

Zbornik  
sestanka:

Pljuča in  
prebavila

Ljubljana, Domus Medica  
9. maj 2019

Izdajatelj  
Združenje pnevmologov Slovenije  
Slovensko združenje za gastroenterologijo in  
hepatologijo

Urednik zbornika  
Mitja Košnik

Recenzenta  
Mitja Košnik, Borut Štabuc

Strokovna priprava srečanja  
Mitja Košnik, Borut Štabuc

Organizacija srečanja  
Robert Marčun

**9. maj 2019, Domus Medica Ljubljana**

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

616.24(082)  
616.34-002(082)

PLJUČA in prebavila : zbornik sestanka, Ljubljana,  
Domus Medica, 9. maj 2019 / [urednik zbornika Mitja  
Košnik]. - Ljubljana : Združenje pnevmologov  
Slovenije, 2019

ISBN 978-961-91900-8-1  
1. Košnik, Mitja  
COBISS.SI-ID 299834112

Naklada: 130 izvodov  
Založnik: Združenje pnevmologov Slovenije

Strokovno srečanje Združenja  
pnevmologov in Slovenskega združenja  
za gastroenterologijo in hepatologijo  
[Pljuča in prebavila](#) so omogočili:

**Astra Zeneca**  
**Berlin Chemie Menarini**  
**Chiesi**  
**Glaxo SmithKline**

Abbot  
Boehringer Ingelheim  
IRIS  
Krka  
Lek  
Novartis  
Roche

# Program

## Pljuča in prebavila

Moderatorja: Mitja Košnik, Borut Štabuc

### 14:00 GERB in pljučne bolezni

14:00 Nov konsenz pri obravnavi GERB Lyon 2018 (Jan Drnovšek)

14:20 Astma in GERB (Katja Novak)

14:40 Bronhiektazije in GERB (Irma Rozman)

15:00 Intersticijske pljučne bolezni in GERB (Katarina Osolnik)

15:20 Kašelj in GERB: ali zdravljenje s PPI pomaga? (Jurij Hanžel)

15:40 GERB in motnje dihanja med spanjem (Kristina Ziherl / Marjana Turk Jerovšek)

16:00 RAZPRAVA, satelitski simpoziji in odmor s kosilom

16:05 Renato Eržen: Zdravljenje težke astme z mepolizumabom. Satelitski simpoziji (GlaxoSmithKline)

16:15 Eva Topole: 1, 2, 3 ali 3, 2, 1? Satelitski simpozij (Chiesi)

### 17:00 Kronična vnetna črevesna bolezen

17:00 KVČB v prebavilih (Borut Štabuc)

17:20 Pljučne manifestacije KVČB (David Drobne / Iztok Fošnarič)

17:40 Iskanje in zdravljenje latentne TB pred uvedbo biološke terapije (Petra Svetina / Nataša Smrekar)

18:00 RAZPRAVA in satelitski simpoziji

18:05-18:20 Satelitski simpoziji (Berlin Chemie) Moderator: Matevž Harlander

Matevž Harlander: Vloga trojne terapije v zdravljenju bolnikov s KOPB

18:15 Razprava (Matevž Harlander)

### 18:20 Ostalo

18:20 Eozinofilne bolezni prebavil (Nejc Sever)

18:40 Cistična fibroza (David Lestan / Katja Novak)

19:00 Pomanjkanje alfa1 antitripsina (Matevž Harlander / Anja Rihtaršič)

19:20 Preobčutljivostne reakcije med terapijo *H. pylori* (Mitja Košnik)

19:40 RAZPRAVA

19:50 Matjaž Fležar: Metilprednizolon za bolnika z astmo – vrh ledene gore (prikaz primerov) Satelitski simpozij (AstraZeneca)

20:00 Zaključek

# NOV KONSENZ PRI OBRAVNAVI GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI (Lyon 2018)

Jan Drnovšek, dr.med., KO za gastroenterologijo, Univerziteni klinični center Ljubljana

## POVZETEK

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) pogost zdravstveni problem, ki pomembno vpliva na kakovost življenja in stroške zdravljenja. GERB nastane zaradi zatekanja želodčne in/ali dvanajstnikove vsebine v požiralnik in je posledica neravnovesja med škodljivimi in varovalnimi dejavniki. Osrednjo vlogo pri preprečevanju refluxa ima spodnji požiralnikov sfinkter, na tonus katerega vplivajo številne učinkovine in določena hrana. Klinični sum postavimo na podlagi značilnih refleksnih simptomov. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo z ezofagogastroduodenoskopijo, manometrijo in Ph-metrijo požiralnika ali pa se poslužimo terapijskega poskusa z zaviralci protonske črpalke. Zdravljenje zajema nefarmakološke protirefluksne ukrepe, ki jih dopolnimo z medikamentoznim, endoskopskim ali kirurškim zdravljenjem.

## UVOD:

Po Montrealski definiciji je gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) stanje, ki nastane, ko refluks želodčne vsebine v požiralnik povzroči moteče simptome ali zaplete. Simptomi so moteči takrat, ko bolniku zmanjšajo kvaliteto življenja oziroma dobro počutje. Najpogostejša simptoma sta zgaga in regurgitacija, najpogostejša oblika poškodbe požiralnika pa refluksni ezofagitis. (1).

## EPIDEMIOLOGIJA:

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) pogost zdravstveni problem populacije, ki pomembno vpliva na kakovost življenja in stroške zdravljenja. Ocenjujejo, da ima 8 do 33 odstotkov ljudi v Evropi in ZDA refluksne težave enkrat mesečno, 12 odstotkov enkrat tedensko in 5 odstotkov vsakodnevno (1,2). Prevalenca je povezana z naraščanjem debelosti v državah blagostanja, pogostost narašča s starostjo. Zbolevala oba spola enako. Pogosta je tudi v zadnjem tromesečju nosečnosti. Več kot polovica bolnikov z GERB nima endoskopsko prepoznavnih poškodb na sluznici požiralnika, prav tako tudi jakost in trajanje simptomov nista povezana s poškodbo sluznice, kajti ti so enaki pri bolnikih z endoskopsko ugotovljenimi spremembami (t.j. refluksni ezofagitis) kot pri tistih brez njih (1).

## ETIOPATOGENEZA:

GERB nastane zaradi zatekanja želodčne in/ali dvanajstnikove vsebine v požiralnik in je posledica neravnovesja med škodljivimi in varovalnimi dejavniki. Okvara sluznice požiralnika je posledica pH refleksne vsebine ter vsebnosti pepsina, žolčnih kislin in pankreatičnih encimov. Osrednjo vlogo pri preprečevanju refluxa ima spodnji požiralnikov sfinkter. Na tonus sfinktra vplivajo številne učinkovine in hrana. Večkrat dnevno fiziološko zatekanje želodčne vsebine v požiralnik je posledica prehodnih sprostitiv spodnjega požiralnikovega sfinktra, ki pa so pri bolnikih z GERB pogostejše, tonus sfinktra pa pri več kot polovici bolnikov ohlapnejši. Med pomembnejšimi dejavniki za nastanek GERB so še motnje v izločanju mukusa in bikarbonata, oslABLJENA peristaltika požiralnika, hiatalna hernija, preobčutljivost sluznice požiralnika na znižanje pH, prekomerno izločanje želodčne kisline, duodenogastrični refluks, povišan znotrajtrebušni pritisk, upočasnjeno praznjenje želodca in slabe oziroma nepravilne prehranjevalne navade.

## KLINIČNA SLIKA:

GERB povzroča različne simptome, ki jih po Montrealski klasifikaciji razdelimo na ezofagealne in ekstraefagealne sindrome.

Ezofagealne sindrome razdelimo v simptomatske sindrome (zgaga, regurgitacija, bolečina v epigastriju, nočna zgaga, nekardiogena prsna bolečina) in *sindrome s poškodbo sluznice požiralnika* (refluskni ezofagitis, strikture požiralnika zaradi refluxa, Barrettov požiralnik, rak požiralnika). Ekstraefagealne sindrome razdelimo v sindrome, kjer je *povezava z refluskom želodčne vsebine dokazana* (kronični kašelj, laringitis, astma, erozije zob) in sindrome, kjer je *povezava zelo verjetna* (faringitis, sinuzitis, idiopatska pljučna fibroza, kronično vnetje srednjega ušesa) (1,2).

## NOVOSTI PRI OBRAVNAVI GERB - LYONSKI KONSENZ:

V letu 2018 je bil objavljen Lyonski konsenz, ki prinaša novosti pri postavitvi diagnoze GERB. Usmerjena anamneza, klinični pregled, presejalni vprašalniki in odgovor na zdravljenje z zaviralci protonске črpalke (ZPČ) so pomemben del pri postavitvi diagnoze GERB, a so povezani z nizko občutljivostjo (do 70%) in specifičnostjo (do 67 %). Na izraženost GERB simptomov vpliva več dejavnikov, t.j. število refluksnih dogodkov, njihova proksimalna ekstenzija, kislost, ezofagealna hipersenzitivnost in kognitivna hipervigilanca. GERB ima tako večplastno etiopatogenezo, ki pred izbiro ustreznega zdravljenja (terapija z ZPČ, antirefluksna operacija, kognitivno vedenjska terapija) zahteva natančno opredelitev. Omenjena priporočila opredeljujejo vlogo diagnostičnih metod pri postavitvi diagnoze GERB (2).

Poleg jasnih indikacij za diagnostične preiskave kot so neuspešno zdravljenje simptomov z ZPČ, diagnostične dileme ali zdravljenje zapletov GERB, želimo s slednjimi objektivirati kisli refluks. Značilna simptoma GERB kot sta zgaga in regurgitacija se na zdravljenje z ZPČ odzoveta boljše kot ostali atipični simptomi, zato je postavitve točne diagnoze nujna. Regres simptomov ob zdravljenju z ZPČ ne potrjuje diagnoze GERB. Terapevtski poskus z ZPČ ima 71 odstotno občutljivost in 44 odstotno specifičnost pri postavitvi diagnoze GERB v primerjavi z pH metrijo in endoskopijo zgornjih prebavil. 69 odstotkov bolnikov z ezofagitisom, približno polovica bolnikov (49 odstotkov) z neerozivno refluksno boleznijo in dobra tretjina bolnikov (35 odstotkov) z normalnim izvidom pH metrije in gastroskopije ugodno odgovori na ZPČ. Pri bolnikih, kjer se GERB manifestira z nekardiogeno prsno bolečino, kroničnim kašljem ali ekstraefagealnimi simptomi, je učinek ZPČ slabši. Pomembna omejitev pri zdravljenju GERB z ZPČ je tudi modulacija simptomov zaradi ezofagealne hipersenzitivnosti. Nizka specifičnost in pomemben placebo učinek pri zdravljenju vodita do precenjene prevalenče GERB in prekomerne uporabe ZPČ (2).

Pomembno vlogo v diagnostičnem postopku ima ezofagogastroduodenoskopija (EGDS). Nanjo napotimo bolnike, pri katerih ni prišlo do izboljšanja simptomov po zdravljenju z ZPČ oziroma so tem pridruženi t.i. alarmantni znaki in bolnike, pri katerih diferencialno diagnostično sumimo na druge bolezni zgornjih prebavil. Normalen endoskopski izvid ne izključuje GERB. Refluksni ezofagitis stopnje C in D po Losangeleški klasifikaciji, Barrettov požiralnik in peptična striktura pri EGDS so patognomonične spremembe in potrdijo diagnozo GERB. Opisane najdbe so redke, refluksni ezofagitis najdemo le pri tretjini bolnikov, ki ZPČ še ni prejela ter pri manj kot 10 odstotkih bolnikov, ki je ZPČ prejela pred EGDS. Pri bolnikih, pri katerih smo endoskopsko potrdili refluksni ezofagitis stopnje B po Loasangeleški klasifikaciji in imajo moteče simptome GERB pred morebitno antirefluksno operacijo napotimo še na Ph metrijo požiralnika zaradi velike diskrepanče med posameznimi endoskopskimi izvidi. Barrettov požiralnik najdemo pri 5 do 15 odstotkih bolnikov z GERB, ki je tudi histološko verificiran le pri polovici teh bolnikov (2).

Dodatno Roma IV kriteriji svetujejo biopsijo sluznice požiralnika za izključitev eozinofilnega ezofagitisa. Biopsijski vzorci imajo tudi vlogo pri razlikovanju neerozivne refluksne bolezni (potrjene z pozitivnim izvidom Ph-metrije) od refluksne hipersenzitivnosti ali funkcionalne zgage (2).

Metoda izbire pri objektivizaciji števila refluksnih dogodkov in izpostavljenosti požiralnikove sluznice kislemu refluksu pri bolnikih z normalnim endoskopskim izvidom, atipičnimi simptomi in pred morebitno antirefluksno operacijo je impedačna pH-metrija. Na podlagi opisa bolnikovih težav in zabeleženih refluksnih dogodkov lahko sklepamo na vzročno povezanost.

Meritev lahko opravimo ob sočasnem jemanju ZPČ ali brez njih. Lyonski konsenz svetuje, da pri bolnikih brez dokazanega GERB, pri katerih ni značilnih endoskopskih sprememb ali so potencialni kandidati za antirefluksno operacijo meritev opravimo po predhodni ukinitvi ZPČ. Pri bolnikih z značilnimi endoskopskimi spremembami (t.j. refluksni ezofagitis stopnje C ali D, Barrettov požiralnik, peptična striktura) in pri bolnikih s predhodno pH metrijo dokazanim GERB pa meritev opravimo ob jemanju dvojnega odmerka ZPČ, s čimer opredelimo refraktarne simptome, nezadostno zavrtje izločanja želodčne kisline ali slabo bolnikovo complianco (2).

Interpretacija rezultatov je zahtevna. Izpostavljenost sluznice požiralnika kislemu refluksu (ang. acid exposure time) je v fizioloških razmerah manj kot 4 odstotke, če je prisotna v več kot 6 odstotkov gre za patološko stanje. Z pH impedanco lahko določimo tudi število refluksnih dogodkov v časovnem intervalu. Do 40 refluksnih epizod v 24 urah je še fiziološko stanje, za GERB je značilnih več kot 80 refluksnih epizod dnevno. Pomembna je tudi korelacija bolnikovih simptomov z zabeleženimi refluksnimi dogodki, ki se za slednjim pojavijo v časovnem intervalu dveh minut. V angleški literaturi imenovan "Symptom index" predstavlja delež simptomov, ki jih sproži refluks in za zgago znaša 50 odstotkov in več (2).

Glavno vlogo pri nastanku GERB ima ezofago-gastrični stik, ki je sestavljen iz kruralnega dela diafragme (ang. crural diaphragm, CD) in spodnjega požiralnikovega sfinktra (ang. lower oesophageal sphincter, LES). Njegov tonus se razlikuje v času, odvisen je tudi od dihanja in požiranja. Prehodne spontane relaksacije so fiziološke. Glede na anatomske odnose med diafragmalnim delom in spodnjim požiralnikom sfinktrom lahko ezofago-gastrični stik na podlagi meritev visoko resolucijske manometrije morfološko razdelimo v tri podtipe. Za tip 1 je značilno sopusadanje CD in LES, pri tipu 2 sta CD in LES v aksialni osi razmaknjena manj kot 3 cm, pri tipu 3 pa v enaki osi razmaknjena več kot 3 cm. Zadnji je povezan hujšimi oblikami GERB (2).

K nastanku GERB pripomore tudi oslABLJENA peristaltika požiralnika, katero lahko spremlja oslABLJEN ali zapoznel posttranzicijski kontrakcijski segment. Večji delež neuspešnih peristaltičnih valov vodi v peristaltično disfunkcijo, s tem pa v večjo izpostavljenost sluznice požiralnika kislemu refluksu ter posledično do bolj izražene refluksne simptomatike. S provokacijskimi testi (zaporedni požirki tekočine) lahko pri manometriji ocenimo primernost peristaltičnih kontrakcij (2).

#### ZAKLJUČEK:

GERB ima heterogeno klinično sliko in široko patogenetsko ozadje. Lyonski konsenz definira parametre, ki diagnozo GERB potrjujejo, upoštevajoč ezogagogastroduodenoskopijo, visoko resolucijsko manometrijo ter pH metrijo z impedanco. V primeru nejasnih izvidov, klinični sum na GERB potrdimo ali ovržemo z beleženjem bolnikovih simptomov ob zabeleženih refluksnih dogodkih ali patohistološkim pregledom sluznice požiralnika.

#### LITERATURA:

1. Košnik M, Štajer D, et al. Interna medicina. 5. izdaja, stran 523-29. Ljubljana 2018,
2. Gyawali CP, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. GUT 2018;67:1351-1362. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.

## ASTMA IN GERB

Katja Novak, dr. med., KO za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) se razvije, ko refluks želodčne vsebine v požiralnik povzroča poškodbe sluznice požiralnika in/ali simptome. Ocenjena prevalenca v svetu v vseh starostnih skupinah in pri obeh spolih je od 8-13%, v državah zahodnega dela sveta pa 20-30% (1). GERB se manifestira s klasičnima simptomoma zgage in regurgitacije, lahko pa z ekstraesofagealnimi simptomi, med katere sodijo laringitis, kronični kašelj, astma in erozije zobne sklenine (2). Diagnozo GERB lahko postavimo empirično s pozitivnim testom olajšanja simptomov z inhibitorji protonske črpalke 40mg/dan 8 tednov. Potrdimo jo z gastroskopsko dokazanimi poškodbami sluznice požiralnika: refluksni ezofagitis st. C ali D, Barrettov požiralnik ali peptična striktura. Standard za postavitev diagnoze GERB pri ekstraesofagealnih simptomih pa je 24h pHmetrija z impedanco, s katero izmerimo število refluksov v 24h (normalno < 40), okarakteriziramo refluks glede na pH (kisli, šibko kisli, nekisli) ter pridobimo podatek, kako visoko sega refluks v požiralniku (spodnja, srednja, zgornja tretjina). Iz zbranih podatkov izračunamo čas izpostavljenosti požiralnika želodčni kislini (*angl. acid exposure time* – AET, normalno < 4%) in analiziramo možno povezavo med bolnikovimi zabeleženimi simptomi in dogodki refluksa. Uporabljamo dva parametra: SI (*angl. symptom index*) je odstotek simptomov, ki sovpadajo z refluksom in SAP (*angl. symptom association probability*), ki je statistični verjetnostni izračun, da je dogodek simptoma povezan z dogodkom refluksa. Pozitivni rezultat je SI > 50% in SAP > 95%. (3)

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti, za katero je značilna preodzivnost dihalnih poti na dražljaje. Posledica so spazmi dihalnih poti, ki popustijo spontano ali z zdravili. Značilni simptomi in znaki astme so dispneja, kašelj, piskanje ali stiskanje v prsnem košu. Prevalenca v svetu je v porastu, v Sloveniji je pri odraslih ocenjena na 16% (4). GERB in astma sta pri bolnikih pogosto sočasno prisotna, kar kaže na možno patofiziološko povezavo obeh bolezni. Ocenjena prevalenca GERB pri bolnikih z astmo variira od 30% do 90% predvsem zaradi različnih diagnostičnih kriterijev za GERB (1). Analiza 28. epidemioloških študij objavljena l. 2007 je pokazala, da naj bi približno polovica bolnikov z astmo imela postavljeno diagnozo GERB; in sicer 46,54% bolnikov z analizo simptomov s pomočjo vprašalnikov ter 52,70% endoskopsko ali s 24h pHmetrijo (5).

