi katerih pride do spontanega pnevmotoraksa. Pomembno je, da na njo pomislimo in bolnika in svojce napotimo na genetsko testiranje in genetsko svetovanje ter jih redno skrbno spremljamo.

ZMAGOVALNA PREDSTAVITEV

Predstavitev primera

Pulmološka sekcija
Portorož, 30.11. in 1.12.2018
Ana Balažic

72 let, M

Dosedanje bolezni: Refraktarna anemija, SB tip 2, pred 1 letom bilateralna plevropneumonija

10 dni slabo počutje, slab apetit, 5 dni kašelj, rožnato obarvan sputum, vročina, dispneja ob naporu

Že več let povišan CRP

Nekadilec

Pantoprazol, inzulin mix, deferasiroks

Status: febrilen, 2L BNK sat. 90%, RR 131/75, pulz 120/min, brez edemov, brez povečanih bezgavk. Pljuča: levo bazalno inspiratorni poki

• rtg

LAB: L 8.2, E 3.6, Hb 115, trombo 184, CRP 199, sečnina 14.8, kreatinin 113, K 5.3, Na 132, PCT 0.74

Amoksicilin s klavulansko kislino → piperacilin s tazobatamom, visoko febrilen

Mikrobiološki izvidi:

- HK neg,
- Ag Legionela in pnevmokok neg,
- urinokultura neg,
- izmeček običajna mešana flora
- PCR za patogene bakterije in respiratorne viruse neg

5. dan ukinitvev O2, CRP ostajal povišan, febrilen

HRCT: rahlo povečane mediastinalne bezgavke, kongestija pljučnega žilja, hepatosplenomegalija

UZ abd: manjša količina proste tekočine v desnem parakoličnem žlebu, nakazuje se akutna okvara obeh ledvic

→ po 11. dneh imipenem, vankomicin

→ epileptični napad, CT glave brez patoloških sprememb, hipokalcemija, hipomagnezemija

Skupno 10x KE

Imunološki izvidi:

- Limfociti T CD3 74% (55-84),
- limfociti T CD4 46% (31-60),
- limfociti T CD8 27% (13-41),
- limfociti B CD19 20% (6-25),
- NK celice CD16+56 5% (5-27).

• Absolutna vrednost:

- T CD4 286 celic/ul (410-1590),
- T CD8 170 celic/ul (190-1140),
- B CD19 122 celic/ul (90-660),
- CD16+56+ 34 celic/ul (90-590)

• IL-2 (topni receptor za IL-2) **4827 U/ml** (158-623)

Feritin 4974

Trigliceridi 2.65

Fibrinogen 1.9

Punkcija KM: mieloproliferativna bolezen

Hematofagocitni sindrom

Molekularna diagnoza skladna s hematofagocitnim sindromom (identifikacija patogenih mutacij)

ali

5/8 kriterijev:

- **Splenomegalija**
- **Povišana telesna temperatura nad 38 stop.C**
- **Vsaj bicitopenija**
- Povišani trigliceridi nad 265mg/100ml ali zmanjšan fibrinogen pod 150mg/100ml
- **Povišan feritin nad 500 ng/ml**
- **Znižana ali odstotna aktivnost NK**
- **Povišana vrednost topnega receptorja IL-2 CD25 nad 2400U/ml**
- Hemofagocitoza v kostnem mozgu, vranici ali bezgavkah

Zdravljenje: deksametazon 10mg/m2 telesne površine, citostatična terapija