### PATOFIZIOLOŠKA POVEZAVA

Gastroezofagealni refluks naj bi povzročal ekstraesofagealne manifestacije po dveh patofizioloških mehanizmih: direktno (t.i. teorija refluksa) in indirektno (t.i. teorija refleksa) (1,2). Teorija refluksa temelji na hipotezi, da mikroaspiracije refluksne vsebine iz želodca poleg stimulacije kašlja povzročijo direktne okvare v pljučih z mehansko obstrukcijo mikroaspirata v malih dihalnih poteh, reverzibilni kemični pnevmonitis oz bakterijsko pljučnico in pljučni vnetni odgovor z edemom, hipoksemijo in zmanjšano complianco pljuč. Teorija refleksa temelji na hipotezi, da refluks kisle želodčne vsebine v distalni požiralnik stimulira vagus in indirektno povzroči bronhokonstrikcijo (6). Vendar tudi astma lahko povzroči ali poslabša GERB. Bolniki s hiperinflacijo pljuč imajo ob kontrakcijah prepone povišan negativni pleuralni tlak in s tem večji gradient tlakov med prsno in trebušno votlino, kar poveča količino refluksata in lahko povzroči herniacijo želodca. Zdravila za zdravljenje astme (agonisti beta adrenergičnih receptorjev, teofilin, kortikosteroidi) naj bi zniževala tlak v spodnjem požiralnikovem sfinktru (LES, *angl. lower esophageal sphincter*), kar predstavlja oslabitev fiziološkega antirefluksnega mehanizma. (6) Patofiziološka povezava med GERB in astmo je tako vzročno vsaj delno obojestranska.

### ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

Na povezanost GERB z astmo posumimo pri bolnikih z ugotovljeno astmo v odrasli dobi, ki ni alergijska in na standardno zdravljenje slabo reagira. Značilno bolnikom nočni simptomi refluksa ali obilni obroki sprožijo poslabšanja astme. Bolniki so pogosteje prekomerno prehranjeni in imajo pridružene druge ekstraesofagealne simptome GERB, kot sta hripavosti in kronični kašelj. (7)



## OBRAVNAVA BOLNIKOV

Pri bolnikih z astmo in kliničnim sumom na GERB predpišemo empirični test s PPI 2x40mg/dan 8-12 tednov. (8) V nadaljevanju bolnike po neuspešnem zdravljenju s PPI ali za izključevanju zapletov GERB napotimo na gastroskopijo. Endoskopija zgornjih prebavil je sicer pri bolnikih brez klasičnih simptomov GERB slabo občutljiva (50%) in specifična (70%) (9). V kolikor je izvid negativen za GERB, je potrebna opredelitev s 24h pHmetrijo z impedanco. Za patološki kisel refluks ima preiskava 90% občutljivost pri bolnikih z GERB, pri bolnikih z astmo pa je občutljivost in specifičnost v raziskavah cca 70%. (6)

## ZDRAVLJENJE BOLNIKOV

Kot vsem bolnikom z GERB svetujemo upoštevanje ustreznega režima prehrane, pokončen položaj telesa pri hranjenju in še 2 uri po obroku, dvignjen zgornji del ležišča in ležanje na levem boku. Bolnike zdravimo z zdravili (PPI, antagonisti H<sub>2</sub> receptorjev, antacidi) in z antirefluksnimi posegi (kirurškimi, *endoskopskimi*).

Standardno zdravljenje bolnikov z ekstreazofagelnimi simptomi GERB je s PPI 2x40mg/dan 8-12 tednov, potem znižamo na najmanjši učinkovit odmerek. (8) PPI so najbolj učinkoviti pri klasičnih simptomih in/ali s preiskavami potrjeno GERB ter nočnih simptomih refluksa oz. posledični nočni astmi. Metaanaliza 11 študij zdravljenja s PPI ni potrdila bistvenega vpliva na pljučno funkcijo (FEV<sub>1</sub>), večinoma je bilo ugotovljeno izboljšanje simptomov glede na vprašalnike in minimalno izboljšanje PEF (10). Bolnikom s klasičnimi simptomi GERB kljub PPI, dodamo antagoniste H<sub>2</sub> receptorjev (ranitidin) in antacide.

Kandidati z astmo za operativno zdravljenje z antirefluksnimi posegi, pri katerih dosežemo izboljšanje GERB in vsaj delno astme, so bolniki z zmerno veliko hiatalno hernijo, s klasičnimi simptomi refluksa, uspešno zdravljeni s PPI ter bolniki z dokazanim refluksom in pozitivno povezavo simptomov z refluksom (SI in SAP) ob jemanju PPI (šibko kisli refluks). (11)

## ZAKLJUČEK

Za astmo kot ekstreazofagealni simptom GERB ni trdnih diagnostičnih kriterijev, opredelitev tako temelji na izključitvi drugih vzrokov. Obe bolezni sta lahko pri bolniku sočasno prisotni in nista nujno povezani. Vloga gastroenterologa je, da bolniku in napotnemu specialistu pojasni potencialni doprinos GERB k simptomom astme. Razloži namen diagnostičnih postopkov, s katerimi bi potrdili GERB ter možnosti, da bo antirefluksno zdravljenje zmanjšalo simptome astme.

## LITERATURA:

1. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;00:1–16.
2. Saritas Yuksel E, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly.* 2012 Mar 22;142:w13544.
3. Gyawali CP et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018 Jul; 67(7): 1351– 1362.
4. Škrjat S, Šuškovič Stanislav. Astma. V Košnik M, Štajer D, urednika. *Interna medicina 5.izd.* Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 403-13.
5. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007;56:1654-1664.
6. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Review Gastroenterol Hepatol* 2015 Jul;9(7):969-82.
7. Ates F, Vaezi MF. Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:415-431.
8. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar;108(3):308-28; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
9. Tefera L, Fein M, Ritter MP, et al. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? *Am Surg* 1997;63(10):933-6.
10. Chan WW, Chiou E, Obstein KL et al. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620–9.
11. Sidwa F, Moore AL, Alligood E, Fisichella PM. Surgical Treatment of Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg.* 2017 Oct;41(10):2566-2571. doi: 10.1007/s00268-017-4058-8.

## BRONHIKTAZIJE IN GERB

Irma Rozman Sinur, dr.med., spec.pnevm., Splošna bolnišnica Novo mesto

### UVOD

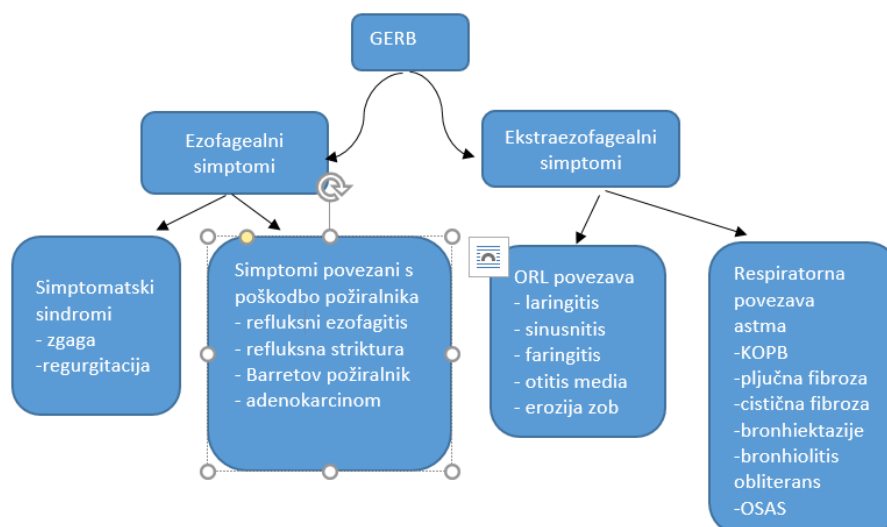
Bronhiektazije so kronična vnetna bolezen pljuč, za katere so značilne pridobljene trajne, razširitve velikih bronhov ali bronhiolov, ki se klinično kažejo s perzistentnim produktivnim kašljem in ponavljajočimi respiratornimi infekti. Patofiziologija nastanka bronhiektazij temelji na Colovi hipotezi »začaranega kroga« okužbe, vnetja in strukturnih sprememb dihalnih poti. Za začetek je dovolj enkratni dogodek kot je npr. aspiracija ali pljučnica. Ko enkrat pride do sprememb se le-te vržejo po začaranem krogu. Za bronhiektazije so značilna akutna poslabšanja, ki vodijo v pospešen upad pljučne funkcije in slabšo kvaliteto življenja. Bolniki z bronhiektazijami imajo pogoste komorbidnosti, ki so pogosto vzrok za izrazitejše simptome, akutna poslabšanja, hospitalizacije in večjo umrljivost. Bronhiektazije so ena izmed redkejših bolezni, katere prevalenco ocenjujejo na 68/100.000 prebivalcev v Nemčiji, medtem ko v Veliki Britaniji ocenjujejo, da je prevalenca 566/100.000 prebivalcev, pri čemer upoštevajo vse primere bronhiektazij razen bolnikov s cistično fibrozo. Prevalenca bolnikov s cistično fibrozo je 1-10/100.000 prebivalcev (1).

Gastro-ezofagealna refluksna bolezen (GERB) je pogosta, saj prizadane med 8-33% prebivalcev. Refluks je lahko kisel, šibko kisel ali šibko alkalen in je lahko tekoč, plinast ali mešan. Pomembnost GERBa je odvisna od pogostosti, trajanja, obsega epizod refluxa, kot tudi od volumna in sestave refluksne vsebine (5,6). GERB je bil omenjen kot možen vzrok za nastanek bronhiektazij v nekaj študijah, ki so raziskovale vzroke za nastanek bronhiektazij, čeprav se pogosteje omenja kot pomembna komorbidnost. Obe bolezni lahko vplivata druga na drugo in sta tako vzrok za pogostejša poslabšanja in težji potek bolezni (1,3).

### PATOFIZIOLOGIJA GERB

Gastroezofagealna refluksna bolezen je stanje, ki nastane zaradi zatekanja želodčne in/ali dvanajstnikove vsebine v požiralnik in je posledica neravnovesja med škodljivimi in varovalnimi dejavniki, ki delujejo na sluznico požiralnika. Spodnji požiralnikov sfinkter (SPS) ima osrednjo vlogo pri preprečevanju refluxa. Vzrok za pojav GERBa je lahko funkcionalen (povečano št. relaksacij SPS ali prisotnost hiatalne hernije), ali mehanski (zmanjšan tonus SPS, zakasnjeno praznjenje želodca ali povečan tlak v želodcu), ali povezan s kajenjem, uživanjem alkohola, začinjene hrane, debelostjo, položajem telesa, fiziološkimi spremembami pri respiratorni mehaniki in vplivom zdravil (5).

### Klinična slika GERB



Slika 1: Klinična slika GERB

### Diagnostika GERB

Pri večini bolnikov postavimo diagnozo na podlagi značilnih refluksnih simptomov, njihove povezave z določeno hrano, držo in stresom. Pri tipičnih simptomih se pogosto odločimo za empirično

zdravljenje z zaviralci protonске črpalke (ZPČ) za 7-14 dni. V primeru resolucije simptomov lahko sklepamo, da gre pri bolniku za GERB. V primeru, da empirično zdravljenje ni uspešno, ali ima bolnik atipične simptome, navaja alarmantne simptome (hujšanje, disfagija, odinofagija...) se odločimo za ezofagogastroduodenoskopijo. Pri bolnikih brez tipičnih simptomov ali kjer sumimo na asimptomatski refluks se lahko odločimo za 24h kapsulno ali katetrsko pH metrijo in intraluminalno impedanco ali manometrijo požiralnika (6).

#### DIAGNOSTIKA PLJUČNIH MIKROASPIRACIJ

Mikroaspiracije duodeno-gastrične vsebine v pljuča hipotetično vodijo v progresiven ojačan vnetni odgovor dihalnih poti, kar lahko dokažemo z različnimi metodami. S pH-metrijo in intraluminalno impedanco lahko potrdimo proksimalni refluks, kar pa nam ne pokaže obsega refluksa v hipofarinks in v dihalne poti. Kot primeren marker mikroaspiracije duodeno-gastrične vsebine predlagajo dokaz pepsina, žolčnih kislin v slini, sputumu, trahealnem aspiratu ali bronho-alveolarnem izpirku (BAI) (7,8). Pepsin so dokazali pri bolnikih po transplantaciji pljuč, ki so imeli tudi GERB potrjen s pH-metrijo +/- intraluminalno impedanco, ter v sputumu in kondenziranem izdihanem zraku bolnikov z bronhiektazijami, kar bi lahko predstavljalo zanesljiv biološki marker za oceno vpliva pljučnih mikroaspiracij na težo pljučne bolezni (9,10).

#### PREVALENCA GERB PRI BRONHIEKTAZIJAH

GERB je pogosta komorbidnost pri bronhiektazijah s prevalenco med 26% in 75% glede na različne študije. Vzrok za tako različne vrednosti so v uporabljenih različnih diagnostičnih orodjih od anamneze in vprašalnikov, do objektivnih meritev s pH metrijo, dokazom pepsina v sputumu ali analizo kondenzata izdihanega zraka (5).

#### PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI POGOSTEJŠEGA POJAVA GERB PRI BRONHIEKTAZIJAH

Refluks nastane zaradi odpovedi anatomskih ali fizioloških varovalnih mehanizmov antirefluksne bariere, do česar pride zaradi spremenjene respiratorne mehanike pri kašlju, izkašljevanju, hiperinflaciji, učinek beta 2 agonistov, kar doprinese k nastanku hiatalne hernije ali zmanjšanemu tonusu spodnjega požiralnikovega sfinktra (2).

#### POVEZAVA MED GERB IN TEŽJO OBLIKO BRONHIEKTAZIJ

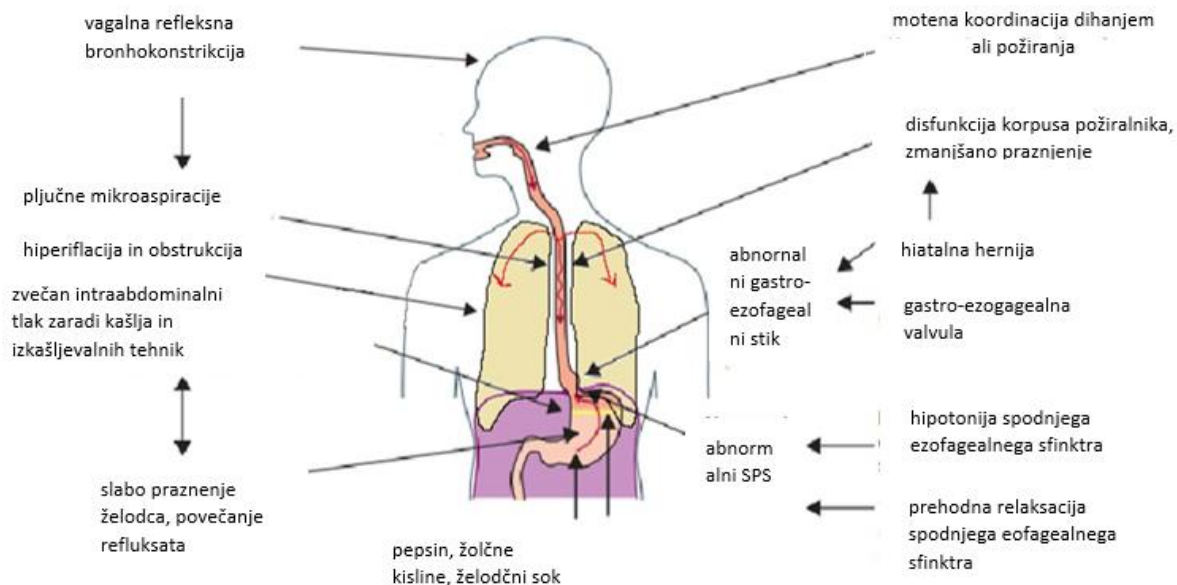
Povezava med GERB in težjo obliko bronhiektazij opisujejo v večjem številu prospektivnih kohortnih študij, ki se kaže s pogostejšimi simptomi, akutnimi poslabšanji, hospitalizacijami, obsežnejšimi radiološkimi spremembami, kolonizacijami, slabšo kvaliteto življenja in pljučno funkcijo, ter večjo umrljivostjo.

Poznana sta dva možna mehanizma kako GERB vpliva na razvoj težje oblike bronhiektazij in sicer bronhokonstrikcija z aktivacijo vagusa in pljučna mikroaspiracija.

Traheobronhialno vejevje in požiralnik imajo skupno avtonomno inervacijo. Prisotnost kisline v spodnjem delu požiralnika aktivira vagusov refleksni lok, ki stimulira iritacijo dihalnih poti in sproži bronhokonstrikcijo (11).

Med mikroaspiracijo duodeno-gastrična vsebina doseže proksimalni del požiralnika, vstopi v hipofarinks in neposredno sproži laringealni in trahealni odziv, ki se kaže s kašljem, piskanjem ali občutkom dispneje, kar lahko doseže tudi pljuča, kjer sproži vnetni odziv, ki je pretiran in naj bi imel pomembno vlogo pri progresu bronhiektazij (5).

Druga možna razlaga za aspiracijo je disfunkcija požiranja pri bronhiektazijah. Potrebna je natančna koordinacija med požiranjem in dihanjem. Refleks požiranja je primerjalno z zdravimi kontrolami lahko pri bolnikih z bronhiektazijami okvarjen, kar zveča tveganje aspiracijo in lahko vodi v eksacerbacijo (5).



Slika 2: Patofiziološki mehanizmi nastanka GERB pri bronhiektazijah (2)

#### PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI POGOSTEJŠEGA POJAVA GERB PRI BRONHIEKTAZIJAH

Nastanek večjega abdomino – torakalnega tlačnega gradienta pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi lahko vodi v reflux in mikroaspiracije. Hiperinflacija pljuč je razlog za nizko položeno prepono in njeno disfunkcijo, ki zmanjša podporo membranske prepone pri tonusu spodnjega požiralnikovega sfinktra (SPS), temveč vodi tudi v spremenjen kot požiralnika, kar olajša reflux. Pri pljučnih boleznih je intratorakalni tlak negativen glede na abdominalni tlak in variira z dihanjem. Če predhodno slabšo kompetenco SPS lahko še poslabšajo dejavniki, ki povzročijo večji transdiafragmalni tlačni gradient, kot je npr. porast negativnega intratorakalnega tlaka med vdihom in napadom kašlja (12,13).

#### ZDRAVILA, KI IMAJO VPLIV NA GERB IN JIH UPORABLJAMO PRI ZDRAVLJENJU BRONHIEKTAZIJ

Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju pljučnih bolezni, kot so beta agonisti, antiholinergiki in kortikosteroidi lahko vplivajo na delovanje požiralnika z znižanjem tonusa SPS ali motilitete požiralnika in tako poslabšujejo reflux. Posturalna drenaža z glavo navzdol lahko poslabša GERB. Azitromicin, ki se uporablja pri zdravljenju bronhiektazij kot imunomodulatorno zdravilo z namenom zmanjšanja št. eksacerbacij, deluje tudi kot agonist motilina in na ta način deluje kot prokinetik, ter tako zmanjša reflux (14).

#### HIATALNA HERNIJA

Hiatalna hernija nastane, ko del želodca sega v prsno volino skozi požiralnikov hiatus v preponi. Ugotovili so, da je pri bolnikih z bronhiektazijami hiatalna hernija pogostejša – 33%. Bolniki z bronhiektazijami, ki imajo hiatalno hernijo imajo pogosteje GERB, hujšo obliko bronhiektazij, slabšo pljučno funkcijo in obsežnejše rentgenske spremembe (12).

#### KOLONIZACIJA BRONHIEKTAZIJ Z MIKROORGANIZMI

Zgornja prebavila predstavljajo potencialni rezervoar mikroorganizmov, zato obstaja možnost prenosa mikroorganizmov med prebavili in dihali. Kronična kolonizacija s *Pseudomonas aeruginosa* predstavlja neodvisen napovednik umrljivosti in upada pljučne funkcije. Večje breme refluxa naj bi predisponiralo bolnike k okužbi s *P. aeruginosa* in slabšo pljučno funkcijo. Študije so pokazale, da žolč poveča nastajanje biofilma, kar vodi v prehod iz akutne v perzistentno okužbo s *P. aeruginosa*. Enako velja tudi za druge bakterije kot sta *Burkholderia cefacia* in *Staphylococcus aureus*, kar bi lahko predstavljalo, da reflux žolča ob GERB predstavlja dejavnik tveganja gostitelja za kronično okužbo dihal (15).

## ZDRAVLJENJE

Bronhiektazije in GERB zdravimo v skladu z veljavnimi smernicami za zdravljenje obeh bolezni. Pri bolnikih, ki imajo obe bolezni se je potrebno pri tehnikah za čiščenje dihalnih poti izogibati posturalne drenaže z glavo navzdol zaradi poslabšanja GERBa. Izvajanje tehnik za čiščenje dihalnih poti naj bolniki izvajajo pred obroki ali vsaj 1 uro po obroku.

## ZAKLJUČEK

GERB je pomembna komorbidnost pri bolnikih z bronhiektazijami, ki ima lahko različno klinično sliko. Potrebno je pomisliti na možnost GERBa tudi pri bolnikih, ki nimajo simptomov GERBa, zaradi možnosti asimptomatskega refluksa, predvsem če gre za bolnike s težjo obliko bronhiektazij. Pri bolnikih z bronhiektazijami je prisotnost GERBa povezana s hujšo obliko bronhiektazij, pogostejšimi eksacerbacijami in večjo umrljivostjo. Dokaz GERB ima zato lahko pomemben terapevtski in prognostični vpliv.

## LITERATURA:

1. Hill AT, et al: British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults, *Thorax* 2019;74(Suppl 1): pp. 1–69.
2. McDonnell M. J.: Effects of gastro-oesophageal reflux and pulmonary micro-aspiration in bronchiectasis; ERS Congress 2018
3. ERS Monograph: Bronchiectasis; 2018
4. Zhi-Wei Hu, et al: Gastroesophageal reflux in Bronchiectasis and the effect of anti – reflux Treatment, *BMC Pulmonary Medicine* 2013, pp. 13- 34
5. McDonnell, M.J. et al.: A qualitative synthesis of gastro-oesophageal reflux in bronchiectasis: Current understanding and future risk, *Respiratory medicine*, 2018-08-01, Volume 141: 132-143
6. C. Prakash G. Et al: Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus, *Gut*. 2018 Jul; 67(7): pp.1351–1362
7. Timms C.J., Yates D.H., and Thomas P.S.: Diagnosis GORD in respiratory medicine. *Front.. Pharmacol.* 2011; 2:pp.40
8. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., and Wilson J.W.: Gastro-oesophageal reflux in noncystic fibrosis bronchiectasis. *Pulmonary medicine* 2011 undefined: pp.395020
9. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., Roberts S. J., Bamford T., Mu F.T., et al: Exhaled breath condensate pepsin: : potential noninvasive test for gastroesophageal reflux in COPD and bronchiectasis. *Respir. Care* 2015 Feb; 60: pp. 244-250
10. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., Roberts S. J., Bamford T., Ellis S.J., et al: Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in COPD and bronchiectasis. *Respirology* 2014 Feb; 19: pp. 211-217
11. Schan C.A., Harding J.M., Bradley L.A., and Richter J.E.: Gastroesophageal reflux – induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 1994 Sep; 106: pp. 731-737
12. McDonnell M. J., Ahmed M., Das J., Ward C., Moko M., Breen D.P., et al: Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology* 2015; 20: pp. 749-757
13. Brownlee I.A., Aseeri A., Ward C., and Person J.P.: From gastric aspiration to airway inflamm. *Monaldi archives for chest disease. Universa di Napoli, Secondo ateneo* 2010 Jun; 73:pp.54-63ation.
14. Rohof W.O., Bennink R.J. De Ruig A.A., et al: Effect of azitromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut* 2012 Dec; 61:pp.1670-1677.
15. Reen F.J., Woods D.F., Mooji M.J., Adams C., and Ogara F.: Respiratory pathogens adopt a chronic lifestyle in response to bile. *PLoS One*. 2012;7(9):e45978. doi: 10.1371/journal.pone.0045978.

## **INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI IN GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN**

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

Idiopatska pljučna fibroza (IPF), kot najpogostejša med idiopatskimi intersticijskimi pljučnicami in znotraj skupine intersticijskih pljučnih bolezni z najslabšo prognozo, je entiteta, ki se je prvič omenjala v možni vzročni povezavi z gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB) pred več kot 40 leti (1). Vse od takrat se GERB omenja kot ena najpogostejših komorbidnosti pri IPF. Glede na pogostnost pojavljanja GERB pri bolnikih z IPF se je uveljavila hipoteza, da bi lahko z GERB povezane ponavljajoče se mikroaspiracije kisle želodčne vsebine igrale pomembno vlogo v patogenezi in napredovanju IPF. Trenutno veljavne smernice za zdravljenje IPF pogojno priporočajo predpis inhibitorjev protonске črpalke (2).

V zadnjih letih je več študij dokazovalo koristnost medikamentozne in kirurške terapije GERB pri bolnikih z IPF. Zmanjšanje rizika mikroaspiracij pri bolnikih z IPF in GERB lahko dosežemo:

1) s splošnimi ukrepi: spanje s privzdignjenim vzglavjem, manjši in pogostejši obroki, hoja po jedi, zadnji obrok 2 uri pred spanjem, hrana z malo maščobami. Odsvetujemo kajenje in uživanje hranil, ki sprožijo refluks (čokolada, limona, paradižnik, kava in alkohol), odsvetujemo sklanjanje ali delo v sklonjenem položaju.

2) z zdravljenjem z zdravili, ki zmanjšajo refluks (prokinetiki), nevtralizirajo kislino (antacidi) ali pa preprečujejo izločanje želodčne kisline (blokatorji H<sub>2</sub> receptorjev, zaviralci protonске črpalke)

3) s protirefluksno operacijo: fundoplikacijo.

IPF je znana kot bolezen s številnimi komorbidnostmi: pljučna hipertenzija, emfizem, pljučni rak, koronarna bolezen, diastolna disfunkcija, motnje dihanja v spanju in GERB. Nekatere od komorbidnosti so posledica IPF (kot npr. pljučna hipertenzija), druge lahko povežemo s skupnimi rizičnimi dejavniki (kajenje za IPF in pljučni rak). GERB se omenja kot možen vzrok za IPF, še posebej akutno eksacerbacijo.

GERB štejemo med nerespiratorne komorbidnosti pri IPF. Prevalenca GERB se pri bolnikih z IPF po podatkih v različnih študijah giblje med 0 in 94% (podatek temelji na 24-urni ph-metriji). O incidenci GERB pri bolnikih z IPF je zelo malo podatkov (od 11.5% pri nehospitaliziranih bolnikih do 71.4% pri hospitaliziranih).

Presentljivo je Kreuter s sodelavci (3) ugotovil pozitiven učinek GERB na preživetje bolnikov z IPF. Ta ugotovitev je skladna s podatki Leeja in sodelavcev (4) o daljši mediani preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi GERB. Domneva se, da je bila lahko simptomatika s strani GERB vzrok za zgodnejšo diagnozo IPF. Ni jasna vloga predpisane antacidne terapije, v glavnem inhibitorjev protonске črpalke, na potek IPF. V posameznih poročilih ugotavljajo, da je pri bolnikih z IPF, ki so zdravljeni zaradi GERB (5), upad FVC manjši in imajo manjše število akutnih eksacerbacij IPF. Akutna eksacerbacija IPF je za bolnike izjemno neugoden dogodek, ki ima skoraj 50% smrtnost. Pojavljajo se domneve, da je manjše število akutnih eksacerbacij posledica manjše kislosti mikroaspiracij.

Raghu s sodelavci (6) je v lanskem letu objavil študijo v kateri so kot hipotezo postavili vprašanje vpliva GERB na progres IPF. Ugotoviti so želeli vpliv kirurškega zdravljenja GERB na potek IPF. Ugotovili so, da je laparoskopska kirurška terapija GERB pri bolnikih z IPF varen poseg, ki ga bolniki dobro prenesejo. V primerjavi s kontrolno skupino ni bilo več akutnih eksacerbacij IPF. Ni pa bila dokazana upočasnitev upada FVC.

### **ZAKLJUČEK**

IPF je kompleksna bolezen s slabo prognozo in glede na starost bolnikov z velikim številom spremljajočih bolezni. Problem predstavlja njen nepredvidljiv potek, visoka umrljivost (mediana preživetja med 2 in 3 leta) in slaba kvaliteta življenja v času napredovanja bolezni

Tako patogenetska kot prognostična vloga GERB pri bolnikih z IPF ostajata predmet preučevanja. Potrebno bo še več prospektivnih študij glede vpliva različnih načinov zdravljenja GERB na potek IPF. Potrebujemo tudi več podatkov o vplivu zdravljenja GERB na simptomatiko in posredno kvaliteto življenja bolnikov z IPF ter njihovo preživetje.

*LITERATURA:*

1. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest* 1976; 69: 512–515.
2. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3–e19.
3. Michael Kreuter et al: Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0151425 March 29, 2016.
4. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(12):1390–1394.
5. Raghu G; Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Increased Survival with “Gastroesophageal Reflux Therapy” Fact or Fallacy? *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 184* 2011 Editorial
6. Raghu G et al: Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Sep;6(9):707-714.

# KAŠELJ IN GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN – ALI ZDRAVLJENJE Z ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE POMAGA?

Jurij Hanžel, dr. med., KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana

## UVOD

Kašelj je po nekaterih ocenah najpogostejši simptom, zaradi katerega pacienti obiščejo družinskega zdravnika (1). Odkar velja prepričanje, da je gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) tretji najpogostejši vzrok kroničnega kašlja, se s tem simptomom pogosto ukvarjamo tudi gastroenterologi (2). Zgaga in regurgitacija, glavna simptoma GERB, imata mnogo ožjo diferencialno diagnozo od kroničnega kašlja, njuna povezava z gastroezofagealnim refluksom je zato močnejša, zdravljenje z zaviralci protonske črpalke (ZPČ) pa učinkovitejše. Dokazovanje vzročne povezanosti pri ekstrapozofagealnih simptomih GERB je težavno, pogosto gre le za istočasno pojavljanje dveh pogostih simptomov, kroničnega kašlja in gastroezofagealnega refluksa, pri istem pacientu brez vzročne povezave. Kašelj pri GERB ni posledica refluksa v proksimalni požiralnik ali celo hipofarinks, zadostuje že refluks v distalni požiralnik, kjer vsebina vzdraži receptorje in sproži refleks kašlja. Kašelj lahko sprožita tako kisli kot nekisli refluks. V prispevku predstavljam diagnostični pristop in zdravljenje pri sumu na kronični kašelj zaradi GERB.

## DOKAZOVANJE VZROČNE POVEZANOSTI KAŠLJA IN GERB

Preiskava, ki bi nedvoumno dokazala vzročno povezanost med ekstrapozofagealnim simptomom in GERB, ne obstaja. Razpoložljive preiskave imajo nepopolno občutljivost in specifičnost ter omejeno napovedno vrednost za odziv na zdravljenje z ZPČ.

Pogosta začetna preiskava pri pacientih s sumom na ekstrapozofagealno simptomatiko GERB je ezofagogastroduodenoskopija. Ezofagitis visoke stopnje (C in D po losangeleški klasifikaciji) sicer potrjuje diagnozo GERB (3), vendar ga v klinični praksi pri pacientih s prevladujočo ekstrapozofagealno simptomatiko le redko ugotovimo. Pri teh pacientih ezofagitis katere koli stopnje ugotovimo v 20 %, v enakem odstotku ga ugotovimo tudi pri povsem asimptomatskih preiskovancih (4). Nezanosljive in nespecifične so tudi diagnostične najdbe pri laringoskopiji. V raziskavi povsem asimptomatskih preiskovancev so vsaj eno odstopanje, ki ga otorinolaringologi tolmačijo kot znak patološkega gastroezofagealnega refluksa (pordelost in edem aritenoidnih hrustancev, edem glasilk, zničasta sluznica zadajšnje strani žrela), odkrili pri 86 % preiskovancev (5).

pH-metrija z impedanco predstavlja zlati standard za oceno gastroezofagealnega refluksa, saj zazna refluks ne glede na pH in oceni tudi višino, do katere seže refluks. Pri tej preiskavi za interpretacijo povezanosti med epizodami refluksa in simptomi izračunamo dve vrednosti: simptomski indeks (angleško *symptom index, SI*) in verjetnost povezanosti simptoma z refluksom (angleško *symptom association probability, SAP*). Simptomski indeks je količnik med številom zabeleženih dogodkov s simptomi, ki so bili časovno povezani z refluksom, in celotnim številom dogodkov s simptomi. Pri pacientih s pogostimi refluksnimi dogodki je simptomski indeks lahko lažno pozitiven – zaradi velikega števila refluksnih dogodkov lahko tudi naključen sovpad simptoma z eno od pogostih refluksnih epizod privede do visoke vrednosti indeksa. Verjetnost povezave simptoma z refluksom nima te metodološke pomanjkljivosti – za izračun izdelamo kontingenčno tabelo s štirimi polji: 1) prisoten simptom, prisoten refluks; 2) odsoten simptom, prisoten refluks; 3) prisoten simptom, odsoten refluks in 4) odsoten simptom, odsoten refluks. S Fisherjevim natančnim testom nato izračunamo verjetnost, da je opazovana povezanost posledica naključja.

Raziskave, v katerih so pH-metriji z impedanco dodali še snemanje zvoka za natančno zaznavanje kašlja, so imele zanimive rezultate. Pri 48 % pacientov je bil kašelj povezan z refluksom ( $SAP > 95\%$ ) – pri tretjini izmed njih samo s kislim, pri tretjini samo z nekislim, pri tretjini pa z obema vrstama refluksa (6). Pri pacientih s povezavo med refluksom in kašljem je v tretjini primerov kašelj sledil refluksu, v tretjini primerov je refluksu sledil kašelj, v tretjini primerov pa sta se kašelj in refluks časovno prepletala. Te ugotovitve še dodatno otežujejo interpretacijo vzročnosti ter razločevanje vzroka in posledice. Gastroskopsko so reflukсни ezofagitis ugotovili pri 21 % pacientov. Ezofagitis pri pacientih s povezavo med refluksom in kašljem ni bil nič pogostejši kot pri pacientih brez te povezave, kar vnovič potrjuje omejitve ezofagogastroduodenoskopije glede terapevtskih odločitev pri pacientih z ekstrapozofagealno simptomatiko GERB. Kljub primerljivi izpostavljenosti požiralnika kislini pri obeh skupinah pacientov so imeli tisti z povezavo med refluksom in kašljem



bolj občutljiv refleks kašlja (izmerjen z vdihovanjem različnih koncentracij citronske kisline), kar govori v prid pomenu centralnih mehanizmov. V podobni raziskavi so ugotovili, da je refluks sicer pomemben sprožilec začetka kašlja, vendar pa govor in kašelj sam po sebi spodbujata nadaljnje kašljanje tudi v odsotnosti novih refluksnih dogodkov (7).

#### UČINKOVITOST ZPČ PRI KRONIČNEM KAŠLJU

ZPČ so nesporno učinkoviti pri zdravljenju refluksnega ezofagitisa in zgage, njihova vloga pri ekstraefagealnih simptomih pa je slabše podprta z dokazi. Raziskave, ki podpirajo uporabo ZPČ pri kroničnem kašlju niso bile kontrolirane s placebom. V metaanalizi s placebom kontroliranih raziskav ZPČ niso bili učinkoviti niti pri odpravi kašlja niti pri izboljšanju simptomov po 2–3 mesecih zdravljenja (1). Pri interpretaciji rezultatov te metaanalizi moramo previdno ovrednotiti izhodiščne raziskave. Diagnostična obravnava pred vključitvijo se je namreč pomembno razlikovala med raziskavami. Diagnoza GERB je bila pri veliki večini sicer postavljena s pH-metrijo, medtem ko diagnoza astme ni bila vedno dovolj strogo izključena. Raziskave so se razlikovale tudi v shemi odmerjanja ZPČ – trajanje zdravljenja je bilo sicer razmeroma enotno, 2–3 mesece, vse raziskave pa niso uporabile dvakrat dnevnega odmerjanja. V vseh raziskavah je izid temeljil na pacientovi oceni simptomov, kar ni nujno ustrezno, saj so med pacientovim beleženjem kašlja in objektivnim snemanjem pomembna razhajanja (8).

Kasnejši sistematični pregled literature je pokazal, da je ključna skrbna izbira pacientov. V njem so ločeno analizirali izide glede na izvid pH-metrije. Pri pacientih z nenormalnim izvidom pH-metrije so dokazali korist z izboljšanjem simptomov v primerjavi s placebom pri 12,5–35,8 %, medtem ko je bila korist pri pacientih z normalnim izvidom pH-metrije minimalna (0–8,6 %) (9). V primerjavi z izidi zdravljenja pri refluksnem ezofagitisu in zgagi je odstotek izboljšanja precej nižji, kar bi lahko bil razlog za negativne rezultate v posameznih raziskavah, ki zaradi majhnosti vzorca niso imele zadostne statistične moči. Dodatna metodološka ovira je tudi razmeroma visok odstotek učinka placeba (10).

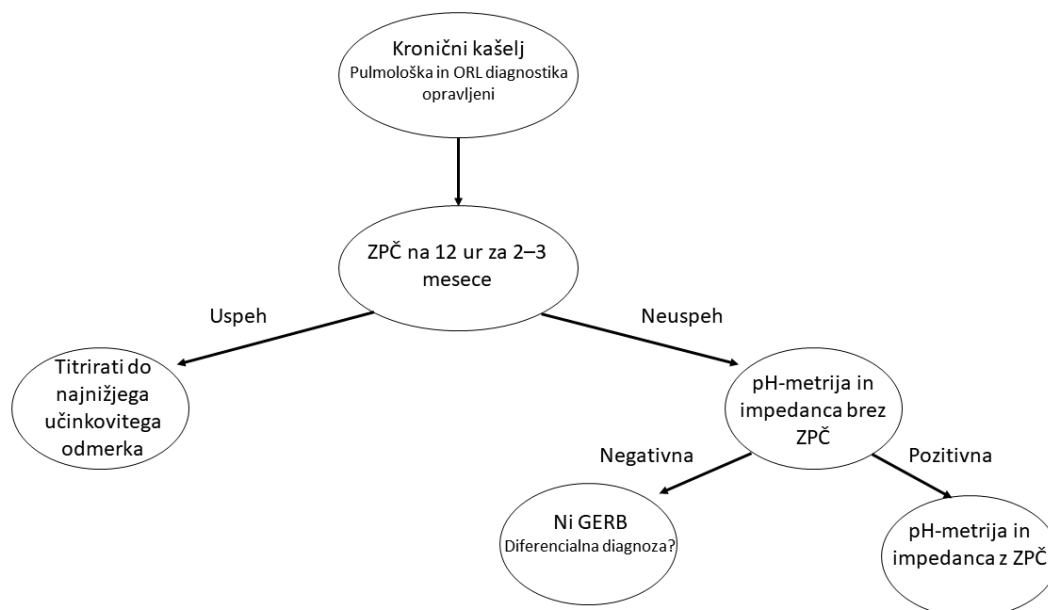
Rezultati nekontroliranih raziskav nakazujejo možno učinkovitost baklofena in gabapentina bodisi samostojno bodisi kot dodatek ZPČ (11).

#### PRAGMATIČNI PRISTOP PRI SUMU NA KAŠELJ PRI GERB

Iz zapisanega je razvidno, da je obravnava kroničnega kašlja težavna, razlikovanje med vzročno povezanostjo ter naključnim soobstojem GERB in kašlja pa nemogoče. Za reševanje vsakdanjih kliničnih dilem predlagam naslednji algoritem (slika 1) (2,12). Glavni poudarek algoritma je, da ezofagogastroduodenoskopija pred terapevtskim poskusom ni potrebna (seveda pod pogojem, da zanjo ni druge prepričljive indikacije), saj na nadaljnje ukrepanje ne bo imela vpliva. Pomembno je tudi dokumentirati namen in predvideno trajanje zdravljenja z ZPČ v izogib izroditvi terapevtskega poskusa v kronično zdravljenje brez jasne indikacije.

#### ZAKLJUČEK

Kronični kašelj je simptom s široko diferencialno diagnozo. Neuspešen terapevtski poskus z ZPČ in normalen izvid pH-metrije z impedanco brez sočasnega ZPČ z veliko mero gotovosti izključita GERB kot vzrok kroničnega kašlja. Naslovno vprašanje ima torej kratek odgovor: »Da, če je povezan s kislim gastroezofagealnim refluksom,« in pragmatičen odgovor: »Vredno je poskusiti za tri mesece.«



**Slika 1:** Algoritem obravnavo pri sumu na kronični kašelj zaradi gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Razlaga kratic: ZPČ – zaviralec protonske črpalke.

#### LITERATURA:

1. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1: CD004823.
2. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1018–29.
3. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, in sod. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018;67:1351–62.
4. Zerbib F. The prevalence of oesophagitis in “silent” gastro-oesophageal reflux disease: Higher than expected? *Dig Liver Dis* 2015;47:12–13.
5. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The Prevalence of Hypopharynx Findings Associated with Gastroesophageal Reflux in Normal Volunteers. *J Voice* 2002;16:564–79.
6. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, in sod. Acoustic Cough—Reflux Associations in Chronic Cough: Potential Triggers and Mechanisms. *Gastroenterology* 2010;139:754–62.
7. Francis DO, Slaughter JC, Ates F, Higginbotham T, Stevens KL, Garrett CG, in sod. Airway Hypersensitivity, Reflux, and Phonation Contribute to Chronic Cough. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:378–84.
8. Kavitt RT, Higginbotham T, Slaughter JC, Patel D, Yuksel ES, Lominadze Z, in sod. Symptom Reports Are Not Reliable During Ambulatory Reflux Monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1826–32.
9. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of Chronic Cough to Acid-Suppressive Therapy in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Chest* 2013;143:605–12.
10. Faruqi S, Molyneux ID, Fathi H, Wright C, Thompson R, Morice AH. Chronic cough and esomeprazole: A double-blind placebo-controlled parallel study: Reflux and cough. *Respirology* 2011;16:1150–6.
11. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, in sod. Treatment of Unexplained Chronic Cough. *Chest* 2016;149:27–44.
12. Zerbib F, Dulery C. Facts and Fantasies on Extraesophageal Reflux: A Gastroenterologist's Perspective. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:769–76.

## **GERB IN MOTNJE DIHANJA MED SPANJEM**

*Kristina Ziherl, dr.med, Laboratorij za motnje dihanja v spanju, UKPA Golnik  
Marjana Turk Jerovšek, dr.med., KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana*

### **UVOD**

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) se poleg klasičnih simptomov kot sta zgaga in regurgitacija pogosto manifestira posredno s t.i. ekstraesofagealnimi simptomi in znaki. Respiratorni simptomi, nekardialna prsna bolečina in posteriorni laringitis so najpogostejši. Med respiratornimi zapleti GERB poleg kroničnega kašlja, bronhialne astme in kroničnega bronhitisa, pomembno entiteto predstavljajo motnje dihanja v spanju, zlasti obstruktivna spalna apneja (OSA). OSA pa lahko tudi sama poslabšuje GERB. V tem prispevku bomo orisali povezave med obema boleznima.

### **EPIDEMIOLOGIJA**

Tako GERB kot OSA sta zelo prevalentni bolezni v splošni populaciji. Prevalenca GERB-a znaša med 8 – 40 %, klinično pomembno OSA pa ima 14% moških in 5% žensk. GERB je pogostejši pri bolnikih z OSA kot v splošni populaciji; prevalenca znaša 25-39%. Raziskave niso pokazale, da bi teža OSA vplivala na prevalenco GERB, so pa pokazale, da imajo ženske z OSA nekoliko višje tveganje za nočne simptome GERB kot moški.

### **DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NOČNI REFLUKS IN OSA**

Najpogosteje opredeljeni dejavniki tveganja za nočni refluks so prekomerna telesna teža, kajenje, uživanje gaziranih pijač in alkohola ter uporaba benzodiazepinov. Dejavniki tveganja za OSA pa so prekomerna telesna teža, moški spol in pri ženskah postmenopavzalno obdobje, višja starost, anatomske posebnosti žrela in obraza. Alkohol poslabšuje OSA. Tako si GERB in OSA delita dejavnike tveganja zaradi česar je opredelitev vzročne povezava med obema entitetama težavna. Kljub vsemu zadnje raziskave kažejo, da je GERB neodvisni dejavnik tveganja za razvoj OSA.

### **GERB IN MOTNJE DIHANJA MED SPANJEM – ANATOMIJA IN PATOFIZIOLOGIJA**

Požiralnik je začetni del prebavne cevi in ga funkcionalno razdelimo na zgornji sfinkter, telo in spodnji sfinkter. Osrednja naloga požiralnika je prenos hrane iz ust do želodca, ki ga omogoča časovno usklajeno krčenje mišic telesa požiralnika in odpiranje sfinktrov. Zgornji požiralnikov sfinkter omogoča začetek požiranja in hkrati preprečuje aspiracijo in požiranje zraka. Tako sluznica zgornjega sfinktra požiralnika kot sluznica poklopca vsebujeta posebne receptorje, ki sodelujejo pri preprečevanju aspiracije preko aktivacije refleksnih mehanizmov požiranja, kašljanja, konstrikcije dihalnih poti in apneje. Ti refleksi se aktivirajo tudi pri refluksu želodčne vsebine. Spodnji požiralnikov sfinkter preprečuje refluks želodčne vsebine in hkrati omogoča pasajo bolusa hrane v želodec, ko je relaksiran.

Motorični odgovor požiralnika na refluks je peristaltika. V 90 % gre za t.i. primarno peristaltiko, ki antirefluksno deluje preko aktivacije refleksa požiranja. Sekundarna peristaltika je redkejši fenomen, aktivira se lokalno pri distenziji požiralnika in je zlasti pomembna med spanjem, ko je refleks požiranja oslabil. Poleg motoričnega odgovora je pomemben tudi t.i. kemični odgovor na refluks. Povečana tvorba sline in bikarbonata omogočata nevtralizacijo kisle želodčne vsebine.

Fiziološki antirefluksni mehanizmi so med spanjem oslavljeni. Zmanjša se aktivnost peristaltike in žlez slinavk, tonus zgornjega in spodnjega sfinktra požiralnika je nižji, upočasnjeno je praznjenje želodca. Zavestno zaznavanje zgage med spanjem je praktično odsotno, zato do prebujanja ob refleksnih epizodah pride le občasno. Poleg omenjenih dejavnikov k povečanemu tveganju za refluks želodčne vsebine prispeva tudi ležeč položaj.

Bolniki z GERB, ki imajo refleksne epizode primarno ponoči, imajo navadno hujše simptome, zapleti GERB so pogostejši in bolj izraženi. Vzrok je podaljšana izpostavljenosti sluznice požiralnika želodčni vsebini zaradi oslavljenih fizioloških antirefluksnih mehanizmov med spanjem.

Nedavne raziskave so pokazale, da imajo bolniki z nočnimi refleksnimi epizodami višjo incidenco ezofagitisa v primerjavi s tistimi, ki imajo refleksne epizode čez dan. Dokazan je tudi pomemben vpliv nočnega refleksa na kvaliteto spanja in posledično slabšo dnevno produktivnost. Pri bolnikih z nočnimi epizodami GERB so motnje spanja, ki obsegajo nespečnost, smrčanje in motnje dihanja med spanjem, vsaj dvakrat pogostejše kot pri bolnikih, ki imajo refleksne epizode čez dan. Povezavo med

GERB in motnjami spanja so nekatere študije potrdile neodvisno od pridruženih dejavnikov tveganja za motnje spanja. Patofiziološki mehanizmi, ki pri bolnikih z GERB vodijo do motenj spanja, niso povsem jasni. Opisana je možnost z refluksom povezanih mikroaspiracij in posledične eksudativne sluznične reakcije, ki vodi v bronhoobstrukcijo ali aktivacija vagusa ob kislem refluksu s posledično bronhokonstrikcijo. V obeh primerih pride do mikroprebujanj in posledično slabše kvalitete spanja. Ekstrazofagealna manifestacija GERB z vnetjem žrela pa se omenja kot možen dejavnik tveganja za OSA.

OSA je bolezen zgornje dihalne poti, kjer prihaja med spanjem do intermitentnih zoženj žrela na nivoju mehkega neba in jezika. Do zoženja žrela pride med spanjem pri vseh nas zaradi znižanja tonusa mišic žrela; globji kot je spanec večje je zoženje. V kolikor je žrela že v budnosti ožje (ob prekomerni telesni teži se kopiči maščevje tudi v strukturah žrela in ust, anatomske nepravilnosti žrela) ali smo nagnjeni k večji zožitvi (genetska predispozicija, moški in postmenopavzalne ženske zaradi vpliva spolnih hormonov), je to zoženje lahko pomembno in vodi v znižan (hiponeje) ali odsoten (apneje) pretok zraka v pljuča. Ob tem prihaja do aktivacije simpatikotonusa, relativne hipoksemije, in t.i. mikroprebujanj (angl. arousals). Slednji so nujni, da tonus mišičja žrela ponovno naraste in da se zgornja dihalna pot odpre. Ob obstruktivnih apnejah in hipopnejah je ohranjen dihalni napor, posledično se z vsakim poskusom vdihavanja intratorakalni tlak še bolj zniža. Ta negativen tlak se prenaša tudi na druge organe v prsnem košu in do nedavnega je bilo splošno sprejeto mišljenje, da je glavni patofiziološki mehanizem, ki povzroča GERB pri bolnikih z OSA povečanje transdiafragmalnega gradienta in s tem vlek želodčnega soka v požiralnik. Izkazalo se je, da to velja le pri bolnikih s hiatalno hernijo. Vse več dokazov je, da je glavni patofiziološki mehanizem, ki vodi v GERB pri OSA prehodna relaksacija spodnjega ezofagealnega sfinktra, slednje pa se zgodi med t.i. mikroprebujanji. To tudi pojasni zakaj GERB ni neposredno vezan na težo OSA. Prav tako pa OSA ne povzroča GERB, ga pa lahko poslabša.

#### ZDRAVLJENJE

Dokazano je, da terapija z zaviralci protonске črpalke pri bolnikih z GERB in motnjami dihanja v spanju izboljša kvaliteto spanja in posledično izboljša storilnost na delovnem mestu. Uporaba zaviralcev H<sub>2</sub>-histaminskih receptorjev pred spanjem, je povezana s še dodatnim izboljšanjem simptomov. Pomen fundoplikacije na parametre spanja pri bolnikih z GERB zaradi omejenega števila podatkov ni jase.

24-urna pH-metrija je pokazala zmanjšanje kislega refluksa ob uporabi CPAP aparata pri bolnikih z OSA in GERB, vendar ta učinek ni vezan na OSA, ampak na uporabo CPAP aparata. Pri omenjeni skupini bolnikov je dokazano tudi subjektivno izboljšanje simptomov GERB. Po drugi strani pa terapija s CPAP lahko vodi v aerofagijo, ki poslabša nočni refluks.

#### ZAKLJUČEK

GERB in OSA imata skupne dejavnike tveganja, prav tako obe boleznici poslabšujeta kvaliteto spanca. Neposredne vzročne povezave med boleznima niso povsem dokazane, vsekakor pa se boleznici medsebojno poslabšujeta. Glede na visoko prevalenco GERB pri bolnikih z OSA je smiselno te bolnike ciljano spraševati po simptomih GERB in ob še vedno neosvežilnem spancu na CPAP pomisliti na morebiti pridružen GERB. Pri bolnikih z GERB, ki imajo dejavnike tveganja za OSA, predvsem pri prekomerno prehranjenih, pa je potrebno pomisliti tudi na pridruženo OSA.

*LITERATURA:*

1. Chen, et al. Sleep symptoms and gastroesophageal reflux. In: Journal of Clinical Gastroenterology, Volume 42, Number 1, Januar 2008
2. Bakr RM, et al. Study of gastroesophageal reflux disease among obstructive sleep apnea patients. In: Egyptian Journal of Chest Disease and Tuberculosis (2015), 64, 903 – 906
3. Shepherd K, Orr W. Mechanism of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea: Airway obstruction or obesity? J Clin Sleep Med, Vol.12, No.1, 2016
4. Demeter P and Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. Journal of Gastroenterology, June 14, 2004
5. Jung H, et al. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: Evidence for causal link and therapeutic implications, Journal of neurogastroenterology, Volume 16, No.1, January 2010
6. Brunton S, McGuigan J. Differentiating Nighttime GERD, The Journal of Family Practice, supplement, December 2005, 1073 – 1078
7. Valipour A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. Chest June 2002
8. Oh JH. Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep. Ann N Y Acad Sci. 2016 Sep;1380(1):195-203.
9. Shepherd KL, James AL, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. J Sleep Res. 2011 Mar
10. Kim Y, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Kim SJ. Associations between obstructive sleep apnea severity and endoscopically provengastroesophageal reflux disease. Sleep Breath. 2018 Mar;22(1):85-90
11. Tamanna S, Campbell D, Warren R, Ullah MI. Effect of CPAP Therapy on Symptoms of Nocturnal Gastroesophageal Reflux among Patients with Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2016 Sep 15;12(9):1257-61
12. Shepherd K, Hillman D, Eastwood P. Symptoms of aerophagia are common in patients on continuous positive airway pressure therapy and are related to the presence of nighttime gastroesophageal reflux. J Clin Sleep Med. 2013 Jan 15;9(1):13-7.
13. Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep. Gastroenterol Clin North Am. 2013 Mar

## **KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN**

*Borut Štabuc, dr. med., KO za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana*

### **UVOD**

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB)(ulcerozni kolitis (UK), Crohnova bolezen(CB)) je bolezen neznane etiologije, za katero je značilno ponavljajoče se vnetje sluznice prebavne cevi, ki lahko vodi v številne zaplete, kot so strikture, fistule, abscesi, odpoved funkcije črevesa in izven črevesne oblike bolezni.

### **EPIDEMIOLOGIJA**

V Evropi in v hiro razvijajočih se državah v svetu incidenca KVČB narašča. Incidenca CB je od 3,1-14,6 primerov na 100.000 oseb. Incidenca UK je 2,2-14,3 na 100.000 oseb. Ocenjujejo, da prevalenca v Evropi presega 0,3% , kar pomeni okoli 3 milijone obolelih. V Sloveniji na osnovi epidemiološke raziskave med zdravniki družinske medicine ocenjujejo, da je prevalenca KVČB 370,2/100.000 prebivalcev. V zadnjih desetih letih so opazili tudi veliko naraščanje incidence pri otrocih in odraslih (1).

### **KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE**

Na KVČB posumimo pri bolniku s kronično drisko, ki je lahko krvava, s pridruženimi bolečinami v trebuhu, anemijo, malabsorpcijo. Pri vsaj tretjini bolnikov so prisotne tudi zunaj črevesne manifestacije bolezni, t.j. prizadetost sklepov, kože in oči. V diferencialni diagnostiki diarioičnega sindroma moramo pomisliti na infektivni kolitis, ishemični kolitis, mikroskopski kolitis, z zdravili povzročeni kolitis, sindrom razdražljivega črevesa in intestinalno tuberkulozo. Bolniki, ki odvajajo več kot 6-krat na dan krvavo blato in imajo enega od sistemskih znakov vnetja (tahikardija, zvišana temperatura, anemija, zvišano sedimentacijo ali CRP) imajo hud zagon UK in potrebujejo bolnišnično obravnavo (2,3).

Z zgodnjo diagnostiko in čimprejšnjim zdravljenjem po meri bolnika lahko preprečimo zaplete bolezni, ki povzročijo številne hospitalizacije in operativne posege, vplivajo na delozmožnost in pomembno zmanjšajo kakovost življenja bolnikov s KVČB. Za postavitev diagnoze je potreben endoskopski pregled prebavil, pri katerem odvezamemo biopsije za patohistološko preiskavo, dodatno si pomagamo z laboratorijskimi (CRP, kalprotektin) in slikovnimi preiskavami (magnetno resonančna enterografija, računalniška tomografija, ultrazvočni pregled črevesja). Pred pričetkom zdravljenja z biološkimi zdravili moramo izključiti okužbo s hepatitisom B in C ter HIV. Za izključitev latentne tuberkuloze naredimo tuberkulozni kvantiferonski test. Ker glukokortikoidi, ki so običajno prvo zdravljenje hudega zagona bolezni lahko vplivajona rezultat kvantiferonskega testa moramo kvantiferonski test narediti pred uvedbo glukokortikoidov. Pri endoskopskem pregledu ocenjujemo stopnjo vnetja sluznice po validiranih točkovnikih. Za UK najpogosteje uporabljamo Mayo endoskopski točkovnik za CB pa SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) in Rutgeerts-ov točkovnik za oceno ponovitve bolezni po kirurški resekciji (2-6).

### **ZDRAVLJENJE**

Operativno zdravljenje je indicirano pri živlensko ogrožujočih zapletih kot je toksični kolitis ali perforacija črevesja ter pri lokalnih zapletih kot so zožitve lumna črevesa, fistule in abscesi in tam, kjer z zdravili ne uspemo obvladati vnetja. Medikamentozno zdravljenje je usmerjeno v indukcijo remisije in njeno vzdrževanje. Še pred kratkim je bil cilj zdravljenja usmerjen predvsem v klinično remisijo, kar pri pomeni UK odsotnost krvi na blatu in normalizacija števila stolic in pri CB odsotnost bolečine v trebuhu in normalizacija števila stolic. Danes je glavni cilj zdravljenja globoka remisija, to je stanje ko je bolnik klinično in endoskopsko brez znamenj bolezni. Z zdravljenjem do cilja (STRIDE -Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease) lahko dolgoročno spremenimo naravni potek in izhod bolezni. Zdravljenje do cilja zagotavlja, da bodo bolniki čimprej pričeli z zdravljenjem po meri bolnika (7). Z rednim merjenjem metabolitov zdravil v krvi in z endoskopsko evalvacijo lahko zdravljenje optimiziramo bodisi z dvigom odmerka zdravila ali z zamenjavo zdravil. Glede na naravni otek bolezni, vsi bolniki s KVČB ne potrebujejo zgodnjega zdravljenja z biološkimi učinkovinami. Za zdravljenje z njimi se odločamo, glede na klinične prognostične dejavnike kot so razširjenost, trajanje, resnost bolezni, morebitne pridružene bolezni in dejavnike, ki napovedujejo težek potek bolezni. Pri

izbiri zdravljenja moramo upoštevati napovedne dejavnike na odziv zdravljenja, tveganje in korist, stroške in korist in tudi želje bolnika. Pri medikamentoznem zdravljenju uporabljamo naslednje skupine zdravil (1-7):

#### 1. 5-AMINOSALICILATI (MESALAZIN, SULFASALAZIN)

Zdravila iz skupine 5-aminosalicilatov so terapija izbora za UK, njihov učinek je vprašljiv pri CB. Glede na razširjenost UK, jih pri proktitisu ali rektosigmoiditisu uporabljamo v obliki lokalnih preparatov (klizme in svečke), pri razširjeni bolezni, jih predpisujemo v obliki peroralnih pripravkov (granule ali tablete).

#### 2. LOKALNI GLUKOKORTIKOIDI

Iz te skupine zdravil uporabljamo budezonid in rektalne hidrokortizonske svečke. Rektalno peno z budezonidom in hidrokortizonske svečke uporabljamo za zdravljenja proktitisa in proktosigmoiditisa. Peroralni budezonid uporabljamo pri zdravljenju CB terminalnega ileuma in desnega hemikolon.

#### 3. SISTEMSKI GLUKOKORTIKOIDI

Metilprednizolon uporabljamo v peroralni ali parenteralni obliki ob akutnem zagonu bolezni. Po indukciji kmalu preidemo na stopenjsko zniževanje odmerka. V kolikor ob zdravljenju z glukokortikoidi ne dosežemo remisije bolezni govorimo o bolezni, rezistentni na glukokortikoide. Če ob zniževanju odmerka KS ali znotraj 3 mesecev po ukinitvi pride do ponovnega zagona bolezni, govorimo o bolezni, ki je odvisna od glukokortikoidov.

#### 4. IMUNOMODULATORJI

Tiopurini (azatioprin in njegov metabolno aktiven derivat 6-metil-merkaptopurin (6-MMP), se v organizmu po kompleksni poti presnovijo v aktivne metabolite, 6-tiogvaninske nukleotide (6-TGN), ki delujejo imunosupresivno in se zato uporabljajo za številne avtoimunske, mieloproliferativne bolezni in kot imunosupresivno zdravljenje po presaditvi organov za preprečevanje zavrnitve organa. Koncentracija 6-TGN je povezana s terapevtskim odgovorom in potencialno mielotoksičnostjo. Ciljne vrednosti 6-TGN so med 235 in 450 pmol/8x10<sup>8</sup> RBC. Bolniki z ustrežno serumsko koncentracijo 6-TGN trikrat pogosteje dosežejo remisijo kot bolniki, pri katerih je koncentracija omenjenega metabolita nižja.

Metotreksat zavira dihidrofolatno reduktazo in se s tem vpleta v sintezo purinskih in pirimidinskih prekurzorjev za DNA in RNA in s tem zavira aktivacijo in proliferacijo T limfocitov, njegov protivnetni učinek pa je tudi posledica zaviranja ekspresije nekaterih adhezijskih molekul in moduliranja sekrecije citokinov monocitov in makrofagov. Zdravilo je uspešno za indukcijo in vzdrževanje remisije CB, ni pa učinkovito pri UK.

#### 5. ZAVIRALCI TNF- $\alpha$

Za zdravljenje CB sta v Evropi registrirani dva zaviralca TNF- $\alpha$ , infliksimab in adalimumab, za zdravljenje UK pa poleg infliksimaba in adalimumaba še golimumab. Obenem je v tej skupini registriranih še pet podobnih bioloških učinkovin. Z vezavo topnega TNF- $\alpha$  direktno zavirajo proznetno delovanje TNF- $\alpha$  na številne imunske celice, z vezavo na membransko vezani TNF- $\alpha$  pa povzročajo apoptozo imunskih celic, spodbujajo s komplementom in protitelesi posredovano citotoksičnost ter zavirajo izločanje citokinov po mehanizmu reverzne signalizacije. Deset odstotkov bolnikov ne odgovori na zdravljenje (primarna rezistenca). Pri vsakem drugem bolniku se tekom zdravljenja učinek zdravila izgubi (sekundarna odpoved), zaradi česar moramo odmerke zdravila povečevati ali zdravilo ukiniti. Pri več kot tretjini bolnikov pride do zacelitve sluznice, to je globoke remisije.

#### 6. ZAVIRALCI INTEGRINOV

Vedolizumab, humanizirano IgG1 monoklonsko protitelo, se veže na humani integrin  $\alpha4\beta7$  in s tem preprečuje vstop vnetnim celicam na mesto vnetja v črevesu. Pri več kot tretjini bolnikov s CB ali UK pride do zacelitve sluznice. Za razliko od zaviralcev TNF- $\alpha$  bistveno ne poveča možnosti za okužbe, zato ima prednost pred zaviralci TNF- $\alpha$  pri starejših bolnikih in bolnikih, ki so imeli resne okužbe z zaviralci TNF- $\alpha$ .

#### 7. ZAVIRALCI INTERLEVKINOV

Ustekinumab zaviralec interlevkinov 12/23 se uporablja za zdravljenje CB. Zdravilo zavira vstop naivnih T-celic in s tem njihovo diferenciacijo v Th1 in Th17 limfocite, ki so osrednje celice v patogenezi CB. Prvi odmerek je intravenski, nato pa se zdravilo aplicira subkutano. Do zacelitve sluznice pride pri dobri tretjini bolnikov s CB.

## 8. ZAVIRALCI JAK KINAZE

Tofacitinib inhibitor janus kinaze 1 in 3 inhibira jak-stat signalno pot in tako vpliva na transkripcijo DNK v jedru celice. Od letos je registriran za zdravljenje UK. Daje se oralno in ima zelo dober varnostni profil. Do zacelitve sluznice pride pri dobri tretjini bolnikov z UK.

## ZAKLJUČEK

Cilj sodobnega zdravljenja KVČB je trajen nadzor vnetja, ki ga lahko objektivno merimo z endoskopskimi, radiološkimi in laboratorijskimi preiskavami. Glavni cilj zdravljenja je zaceljena sluznica črevesja, saj lahko le tako spremenimo naraven potek bolezni, zmanjšamo število ponovitev bolezni, operacij, izboljšamo prognoza in zmanjšamo tveganje za nastanek kolorektalnega raka. Odločitev o izbiri ustreznega zdravljenja mora temeljiti na objektivnih kazalcih aktivnosti bolezni, t.j. endoskopskih, slikovnih in laboratorijskih preiskavah.

## LITERATURA:

1. Baraga D.,Cvetko T.,Ferkolj I. Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini. Gastroenterolog 2014;18 (suppl):10-17.
2. Drobne D., Drnovšek J. Kronična vnetna črevesna bolezen-Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen.Interna medicina 5 izd.(Ur.Košnik M,Štajer D): Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo:Buča 2018;579-86.
3. Kronična vnetna črevesna bolezen od A do Š. Ur.Koželj M. Klinični oddelek za gastroenterologijo-UKC Ljubljana, Društvo Pro gastro, Ljubljana 2019.
4. Harbord M,Eliakim R, Bettenworth D, et al.European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017 Jul 1;11(7):769-784.
5. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 135–149.
6. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management.J Crohns Colitis. 2017 Jan;11(1):3-25.
7. Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2016 Aug;10(8):873-85.



## **PLJUČNE MANIFESTACIJE KVČB**

*Iztok Fošnarič, dr. med.,<sup>1</sup>, David Drobne, dr. med.,<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Oddelek za pljučne bolezni, Interna klinika, UKC Maribor*

<sup>2</sup>*Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana*

### **UVOD**

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), kamor spadata Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, se lahko izraža z izvenčrevesnimi manifestacijami v različnih organih (pri 21-41% bolnikov), redkeje tudi s prizadetostjo pljuč (1,2). Kaže se s širokim spektrom kliničnih slik, lahko je popolnoma asimptomatska in jo zaznamo le z abnormalnimi testi pljučne funkcije ali s slikovnimi preiskavami, lahko pa gre za ogrožujoče stanje, pri katerem je potrebna hitra diagnostika in zdravljenje.

Prizadetost pljuč v obravnavi bolnika s KVČB delimo v grobem v 2 skupini. V prvo skupino spadajo izvenčrevesne manifestacije osnovne bolezni, kar se lahko kaže kot traheobronhialna prizadetost ali kot prizadetost pljučnega intersticija. Diferencialno diagnostično je potrebno vedno pomisliti tudi na drugo skupino: prizadetost pljuč zaradi zdravil, ki jih uporabljamo pri zdravljenju KVČB in na oportunistične okužbe.

### **IZVENČREVESNE MANIFESTACIJE KVČB**

#### ***TRAHEOBRONHIALNA PRIZADETOST***

Prizadetost dihalnih poti je najpogostejša pljučna manifestacija KVČB. Opisovanih je več primerov soobstoja KVČB ter bolezni dihalnih poti. Simptomi prizadetosti dihalnih poti se najpogosteje pojavijo pri že dalj časa postavljeni diagnozi KVČB, lahko pa tudi kot prva prezentacija bolezni. Najpogosteje niso povezani z aktivnostjo osnovne bolezni v prebavilih.

Bolezen dihalnih poti se pogosto kaže s kašljem, piski, dispnejo, gnojnim izmečkom ali hemoptizami. Pogosto so takšni bolniki zdravljeni zaradi astme, s slabšo urejenostjo simptomov.

Bronhiektazije so najpogostejša manifestacija prizadetosti dihalnih poti, opisovane so pri okrog 20% simptomatskih bolnikov, sledi kronični bronhitis s podobno prevalenco (3). Značilen je kroničen mukopurulenten izmeček. Bronhiektazije se lahko klinično manifestirajo šele po opravljeni kolektomiji (2).

Male dihalne poti so prizadete redko, pogosto brez pridruženih kliničnih simptomov, lahko z normalnimi testi pljučne funkcije. Pogosteje kot druge manifestacije se pojavljajo zgodaj v poteku bolezni. Redka je tudi prizadetost zgornjih dihalnih poti, s stenozo traheje ali glasilk (4).

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo se lahko razvijajo fistule s sosednjimi organi. Opisovani so primeri kolobronhialnih, ileobronhialnih ali ezofagopulmonalnih fistul. Na omenjene zaplete je potrebno pomisliti pri bolnikih s ponavljajočimi pljučnicami in v izmečku dokazanimi enteričnimi bakterijami (4,6).

Abnormalni testi pljučne funkcije so prisotni pri kar 50% bolnikov s KVČB (1,3). Bolniki so večinoma asimptomatski. V testih pljučne funkcije najpogosteje opazimo obstruktivno motnjo ventilacije (znižan FEV1 in razmerje FEV1/FVC), v raziskavah opazujejo pogostejše pozitivno metaholinsko testiranje. Difuzijska kapaciteta je lahko znižana v težjih primerih bolezni. Kožni vbojni testi so pri bolnikih s KVČB pogosteje pozitivni kot pri zdravi populaciji.

HRCT nam pomaga pri iskanju bronhiektazij, s posnetki v ekspiriju lahko opazimo področja različnih atenuacij oz. ujetja zraka pri bronhiolitisu, ali centrilobularne noduse in spremembe »tree in bud«.

#### ***BOLEZEN PLJUČNEGA INTERSTICIJA***

Prav tako kot traheobronhialna prizadetost, lahko tudi prizadetost pljučnega intersticija predstavlja prvo manifestacijo KVČB, vendar se ta pojavi pogosteje kasneje v toku bolezni. Klinično izražanje je različno, prizadetost pljuč je lahko asimptomatska, pogosto so prisotni splošni simptomi kot npr. oslabelost, sub/febrilnost, artralgie, hujšanje. Ti simptomi so pogostejši pri bolnikih z organizirajočo pljučnico (OP). Od dihalnih simptomov so pogosti suh kašelj, dispneja, tiščanje za prsnico. Hemoptize so redke.

Radiološko se prizadetost intersticija kaže zelo različno. V testih pljučne funkcije gre najpogosteje za restriktivni vzorec, difuzija je lahko znižana. Bronhoalveolarni izpirek (BAL) je najpogosteje limfocitni, z variabilnim razmerjem CD4/CD8.

Nekrobiotični noduli so redka pljučna prezentacija KVČB. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je opisanih več primerov s hkratno sarkoidozo (4). Potrebno je izključiti intersticijsko prizadetost zaradi zdravil, okužbe, hkratno vezivnotkivno bolezen.

#### *TROMBOZE IN TROMBEMBOLIJE*

Bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo so ogroženi za trombembolijske zaplete. Večja je verjetnost tako arterijske kot venske tromboze. Tveganje je kar osemkrat večje v aktivni fazi bolezni (6). Antitrombotična profilaksa je zato nujna pri vseh hospitaliziranih bolnikih.

#### *PRIZADETOST DIHAL ZARADI ZDRAVIL IN OKUŽB*

Večina zdravil, ki jih uporabljamo pri zdravljenju KVČB lahko povzroča prizadetost na pljučih. Skupaj z okužbami predstavljajo najpogostejši vzrok le-te.

#### *NEŽELJENI UČINKI ZDRAVIL*

Sulfasalazin – največkrat se kaže s pnevmonitisom, s kliničnimi simptomi dispneje, kašlja, vročino. V laboratorijskih izvidih je v 50 % prisotna periferna eozinofilija, rentgensko so vidni infiltrati. Prizadetost pljuč se lahko kaže tudi kot nespecifična intersticijska pljučnica (NSIP), organizirajoča pljučnica (OP), granulomatozna pljučna bolezen, redko s plevralnim izlivom.

5-aminosalicilna kislina (mesalazin) – prizadene pljuča redkeje kot sulfasalazin. Histopatološko sta najpogosteje prisotni eozinofilna pljučnica in OP. Največkrat pride do reakcij 2-6 mesecev po uvedbi aminosalicinatov (sulfasalazin in 5-ASA). Pri zdravljenju je nujna ukinitiv zdravila in v nekaterih primerih uporaba sistemskih kortikosteroidov (4).

Metotreksat – toksičnost metotreksata je dobro poznan, a redk neželjen učinek. Navadno se pojavi v prvem letu po terapiji, lahko pa tudi po več letih. Lahko se kaže v akutni, subakutni ali kronični obliki, v 10 % lahko vodi v pljučno fibrozo. Glavni simptomi in znaki so dispneja, kašelj, vročina in hipoksemija. Rentgensko so ponavadi prisotni difuzni intersticijski ali kombinirani intersticijski in alveolarni infiltrati, predvsem v spodnjih delih pljuč. Testi pljučne funkcije pokažejo restriktivni vzorec z znižano difuzijo. Pri zdravljenju so ključni ukinitiv metotreksata in sistemski kortikosteroidi (4, 5).

Azatioprin in 6-merkaptopurini – redko povzročata Intersticijski pnevmonitis ali OP. Diferencialno diagnostično je vedno potrebno pomisliti na okužbe. Pri zdravljenju je potrebna ukinitiv zdravila.

Infliximab – Najpogostejši zaplet zdravljenja z Infliximabom so okužbe, prizadetost pljuč se lahko kaže s sliko intersticijskega pnevmonitisa. Pozorni moramo biti na pojav težkega dihanja, z ali brez vročine in kašlja, ki se lahko pojavi po infuziji zdravila (7).

Adalimumab - Opisani so posamezni primeri toksičnosti adalimumaba, npr. primei granulomatoznega pneumonitisa s hemiparezo diafragme in primeri nebronholitičnih vnetnih nodulov. (7,8)

#### *OKUŽBE*

Bolniki s KVČB so imunsko oslabljeni že zaradi osnovne bolezni, dodatno pa imunski sistem zavira še dolgotrajno zdravljenje z imunosupresivi. Pogostejši je pojav pljučnic, ki navadno dobro odgovorijo na zdravljenje z antibiotiki. Tuberkuloza, je najpogosteje opisana okužba pri bolnikih zdravljenih z infliximabom. Pri bolnikih na bioloških zdravilih ali 2-3 tirmi imunosupresivni terapiji je potrebno pomisliti tudi na okužbo s *Pneumocystis jirovecii*, v določenih primerih tudi uvesti profilaktično zdravljenje (4). Opisanih je več primerov okužb z drugimi povzročitelji (npr. *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus*, mikobakterije).

#### *ZAKLJUČEK*

Pljučne manifestacije KVČB so manj znane, a pomembne. Pri vseh pacientih s prizadetostjo pljuč in KVČB je pomembno, da najprej pomislimo na z zdravili povzročene spremembe in izključimo infekcijske vzroke. V kolikor s tem ne pojasnimo vzroka za prizadetost pljuč je potrebno pomisliti na prizadetost pljuč, kot »pravo« izvenčrevesno manifestacijo bolezni. Ta se najpogosteje kaže s prizadetostjo dihalnih poti ali s patološkimi testi pljučne funkcije, kar večkrat vidimo v klinični praksi. V primeru toksičnosti zdravil je osnova zdravljenja ukinitiv zdravila ter sistemski kortikosteroidi, ti so večinoma potrebni tudi pri težjih pljučnih manifestacijah KVČB.

*LITERATURA:*

1. Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, Papadakis KA. Pulmonary manifestation of inflammatory bowel disease: Case presentation and review. *J.Crohn's Colitis*. 2010; 4: 390–397.
2. D'Andrea N, Vigliarolo R, Sanguinetti CM. Respiratory involvement in inflammatory bowel disease. *MRM* 2010; 5(3): 173–182.
3. Vutcovici M, Brassard P, Bitton A. Inflammatory bowel disease and airway diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7735–7741. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7735
4. Schleiermacher D, Hoffmann JC. Pulmonary abnormalities in inflammatory bowel disease. *J.Crohn's Colitis*. 2007; 1: 61–69.
5. Margagnoni G, Papi V, Aratari A, Triolo L, Papi C. Methotrexate-induced pneumonitis in a patient with Crohn's disease. *J.Crohn's Colitis*. 2010; 4: 211–214.
6. Casella G, Villanacci V, Di Bella C, Antonelli E, Baldini V, Bassotti G. Pulmonary diseases associated with inflammatory bowel diseases. *J.Crohn's Colitis*. 2010; 4: 384–389.
7. Caccaro R, Savarino E, D'Inca R, Sturniolo GC. Noninfectious interstitial lung disease during in infliximab therapy: Case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(32): 5377–5380.
8. Reid DJ, Bressler Brian, English J. A case of adalimumab-induced pneumonitis in a 45-year-old man with Crohn's disease. *Can Respir J* 2011; 18(5): 262–264

## ISKANJE IN ZDRAVLJENJE LATENTNE TB PRED UVEDBO BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Nataša Smrekar, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, UKC Ljubljana  
Petra Svetina, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je bolezen prebavil neznane etiologije, ki navadno traja vse življenje in močno poslabša kvaliteto življenja. Bolezen poteka v zagonih z vmesnimi različno dolgimi obdobji izboljšanja (1). Trenutno je na voljo veliko zdravil za zdravljenje KVČB. Običajno jih delimo na konvencionalna in biološka (tarčna) zdravila (2).

Med konvencionalna zdravila spadajo aminosalicilati, kortikosteroidi in imunosupresivi (azatioprin, metotreksat in ciklosporin). Od bioloških zdravil uporabljamo zaviralce TNF- $\alpha$  (infliksimab, adalimumab in golimumab), anti-integrinske molekule (vedolizumab) in zaviralce interlevkinov (IL) (ustekinumab). V zadnjem času uporabljamo tudi novejša sistemske imunosupresive kot je tofacitinib (2).

Zaviralci TNF- $\alpha$  so monoklonska IgG1 protitelesa usmerjena proti tumor nekroznemu faktorju alfa (TNF $\alpha$ ). TNF $\alpha$  je citokin, ki prenaša signale med imunskimi in preostalimi celicami. Je ključni mediator v vnetnih procesih. Pod njegovim vplivom se podaljša preživetje dendritičnih celic, ki so tudi bolj zrele in izločajo več IL-12. Zaviralci TNF $\alpha$  tako zmanjšajo izločanje pro-vnetnih citokinov in ojačajo apoptozo limfocitov(1,2,3). Citokin TNF $\alpha$  je vključen v obrambo pred patogenimi organizmi, zlasti intracelularnim bakterijam. Zato se lahko med zdravljenjem z zaviralci TNF $\alpha$  pojavijo hude okužbe ali pride do reaktivacije tuberkuloze in oportunističnih okužb (4).

Vedolizumab je monoklonsko IgG1 protitelo usmerjeno proti integrinu  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 na površini črevesnih limfocitov. Integrin preko vezave na receptor MAdCAM-1 endotelnih celic omogoči prehod limfocitov na mesto vnetja. Vedolizumab s selektivno vezavo na  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 zavira samo migracijo limfocitov v črevesju in ne drugje v telesu - selektivno črevesno delovanje. Zaradi svoje selektivnosti nima sistemskega imunosupresivnega delovanja (2,3).

Ustekinumab je monoklonsko IgG1 protitelo usmerjeno proti p40, ki si jo delita IL-12 in IL-23. Omenjena interlevkina sta pro-vnetna citokina vključena v patogenezo predvsem Crohnove bolezni. IL12/IL23 sta pomembna pri diferenciaciji naivnih CD4<sup>+</sup> celic T v celice T pomagalke tipa 1 in celice T pomagalke tipa 17. Ustekinumab s svojo blokado IL receptorja ovira delovanje imunskih celic (2,3). V patogenezi KVČB imajo citokini ključno vlogo v večstopenjskem procesu. Citokini posredujejo zunajcelično informacijo v celično jedro z induciranjem JAK / STAT signalne poti in tako vplivajo na transkripcijo DNA. Encimi janus kinaze (JAK) so družina intracelularnih kinaz tirozinskih proteinov, ki jih sestavljajo 4 člani - JAK1, JAK2, JAK3 in tirozin kinaza 2 (TYK2). Inhibicija JAK / STAT signalne poti je pomembno področje za razvoj novega zdravljenja KVČB kot tudi drugih imunsko pogojenih vnetnih bolezni. Zaviralci JAK niso biološka zdravila, so male molekule. V zdravljenju ulceroznega kolitisa uporabljamo tofacitinib, ki je zaviralec encima JAK1 in JAK3 (2,3).

Zdravljenje z biološkimi zdravili poveča tveganje za okužbe in aktivacijo latentne tuberkuloze, zato pred uvedbo bolnik opravi presejalno testiranje. Presejalna testiranja opravljamo tudi pri novejših bioloških zdravilih in zaviralcih JAK. Ob zdravljenju je nujen reden laboratorijski nadzor (4).

## TUBERKULOZA IN BIOLOŠKA ZDRAVILA

Tuberkuloza (TB), ki je najpogostejša nalezljiva bolezen v svetu, je v Sloveniji redka, kar smo dosegli z zgodnjo diagnostiko, z doslednim in pravilnim zdravljenjem bolezni ter ugotavljanjem in preventivnim zdravljenjem latentne okužbe z *M. tuberculosis* (LTBO) v posameznih občutljivih skupinah prebivalstva, kamor sodijo tudi bolniki zdravljeni z določenimi biološkimi zdravili.

Biološka zdravila, s katerimi zdravimo KVČB, lahko povečajo tveganje za reaktivacijo LTBO, kot tudi lahko povečajo tveganje za progres nove okužbe v bolezen. Zdravila, kot so zaviralci TNF-alfa, povečajo tveganje za pojav TB od 5 do 25%, tveganje je odvisno od vrste, odmerka zdravila in od trajanja zdravljenja. Na samo tveganje vplivajo tudi sočasno prisotni drugi dejavniki, kot so: pojavljanje TB v trenutnem okolju in možnost izpostavljenosti bacilom TB, starost in rasa bolnikov, država rojstva bolnika, sočasno prejetje drugih imunosupresivnih zdravil ter sočasna prisotnost drugih dejavnikov, ki povečajo tveganje za TB (npr.: razvade, kronične bolezni,...). Tveganje za razvoj TB je nižje ob zdravljenju z zaviralci interlevkinov ali z anti-integrinskimi molekulami, vendar

se tudi pri teh skupinah bioloških zdravil priporoča testiranje glede TB in LTBO pred začetkom zdravljenja, saj sta samo zdravljenje in prognoza TB, ki se razvije ob prejetju bioloških zdravil, pogosto manj uspešni (5,6,7).

TB, ki se razvije ob zdravljenju z biološkimi zdravili, se najpogosteje pojavi nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Bolezen je v več kot 50% zunaj pljučna in v 10% diseminirana (prizadeta sta vsaj dva organa). Klinična slika je naznačilna, odvzete kužnine pri mikroskopskem pregledu so pogosto negativne. Neprizadetost pljuč v začetku bolezni, neznačilni simptomi in negativna mikroskopija odvzetih kužnin podaljšajo postavitev diagnoze in poslabšajo prognozo.

TB ob zdravljenju z biološkimi zdravili ima hujši potek, s številnimi stranskimi učinki protituberkuloznih zdravil (PTZ) ter interakcijami teh zdravil z ostalimi zdravili, tako da se pogosto poslabša tudi osnovna bolezen. Smrtnost pri teh bolnikih je večja kot pri ostalih bolnikih s TB (5,8). S pravnimi ukrepi pred predvidenim začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z biološkimi zdravili lahko močno zmanjšamo tveganje za TB.

### SLOVENSKA PRIPOROČILA (2011) IN IZKUŠNJE

V Sloveniji smo leta 2011 v okviru Nacionalnega programa za tuberkulozo sprejeli prva priporočila za obravnavo bolnikov, ki so kandidati za zdravljenje z zaviralci  $TNF\alpha$ , glede tuberkuloze. Priporočila svetujejo pregled vseh bolnikov pri pulmologu pred začetkom zdravljenja z zaviralci  $TNF\alpha$  (kasneje smo v priporočilo vključili tudi preglede vseh bolnikov, ki bodo zdravljeni z zaviralci interlevkinov ali z anti-integrinskimi molekulami). V okviru pregleda pulmolog poleg usmerjene anamneze in kliničnega pregleda, opravi tudi preiskave za izključitev ev. TB in testiranje na LTBO. V primeru suma na TB, je potrebno izključiti oz. potrditi bolezen. Pri bolnikih, ki imajo dokazano LTBO, je pred začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili nujno preventivno zdravljenje LTBO, katero uvede in vodi pulmolog. Po zaključenem preventivnem zdravljenju, bolnik prične zdravljenje z biološkimi zdravili, izjemoma lahko začne zdravljenje z biološkimi zdravili med preventivnim zdravljenjem LTBO. Priporočeno je spremljanje bolnikov med zdravljenjem z biološkimi zdravili pri pulmologu (redni in izredni pregledi) (6,8).

V obdobju od 1.1.2011 do 1.4.2019 je bilo v Ambulanti za mikobakterije pregledanih 700 bolnikov, ki so bili predvideni za zdravljenje z zaviralci  $TNF\alpha$  ali z zaviralci interlevkinov ali z anti-integrinskimi molekulami in so bili na pregled napoteni s strani gastroenterologa. Vsi bolniki so imeli v okviru pregleda opravljeno usmerjeno anamnezo, klinični pregled in radiogram prsnih organov v dveh projekcijah. V kolikor niso imeli dejavnikov tveganja za TB, so bili asimptomatski glede TB in so imeli normalen rentgenogram prsnih organov, smo jim opravili IGRA test (gama interferonski test – Quantiferon test (QFT)). Vseh 700 bolnikov je bilo asimptomatskih glede TB; patološki rentgenogram prsnih organov je imelo 25 bolnikov (3,6 %), vendar nihče izmed njih ni imel kliničnih ali radioloških znakov aktivne TB. Pozitiven QFT oz. LTBO smo dokazali pri 53 bolnikih (7,6 %). Trije bolniki so imeli sočasno spremembe na rentgenogramu prsnih organov in pozitiven QFT, dva med njimi sta bila v preteklosti že zdravljenja zaradi TB, eden je bil v preteklosti v stiku s TB bolnikom. Vsi trije so oddali izmečke na mikobakterije, ki so bili tako mikroskopsko kot v kulturi negativni. Prav tako so vsi bolniki z dokazano LTBO pred pričetkom preventivnega zdravljenja oddali ustrezne kužnine, s katerimi smo izključili aktivno bolezen. 48 bolnikov z dokazano LTBO je začelo preventivno zdravljenje s kombinacijo dveh zdravil (rifampicin in izoniazid) v trajanju treh mesecev. Preventivno zdravljenje je v obdobju od 1.1.2011 do 31.12.2017 uspešno zaključilo 22 bolnikov (73% vseh z uvedenim preventivnim zdravljenjem v tem obdobju). Razlogi za opustitev preventivnega zdravljenja so bili: toksični hepatitis zaradi preventivne terapije, samovoljna opustitev preventivne terapije ali bolniki niso bili več kandidati za biološko terapijo glede na kasnejše mnenje konzilija za KVČB. Pri nobenem od 700 pregledanih bolnikov, ki so bili kandidati za zdravljenje z biološkimi zdravili zaradi KVČB, nismo dokazali aktivne TB v okviru pregleda pred začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili.

Pri vseh bolnikih, ki so začeli zdravljenje z biološkimi zdravili zaradi KVČB, smo izvajali redne kontrolne preglede in izjemne preglede (v primeru simptomatike glede TB ali v primeru stika s TB bolnikom), vendar ob kontrolnih pregledih nismo pri nikomur ugotovili aktivne bolezni ali konverzije v LTBO.

Na osnovi več letnih izkušenj pregledov bolnikov s KVČB, ki so kandidati za zdravljenje z zaviralci TNF $\alpha$ , z zaviralci interlevkinov ali z anti-integrinskimi molekulmi, ter ob spremljanju teh bolnikov med samim zdravljenjem s prej omenjenimi zdravili, ne ugotavljamo pojavljanje TB ali konverzije LTBO. Glede na dosedanje dobre rezultate in dobro sodelovanje pulmologov in gastroenterologov pri obravnavi teh bolnikov in vse pogostejšem zdravljenju KVČB z biološkimi zdravili in potrebe po čim hitrejšem začetku zdravljenja z biološkimi zdravili, smo pulmologi in gastroenterologi pripravili posodobljena priporočila za obravnavo teh bolnikov.

#### PREDLOG POSODOBLJENIH PRIPOROČIL (2019):

- *OSNOVNI PREGLED IN TESTIRANJE GLEDE TB IN LTBO OPRAVI GASTROENTEROLOG* v okviru predpriprave (ne več kot 6 meseca pred predvidenim začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili) – izpolni ustrezen obrazec, katerega po zaključku obravnave posreduje v Register za tuberkulozo
- osnovni pregled vsebuje: usmerjeno anamnezo glede TB in tveganja za LTBO (simptomi TB, stik s TB, predhodne zdravljenje TB ali LTBO, potovanje, država rojstva, razvade,...), klinični pregled, rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah in QFT (pomen pravilnega odvzema in transport krvi!)
- *PREGLED PRI PULMOLOGU PRED ZAČETKOM ZDRAVLJENJA Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI* je nujen v primeru: predhodnega zdravljenja TB ali LTBO, znanega stika s TB bolnikom v preteklosti, prisotnosti simptomov TB, pozitivnega QFT ali v primeru sprememb vidnih na rentgenogramu prsnih organov
- ob prejemanju bioloških zdravil svetujemo kontrolni rentgenogram 6 do 9 mesecev po začetku zdravljenja z biološkimi zdravili, katerega bolnik opravi v okviru rednih pregledov pri gastroenterologu
- redni kontrolni pregledi pri pulmologu niso potrebni pri bolnikih, ki niso imeli dokazane LTBO, razen po presoji gastroenterologa
- *REDNI KONTROLNI PREGLEDI PRI PULMOLOGU* so potrebni pri bolnikih, ki prejemajo biološka zdravila s predhodno dokazano LTBO in so prejeli preventivno terapijo. Svetujemo pregled 9-12 mesecev po začetku zdravljenja z biološkimi zdravili. Ravno tako svetujemo pregled pri bolnikih, ki pogosto zahajajo ali dlje časa živijo v območjih z višjo incidenco TB; pri teh se svetujemo prvi kontrolni pregled 6 mesecev po začetku zdravljenja z biološkimi zdravili in nato enkrat letno
- *NUJNI PREGLED PRI PULMOLOGU* je potreben v primeru dolgotrajne simptomatike s strani respiratornega sistema ali ob sumu na TB na osnovi kliničnih simptomov ali na novo nastalih sprememb na rentgenogramu prsnih organov ali ob stiku s TB bolnikom

#### LITERATURA:

1. Smrekar N. Biološka zdravila v gastroenterologiji. V: FRAS, Zlatko (ur.), POREDŠ, Pavel (ur.). *Zbornik prispevkov*. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino. 2010, str. 63-67.
2. Chudy-Onwugaje KO, Christian KE, Farraye FA, Cross RK. A State-of-the-Art Review of New and Emerging Therapies for the Treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Nov; 25(5):820-30.
3. Curro D, Pugliese D, Armuzzi A. *Frontiers in Drug Research and Development for Inflammatory Bowel Disease*. *Front Pharmacol*. 2017 Jun; 8:1-19.
4. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun; 8(6):443-68.
5. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinck EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
6. Nacionalni program za tuberkulozo RS. [http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinika-golnik-files/program\\_obvladovanja\\_tb.pdf](http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinika-golnik-files/program_obvladovanja_tb.pdf)
7. Amiot A., Grimaud J., Peyrin-Biroulet L., Filippi J., Pariente B., Roblin X., et al. (2016) Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 22 February 2016.
8. Svetina P. Biološka zdravila – inhibitorji TNF alfa. In: *Zbornik prispevkov 14. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2009 mar, Ljubljana. Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2009.*

#### Vir podatkov bolnikov obravnavanih v obdobju 2011-2019:

1. Register za tuberkulozo
2. Arhiv Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## **EOZINOFILNE BOLEZNI PREBAVIL**

*Nejc Sever, dr med, Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, UKC Ljubljana*

Eozinofilne bolezni prebavil so oznaka za redko skupino obolenj, za katere je značilna patološka infiltracija tkiva z eozinofilnimi granulociti, kar lahko vodi v moteno delovanje prizadetega organa in razvoj bolezenskih simptomov. Eozinofilija je lahko omejena na prebavni trakt, prebavila pa so včasih le eden izmed prizadetih organov v sklopu širšega oziroma sistemskega bolezenskega procesa (1–3).

### **EOZINOFILNI GRANULOCITI**

Eozinofilni granulociti se pri zdravi osebi zadržujejo predvsem v tkivih, kjer je njihova koncentracija več stokrat višja kot v periferni krvi. Normalno so prisotni v vranici, bezgavkah in predvsem v prebavnem traktu z izjemo požiralnika; prav tako jih ne najdemo v koži in dihalih.

Igrajo pomembno vlogo pri delovanju imunskega sistema: pri obrambi pred mikrobi (značilni so pri okužbi z večceličnimi paraziti), v procesu onkogeneze, pri zavrnitvenih reakcijah, modulirajo imunski odziv, odstranjujejo vnetni fibrin; udeleženi so tudi pri številnih fizioloških procesih. Njihova funkcija v celoti še vedno ni raziskana.

Migracijo eozinofilcev iz periferne krvi v tkiva sprožijo eotaksini (kemotaktične beljakovine). Eozinofilci ob aktivaciji sprostijo v okolico številne produkte, kot so: kationski proteini, reaktivne kisikove spojine (superoksid, peroksid), rastni faktorji, encimi (elastaza), levktorieni, interlevkini, nevrotoksini, TNF-alfa in drugi citokini, kar pripelje do vnetja in poškodbe tkiva. V primeru okužbe je tovrstna reakcija zaželeno, saj vodi do uničenja invazivnega patogena. V primeru motenega delovanja imunskega sistema, kot so na primer preobčutljivostne reakcije, pa je aktivacija eozinofilcev seveda neželen dogodek in predstavlja bolezenski proces, ki ga pri zdravljenju eozinofilnih bolezni poskušamo prekiniti oziroma zavreti (4).

### **EOZINOFILIJA**

O eozinofiliji govorimo, kadar je absolutno število eozinofilcev v periferni krvi več kot 500 celic na mikroliter krvi ( $>0,5 \times 10^9/L$ ), hipereozinofilija označuje porast nad 1500 celic na mikroliter krvi ( $> 1,5 \times 10^9/L$ ).

V gastroenterologiji termin eozinofilija pogosto uporabljamo v smislu patološke infiltracije oziroma prisotnosti eozinofilcev v tkivu – na primer ezofagealna eozinofilija. Bolezensko prisotnost eozinofilcev definira patolog ob pregledu biopsijskih vzorcev. Kriteriji za patološko tkivno eozinofilijo so semikvantitativni (število celic na polje pri veliki povečavi) in se razlikujejo od vrste preiskovanega organa. Kot smo že omenili, so eozinofilci v nekaterih tkivih normalna najdba, zato meja med normalno in bolezensko prisotnostjo ni vedno ostro začrtana (5). Pri postavitvi diagnoze se patologi opirajo tudi na klinične podatke (driska, bolečine v trebuhu, disfagija idr).

Potrebno je poudariti, da razmerje med periferno in tkivno eozinofilijo ni sorazmerno; pri bolniku lahko odkrijemo izrazito tkivno eozinofilijo z normalno krvno sliko in obratno. Prav tako število eozinofilcev ne odraža stopnje vnetja in obsega poškodbe prizadetega organa; merilo za to so usmerjeni laboratorijski testi, slikovna diagnostika in klinična ocena. Število eozinofilcev tudi ni zanesljiv pokazatelj povzročitelja (vzrok je lahko le nakazan – npr. ekstremna eozinofilija govori bolj v smeri akutne eozinofilne levkemije kot astme) (6).

### **VZROKI ZA NASTANEK EOZINOFILIJE**

Eozinofilija je redko samostojna, idiopatska entiteta, ampak je znak številnih bolezni. Pristop k bolniku s periferno eozinofilijo je relativno kompleksen in presega okvirje ter namen tega prispevka. V gastroenterologiji se v veliki večini srečujemo z bolniki, ki imajo vodilne simptome s strani prebavnega trakta. Pri tovrstnih bolnikih je eozinofilija omejena le na ta organski sistem ali pa jo spremlja blaga do zmerna periferna eozinofilija – v takšnih primerih govorimo o »primarni«  
gastrointestinalni eozinofiliji (1,2). Ker vedno obstajajo izjeme, moramo poznati in pred postavitvijo diagnoze izključiti morebitne druge vzroke za eozinofilijo, saj se zdravljenje lahko bistveno razlikuje. Nekatera eozinofilna obolenja lahko bolnika neposredno življensko ogrožajo. V takih primerih je potrebna hospitalizacija in obravnava pacienta s strani hematologa in infektologa ter glede na morebitno prizadetost specifičnih organov še zdravnika druge specialnosti (6).

Glavni vzroki za pojav eozinofilije so:

- Okužbe
- Alergijske/Avtoimunske bolezni
- Zdravila
- Neoplazme (krvni in raki čvrstih organov)

### OMEJENE (PRIMARNE) EOZINOFILNE BOLEZNI PREBAVIL

Eozinofilno vnetje lahko prizadene katerikoli del prebavnega trakta (vključno z akcesornimi organi). Bolezen poimenujemo glede na obolen segment – eozinofilni gastritis, eozinofilni hepatitis, eozinofilni kolitis itd.

V primeru vnetja prebavne cevi, lahko le-to zajema vse ali le posamezne sloje prebavne cevi: sluznico, mišično plast in subserozo (3). Bolniki s prizadeto sluznico najpogosteje navajajo bolečine v trebuhu, slabost in drisko. Pri obsežnem vnetju tankega črevesa se lahko pojavi malabsorpcija, hujšanje, izguba beljakovin. Vnetje mišične plasti lahko vodi do razvoja znakov črevesne obstrukcije, pseudoahalazije, gastropareze. Pri bolnikih s prizadeto subserozo se lahko pojavi eozinofilni ascites, ki ga včasih spremlja eozinofilni plevralni izliv. Normalna sluznica predstavlja diagnostični izziv, saj endoskopske biopsije segajo največ do podsluznične plasti in ne izključujejo vnetja globljih slojev. Ob sumu na obolenje mišične plasti je potrebna kirurška biopsija celotne stene. Subserozno obliko bolezni potrdimo z analizo ascitesa, ki prikaže povišano število eozinofilcev.

Etiologija bolezni ni povsem jasna. Vedno več dokazov govori, da so v ozadju mehanizmi preobčutljivostnih reakcij – t.i. imunsko pogojene bolezni. To domnevo podpira tudi dejstvo, da imajo številni bolniki pridružena atopijska obolenja (astma, alergijski rinitis idr.). Sprožilci so najpogosteje antigeni v hrani.

Zdravljenje je relativno težavno; po končani terapiji pogosto pride do relapsa oziroma recidiva bolezni. V poštef pride elementarna dieta ali izključitev šestih skupin živil (jajca, mleko, soja, oreški, žita in morski sadeži), kar bolniki dolgoročno težko dosledno izvajajo. Drug pristop je zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi, ki jih predpišemo za šest tednov. Neredko je terapijo zaradi slabega odgovora potrebno podaljšati, nekateri bolniki pa potrebujejo trajno vzdrževalno zdravljenje z nizkimi odmerki.

### EOZINOFILNI EZOFAGITIS

To obliko eozinofilije posebej poudarjamo zaradi izrazitega skoka v pojavnosti in razširjenosti v zadnjih dvajsetih letih. Navkljub temu je ozaveščenost tako strokovne kot splošne javnosti relativno omejena. Značilni simptomi eozinofilnega ezofagitisa pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku, prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih in simptomi refraktorne gastroezofagealne refluksne bolezni. Dolgotrajno vnetje lahko privede do zožitve ali celo zapore požiralnika. Pri otrocih se bolezen lahko manifestira kot bruhanje, anoreksija (zavračanje hrane) in bolečine v zgornjem delu trebuha. Pogosteje zbolijo osebe moškega spola. Histološka slika prikaže eozinofilno infiltracijo (več kot 15 eozinofilcev na polje pri veliki povečavi), razvije se lahko tudi značilna endoskopska slika. Nekateri avtorji prištevajo EoE kot naslednji korak v sosledju t.i. atopijskega pohoda (dermatitis, alergija na hrano, astma in alergijski rinitis) (7). Zdravljenje vključuje zaviralce protonske črpalke, za katere se je izkazalo, da imajo sekundaren, protivnetni učinek preko zaviranja sinteze eotaksinov. V poštef pride tudi poskus izločanja ene ali več od šestih skupin živil. Glukokortikoide, za razliko od eozinofilnega vnetja v drugih segmentih prebavnega trakta, uporabljamo lokalno (8,9).

### EOZINOFILIJA PRI DRUGIH BOLEZNIH PREBAVIL

Eozinofilija požiralnika je lahko posledica gastroezofagealne reflukse bolezni, kar včasih težko ločimo od eozinofilnega ezofagitisa. Možen je tudi soobstoj obeh entitet.

Eozinofilno vnetje tankega in debelega črevesa je včasih znak celiakije, čeprav je za to bolezen značilna limfocitna infiltracija.

Periferna in tkivna eozinofilija lahko spremlja kronično vnetno črevesno bolezen, med katero spadata Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis. Predvsem pri ulceroznem kolitisu je eozinofilija slab prognostični pokazatelj, ki nakazuje težak potek bolezni in večjo verjetnost za sočasni razvoj primarnega sklerozantnega holangitisa (10).

Opisani so tudi primeri eozinofilije pri okužbi z bakterijo *Helicobacter pylori*.



## PRIZADETOST PREBAVIL PRI DRUGIH BOLEZNIH Z EOZINOFILIJO *HIPEREOZINOFILNI SINDROM*

Je oznaka za (periferno) hipereozinofilijo, brez jasnega vzroka, ki traja vsaj šest mesecev, pridruženi so znaki okvare enega ali več organskih sistemov. Poleg prebavil vnetje pogosto zajame srce in centralni živčni sistem. Pred postavitvijo diagnoze, je potrebno izključiti druge vzroke za pojav eozinofilije. Nezdravljena bolezen je progresivna in se pogosto konča s smrtnim izidom.

### *EOZINOFILNA GRANULOMATOZA S POLIANGITISOM (CHURG-STRAUSSOV SINDROM)*

Je redko, avtoimunsko vnetje srednje velikih žil, ki se značilno pojavi pri ljudeh z znano alergijsko astmo. Potek bolezni razdelimo na tri stopnje: alergijska, eozinofilna in vaskulitična stopnja. Pri slednji lahko pride do prizadetosti prebavil, kar se kaže kot peritonitis, nastanek ulkusov, perforacija, akalkulozni holecistitis in granulomatozni apendicitis. Kriteriji iz leta 1990 za potrditev bolezni določajo prisotnost vsaj štirih od šestih znakov: astmo, periferna eozinofilijo, nevropatijo, pljučne infiltrate, obolenje obnosnih sinusov (polipi) in histološko potrjeno tkivno eozinofilijo.

### *STRONGILOIDOZA*

Je parazitoza, ki jo povzroča glista *Strongyloides stercoralis*. Okužba je endemična v tropskih in subtropskih krajih, odkrili pa so jo tudi v južni Evropi vključno s Slovenijo. Če bolnika zaradi suma na primarno eozinofilno bolezen prebavil zdravimo s glukokortikoidi, lahko pride do t.i. hiperinfekcijskega sindroma oziroma do diseminirane oblike bolezni z visoko smrtnostjo (11).

### *MALIGNI BOLEZNI*

Eozinofilija lahko spremlja številne rakave bolezni. Izrazito povišani periferni eozinofilci so značilni za nekatere hematološke neoplazije: akutno in kronično eozinofilno levkemijo, kronično mieloično levkemijo, sistemsko mastocitozo, B in T celični limfome, akutno limfoblastno levkemijo, Sézaryev sindrom idr. Eozinofilijo lahko povzročijo tudi nehematološki oziroma tumorji solidnih organov. V prvi vrsti so žlezni karcinomi prebavil in dihal ter ploščatocelični raki kože, rodil, sečnega mehurja in žrela.

### *ZDRAVILA*

Pri obravnavi bolnika z eozinofilijo je potrebna natančna anamneza jemanja zdravil, saj so le-ta lahko vzrok za bolezensko reakcijo, ki se včasih manifestira z eozinofilijo. Ena izmed hujših oblik je DRESS sindrom (angl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Gre za idiosinkratično reakcijo, ki se lahko pojavi več tednov po izpostavljenosti zdravilu. V ospredju so predvsem kožne spremembe, vendar vnetje lahko prizadene številni organe, med njimi tudi jetra (v 60 do 90% primerov), kar se kaže s patološkim hepatogramom. Simptomi lahko trajajo še več let po opustitvi zdravila.

### *BOLEZNI VEZIVNEGA TKIVA, AVTOIMUNSKE BOLEZNI IN DRUGA STANJA*

Eozinofilijo med drugim srečamo pri: Addisonovi bolezni, dermatomiozitisu, revmatoidnem artritisu, sistemski sklerozi, Sjögrenovem sindromu, zavrnitvenih reakcijah, reakciji presadka proti gostitelju, buloznem pemfigoidu, sarkoidozi, sindromih imunske pomanjkljivosti (HIV, IPEX, sindrom hiperimunoglobulinov E).

### *ZAKLJUČEK*

Eozinofilne bolezni prebavil so redka skupina obolenja, ki lahko prizadenejo celotno prebavno cev in pridružene organe. Pred postavitvijo diagnoze in pričetkom zdravljenja moramo izključiti druge najpogostejše vzroke eozinofilije, kot so: okužbe, reakcije na zdravila, maligne bolezni in nekatera avtoimunska obolenja. Etiologija primarne bolezni prebavil ni povsem jasna. Vedno več podatkov govori, da gre v osnovi za preobčutljivostne reakcije na antigene, ki se največkrat nahajajo v hrani. Simptomi in znaki bolezni odražajo moteno delovanje prizadetega organa. Zdravljenje obsega izogibanje alergenom s posebno dieto in glukokortikoide.

*LITERATURA:*

1. Egan M, Furuta GT. Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018;121(2):162–7.
2. Zuo L, Rothenberg ME. Gastrointestinal Eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):443–55.
3. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 2007;31(1):54–8.
4. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of Eosinophilia in the Pathogenesis of Hypereosinophilic Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):357–75.
5. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):257–68.
6. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;126(1):39–44.
7. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528–33.
8. Ruffner MA, Kennedy K, Cianferoni A. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis: recent advances and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):83–95.
9. Yang G-Y, Attwood SE, Wershil BK, Arva NC, Gonsalves NP, Ferreira CT, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022–1033.e10.
10. Barrie A, Mourabet M El, Weyant K, Clarke K, Gajendran M, Rivers C, et al. Recurrent blood eosinophilia in ulcerative colitis is associated with severe disease and primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(1):222–8.
11. Agatonovič A, Kern I, Triler N et al. Strongiloidoza pri bolnici z zmanjšanim imunskim odzivom. *Zdrav Vestn*. 2007; 76: 87-90.

## **CISTIČNA FIBROZA**

*David Lestan dr.med., KO za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

Cistična fibroza (CF) spada med redke bolezni, kar pomeni, da prizadene **manj kot 5 ljudi na 10.000 prebivalcev**. CF je med temi najpogostejša genetska, avtosomno recesivna bolezen, pri otroku se izrazi, če prejme okvarjen gen od obeh staršev. Oboli približno 1 od 5000 novorojenih letno, prenašalec mutacije pa je vsak 25. človek. V Sloveniji se vsako leto rodijo 3 do 4 otroci s cistično fibrozo. Če predpostavljamo, da znaša njihova povprečna življenjska doba približno 30 let, je v Sloveniji okoli 100 bolnikov s cistično fibrozo. CF povzroči mutacija na dolgem kraku sedmega kromosoma, ki kodira transmembranski protein, t.i. kloridni kanalček ("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", CFTR). CFTR je prisoten v vsakem organu, ki proizvaja mukus (pljuča, jetra, pankreas, črevo, znojne žleze,...). Poznamo skoraj 2000 mutacij gena za CFTR. Mutacija v genu povzroči okvaro v funkciji kanalčka, kar ima za posledico gost in lepljiv mukus, ki maši dihalni in prebavni sistem. Simptomi cistične fibroze so odvisni od stopnje prizadetosti določenega organa. Simptomi se v poteku bolezni tudi spreminjajo. Najpogosteje so prizadeti pljuča in pankreas. Glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti je bolezen pljuč. Najpomembnejša pri zmanjševanju napredovanja pljučne prizadetosti je toaleta dihal (inhalacije hipertonične NaCl in DNAze, izkašljevanje). Pomembno je tudi pravočasno (čimprejšnje) antibiotično zdravljenje, ki kasneje v poteku bolezni in razvoju kronične okužbe zahteva tudi parenteralno aplikacijo kombinacije antibiotikov. Vsako poslabšanje povzroči hitrejši upad pljučne funkcije, dokler ne pride do respiratorne odpovedi. Zaenkrat je v teh primerih transplantacija pljuč edini možni način preživetja bolnikov. Bolnike je potrebno napotiti v transplantacijski center takrat, ko je 5-letno preživetje manj od 30%. To je takrat, ko je FEV1 manjši od 30% predvidenega oz. FEV1 hitro upada (posebno pri mladih ženskah); so prisotna pogosta poslabšanja, ki zahtevajo antibiotično zdravljenje; je prisoten ponavljajoči se pnevmotoraks; ko so prisotne hemoptize, ki jih ne moremo obvladati z embolizacijami; je prisotna napredujoča kaheksija; kadar bolnik na 6-minutnem testu hoje prehodi manj kot 400 m, kadar je v plinski analizi arterijske krvi  $pCO_2 > 6.7$  kPa,  $pO_2 < 7.3$  kPa in/ali je prisotna pljučna hipertenzija. V Sloveniji pripravljamo na transplantacijo in vodimo bolnike po njej od leta 1999, v zadnjem letu pa izvajamo transplantacije v UKC Ljubljana. Od leta 1999 je bilo transplantiranih 77 bolnikov (vse bolezni), 37 žensk in 40 moških. Povprečna starost je 45 let (4 - 65 let), opravljenih pa je bilo 72 obojestranskih, 4 enostranske transplantacije in ena kombinirana (srce in pljuča). Umrlo je 21 bolnikov, 5-letno preživetje je približno 68%. Pri nas trenutno pred transplantacijo vodimo 14 bolnikov s CF. Transplantacijo smo opravili pri 19 bolnikih, od teh jih je 6 umrlo (3 v prvem letu po transplantaciji, eden po 4 letih, drug po 8 letih in tretji po 17 letih). Kljub temu, da s transplantacijo izboljšamo kvaliteto življenja in preživetje, težave, povezane z ostalimi organskimi sistemi, v sklopu CF ostajajo. Pozorni moramo biti na okužbe, saj imajo bolniki kolonizacijo z rezistentnimi bakterijami v zgornjih dihalih (*P. aeruginosa*). Izredno pomembno pa je tudi vodenje bolnikov s strani ostalih specialistov. Najpomembnejša je obravnava pri gastroenterologih, saj so poleg pljuč v sklopu CF najpogosteje prizadeta tudi prebavila.

## **CISTIČNA FIBROZA – BOLEZEN PREBAVIL**

*Katja Novak dr.med., KO za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

### **UVOD**

CFTR celična membranska beljakovina je prisotna na apikalni strani duktalnih epitelnih celic pankreasa in žolčnih vodov ter v sluznici celotnega prebavnega trakta. Posledica motenega delovanja CFTR je zmanjšano izločanje klorida in bikarbonata v lumen, kar poveča viskoznost pankreatičnega soka, žolča in vsebine v prebavnem traktu (1).

### **TREBUŠNA SLINAVKA**

Med prebavnimi organi je pri skoraj vseh bolnikih najbolj prizadeto delovanje trebušne slinavke, ki se klasično kaže z eksokrinno insuficienco, torej pomanjkanjem prebavnih encimov, zlasti lipaze. Bolniki imajo lahko tipično klinično sliko z znaki malabsorpcije maščob: napihnjenost, bolečine v trebuhu, hujšanje. Eksokrinno insuficienco dokažemo z določitvijo elastaze v blatu in dosmrtno zdravimo z nadomestki pankreatičnih encimov (lipaza, amilaza, proteaza) v odmerkih: 500E lipaze/kg TT na obrok, maksimalno 10.000E lipaze/kg TT na dan oz 4000E lipaze/g zaužitih maščob. Zaradi malabsorpcije je pri bolnikih potrebna hiperkalorična prehrana in dodatki vitaminskih pripravkov z lipidotopnimi vitamini in mikroelementi. Pri napredovali okvari trebušne slinavke se pojavi tudi endokrina insuficienca t.j. sladkorna bolezen. (1)

### **GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN (GERB)**

Patofiziološki mehanizmi povezanosti GERB in boleznih pljuč so kompleksni in dvosmerni. Simptomatski GERB s klasično zgago in regurgitacijo kisle vsebine naj bi bil prisoten pri četrtini odraslih bolnikov CF. S 24h pHmetrijo z impedanco so potrdili patološki kisli refluks pri 87% bolnikov in duodenogastrični gastroezofagealni refluks pri 35%. Na pogostost refluksa močno vplivajo dejavniki pljučne bolezni, kot so znižanje pritiska v spodnjem požiralnikovem sfinktru (LES) zaradi zdravil, tehnike respiratorne fizioterapije, znižan intratorakalni pritisk. Bolnike zdravimo z inhibitorji protonске črpalke, če je možno obdobje v odmerku 40mg do 2x40mg 8-12 tednov. Bolniki morajo opraviti endoskopske preiskave zgornjih prebavil, tudi za izključitev Barrettovega požiralnika. Bolnike, ki so rezistentni na zdravljenje z zdravili in/ali imajo hiatalno hernijo, lahko napotimo na kirurško zdravljenje s fundoplikacijo. GERB naj bi bil tudi povezan kronično zavrnitveno reakcijo pljuč po presaditvi (sindrom obliterativnega bronhiolitisa). (2)

### **TANKO IN DEBELO ČREVO**

Ena prvih kliničnih manifestacij cistične fibroze je mekonijijski ileus, kar je obstrukcija črevesa pri novorojenčkih in ima prevalenco 14-20%. Doleti bolnike z najtežjo obliko CF (homozigote s klasično mutacijo CFTR) in je vedno sočasna s pankreatično insuficienco. Pri odraslih poznamo *sindrom distalne intestinalne obstrukcije (DIOS)*, ki ima podobno prevalenco 16-20%. Gre za obstrukcijo tankega črevesa s plastelinu podobno črevesno vsebino v terminalnem ileumu in na ileocekalnem prehodu. Bolniki imajo krčevite bolečine v trebuhu in tipno valjasto rezistenco desno ob popku. Lahko se razvije ileus, vendar gre običajno za nepopolno obstrukcijo, ki jo lahko konzervativno zdravimo z osmotskimi odvajali (PEG) in vodotopnim kontrastnim sredstvom (gastrografin) v obliki klizem. Kirurškemu zdravljenju se poskusimo izogniti. Pri bolnikih s CF je 10x pogostejša intusepcija črevesa kot pri splošni populaciji, medtem ko je akutni apendicitis redek. (3)

Bolniki s CF imajo drugačno bakterijsko floro v črevesu kot zdravi. Govorimo o disbiozi mikrobiote debelega črevesa, ki je posledica predvsem nižjega pH in večje gostote črevesne vsebine tankega črevesa. Vpliva tudi daljši čas prehoda črevesne vsebine in pogosto ali konstantno zdravljenje z antibiotiki. V mikrobioti prevladujejo gram negativne možno patogene bakterije, predvsem *Escherichia coli*. Če bolnik razvije simptome hudega meteorizma, posumimo na *razrast bakterij v tankem črevesu (SIBO)* in bolnika zdravimo s pulzom metronidazola 3x400mg/d p.o. ali rifaksimina 2x1100mg/d p.o. 14 dni, kar ponovimo po 14 dneh. Smiselnost rednega prejemanja pre- in probiotikov pri bolnikih s CF še ni nedvoumno dokazana. (3)

### PRESEJANJE RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE (DČD)

Tveganje za raka DČD je pri bolnikih s cistično fibrozo (CF) 5 - 10 krat višje kot v splošni populaciji in 25 - 30 krat višje pri bolnikih po presaditvi organa. Najpogostejša lokacija raka je desni del debelega črevesa. Presejalna metoda izbora je kolonoskopija po pripravi prilagojeni bolnikom s CF. Ti bolniki potrebujejo intenzivnejši protokol čiščenja črevesa s tremi do štirimi litri osmotskega odvajala, zadnjega 4-6h pred preiskavo. Z izvajanjem kolonoskopij začnemo po 40. letu starosti vsakih 5 let oz 3 leta, če je bil odkrit adenomatozni polip ali glede na zadnji izvid. Pri bolnikih s presajenim organom začnemo s presejanjem po 30. letu starosti v roku dveh let po presaditvi. (4)

### JETRA, ŽOLČNIK IN ŽOLČNI VODI

Povečana viskoznost žolča povzroči moten odtok žolča, posledično zastajanje toksičnih hidrofobnih žolčnih kislin, ki poškodujejo epitelne celice žolčnih vodov ter s tem aktivirajo vnetni odziv in fibrozni preustroj jetrnega parenhima. S cistično fibrozo povezana kronična jetrna bolezen (*CFLD, cystic fibrosis associated liver disease*) je po pogostosti 3. vzrok za smrt pri bolnikih. Prevalenca ni znana, ker ni jasnih diagnostičnih kriterijev. Večina bolnikov je asimptomatskih, 3-5% bolnikov razvije portalno hipertenzijo in jetrno cirozo, slednjo pogosteje pri sočasni prisotnosti Z alela alfa1 antitripsina. Pri vseh bolnikih letno spremljamo jetrne encime in sintetsko funkcijo jeter ter obdobje opravljamo UZ trebuha po potrebi z Dopplerjem jetrnega žilja. Zlati standard za potrditev fibroze je biopsija jeter. Bolnike standardno zdravimo z ursodeoksiholno kislino (UDCA) v odmerku 10-15mg/kg TT. Dosežemo izboljšanje laboratorijskih parametrov, na preživetje in napredovanje kronične jetrne bolezni pa ni dokazanega vpliva. Pri bolnikih z jetrno cirozo in znaki portalne hipertenzije je pri zdravljenju s transplantacijo pljuč nevarno, da bo prišlo do dekompenzacije jeter v pooperativnem poteku, zato se lahko odločimo za kombinirano transplantacijo.

Za bolnike s cistično fibrozo je značilno tudi, da imajo pogosteje, kar 23%, mikro žolčnik. Pogosteje imajo ugotovljene žolčne kamne, cca 25%, vendar so redko simptomatski. Višja je tudi incidenca raka žolčnika in žolčnih vodov, zlasti pri bolnikih po presaditvi. (5)

### OBRAVNAVA BOLNIKA S CF V GASTROENTEROLOŠKI AMBULANTI

Bolniki s CF običajno potrebujejo pregled pri gastroenterologu enkrat do dvakrat letno. Med pregledom v anamnezi poizvemo, kako se bolnik prehranjuje (apetit, zadosten kaloričen vnos, režim jemanja nadomestkov pankreatičnih encimov), kako odvaja blato (driske, zaprtje), če ima bolečine v trebuhu ali napihjenost. Pri kliničnem pregledu smo pri palpaciji trebuha posebej pozorni na hepatomegalijo, tipno skibala, meteorizem. Preverimo telesno težo oz indeks telesne mase (ITM). Nujna so navodila bolniku glede rednega odvajanja blata mehke konsistence vsak dan, tudi s pomočjo odvajal (laktuloza). Pri bolnikih po prebolelem DIOS svetujemo čiščenje črevesa z osmotskimi odvajali na 1-2 meseca. Kontroliramo laboratorijske izvide: jetrne encime in sintetsko funkcijo jeter (albumin, INR), mikroelemente cink in selen, status železa (Fe, feritin, TIBC), lipidotopne vitamine D, E, A. Glede na izvide napravimo osnovno prehransko svetovanje (predpis prehranskih dodatkov) in korigiramo odmerke vitaminskih pripravkov. Predvidimo endoskopke preiskave zgornjih in spodnjih prebavil ter ultrazvok trebuha in druge preiskave po potrebi glede na simptomatiko in izvide.

### LITERATURA:

1. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar;13(3):175-85. doi: 10.1038/nrgastro.2015.226.
2. Maqbool A, Pauwels A. Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S2-S13. doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.007.
3. Abraham JM, Taylor CJ. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. *J Cyst Fibros.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S40-S49. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.013.
4. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. Hadjiliadis D<sup>1</sup>, Khoruts A<sup>2</sup>, Zauber AG<sup>3</sup>, Hempstead SE<sup>4</sup>, Maisonneuve P<sup>5</sup>, Lowenfels AB<sup>6</sup>; Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force. *Gastroenterology.* 2018 Feb;154(3):736-745.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.012.
5. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 May;34(3):146-151. doi:10.1097/MOG.0000000000000432.

## **POMANJKANJE ALFA-1 ANTITRIPSINA**

*Anja Rihtaršič, dr. med., KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana*

*Matevž Harlander, dr. med., KO za pljučne bolezni in alergije, UKC Ljubljana*

### **UVOD**

Pomanjkanje alfa-1 antitripsina (AAT) je dedna bolezen pljuč, jeter in zelo redko kože, ki najpogosteje nastane zaradi motenega sproščanja AAT iz hepatocitov v kri. Gre za avtosomno kodominantno bolezen in je posledica mutacije gena serpina 1 na kromosomu 14, ki kodira AAT. AAT je najpomembnejša antiproteaza. Klinično se najpogosteje kaže v obliki pljučne prizadetosti (emfizem), redkejša pa je okvara jeter (1).

### **RAZDELITEV**

Pomanjkanje AAT je posledica mutacije gena serpina 1 na dolgi ročici kromosoma 14, ki nosi zapis za nastanek proteina AAT. Znanih je več kot 120 različnih variant/alelov gena serpina 1. Ločimo jih s pomočjo izoelektričnega fokusiranja in so označeni glede na hitrost potovanja proteina v elektroforezi (F – fast, M- medium, S- slow, Z – very slow) (2). S temi črkami ter pripono PI\* (proteazni inhibitor) tako poimenujemo alele, ki so prisotni: PI\*M – normalno stanje, PI\*Z in PI\*S pa sta najpogostejši mutaciji serpina 1 gena, ki vodita v pomanjkanje AAT. Klinično najbolj pomemben tako za nastanek pljučne bolezni kot jetrne bolezni je fenotip ZZ, ki ga ima do 96% bolnikov, ostanek predstavljajo še fenotip SZ in druge redke variante. Pri fenotipih MZ, MS in SS je koncentracija AAT praviloma zadostna in v odsotnosti drugih dejavnikov niso povezani s klinično pomembno boleznijo (3).

Bolniki, ki ne sintetizirajo AAT zaradi motnje v transkripciji ali translaciji, so izjemno redki. Pljučna prizadetost v tej skupini je najhujša, jetrna bolezen se ne razvije. Redki so tudi disfunkcionalni aleli, pri kateri pride do normalne količine AAT, a ta ni funkcionalen.

### **ETIOPATOGENEZA**

AAT je serinski proteazni inhibitor (PI) proteolitičnega encima elastaze, ki ga izločajo aktivirani nevtrofilci v pljučih. AAT sintetizirajo hepatociti in v manjši meri tudi makrofagi, nato pa se izločijo v krvni obtok. Najpomembnejša naloga AAT je inhibicija elastaze nevtrofilcev v pljučih. Ob pomanjkanju AAT v krvi pride do neravnovesja med proteazami in antiproteazami, zato je motena inhibicija elastaze. Slednja razgradi makromolekule alveolarnega intersticija pljučnega parenhima in nastane emfizem (1). Za nastanek bolezni so pomembni tudi dejavniki okolja, predvsem kajenje. Cigaretni dim namreč s svojimi oksidanti inaktivira že tako majhne količine AAT ter poveča elastazno aktivnost v pljučih. Patogeneza jetrne okvare pri bolnikih s pomanjkanjem AAT poteka na drugačen način. Mutacija gena za AAT vodi v nastanek napačno zgrajenih proteinov. Nekaj teh proteinov se uniči v procesu proteolize, preostali pa se kopičijo znotraj endoplazemskega retikuluma hepatocitov. Posledica kopičenja so številne reakcije, ki vodijo v poškodbo hepatocitov, celično smrt in kompenzatorno proliferacijo. Rezultat teh dogodkov je različen obseg jetrne okvare (2).

### **EPIDEMIOLOGIJA**

V Evropi je bila ocenjena prevalenca fenotipa MZ 1/36, fenotipa SZ 1/1000 in fenotipa ZZ 1/5000 (4). Geografske razlike so znatne – najvišja prevalenca fenotipa ZZ je bila v Skandinaviji, najvišja prevalenca fenotipa SZ pa na Iberskem polotoku. Drugje po svetu izstopajo določeni deli ZDA ter Kanade, jugovzhodna Avstralija in Nova Zelandija (5).

Podatkov o prevalenci pomanjkanja AAT v Sloveniji nimamo. Na UKPA Golnik so v zadnjih 10 letih opravili 591 genotipizacij z metodo PCR, od česar je imelo 364 (61,5%) bolnikov fenotip MM, 165 (27,9%) fenotip MZ, 33 (5,6%) fenotip MS, 26 (4,4%) fenotip ZZ in 3 (0,5%) fenotip SZ.

Pet bolnikov s pomanjkanjem AAT (vsi fenotip ZZ) je imelo do sedaj opravljeno presaditev pljuč (7% presaditev). Trenutno v UKC Ljubljana ni v obravnavi nobenega bolnika s hudo jetrno okvaro. Največ bolnikov, ki se spremljajo zaradi jetrne okvare, ima fenotip MZ. Mnogi bolniki (zlasti s pljučno boleznijo) ostanejo nedagnosticirani.

### **KLINIČNA SLIKA**

#### **PRIZADETOST PLJUČ**

Klasična slika prizadetosti pljuč je nastanek panacinarnega emfizema z dominanco v spodnjih pljučnih

režnjih in posledično kronična zapora dihalnih poti. S stališča pljučne funkcije ni razlik glede na ostale oblike kronične obstruktivne pljučne bolezni. Pridružene so lahko tudi bronhiektazije, emfizemske bule in bronhialna preozivnost. Do klinično pomembne prizadetosti lahko pride že v zgodnji odrasli dobi. Bolezen je tipično progresivna in vodi v dihalno odpoved. Bolezen pomembno modificirajo tudi zunanji dejavniki, v prvi vrsti kajenje. Preživetje kadilcev s fenotipom ZZ je v povprečju 48-52 let, nekadilcev 60-68 let (1). Tudi emfizem zaradi pomanjkanja AAT lahko označujejo akutna poslabšanja, ki so lahko v primerjavi z ostalimi bolniki s KOPB daljša in z intenzivnejšim vnetjem (6).

#### *PRIZADETOST JETER*

Jetrna okvara se lahko pojavi že v zgodnjem otroštvu ali kasneje v odrasli dobi in se niti klinično niti laboratorijsko ne razlikuje od jetrnih bolezni druge etiologije. Pri dojenčkih/otrocih se lahko pomanjkanje AAT manifestira kot daljša neonatalna holestaza, neonatalni hepatitis, hepato(spleno)megalija ali celo kot ciroza. Nekateri otroci so naključno najdeni med sistematskimi pregledi na podlagi patološkega hepatograma. Odrasli navadno zbolijo v tretjem ali četrtem desetletju življenja. Obseg bolezni je različen: od blago povišanih jetrnih encimov, ko je bolnik asimptomatski, do jetrne fibroze, ciroze in hepatoceličnega karcinoma (HCC) (7,8). Kronične spremembe jeter razvije okoli 30-40% bolnikov s hudim pomanjkanjem AAT (9). Variabilnost klinične slike še ni popolnoma pojasnjena, verjetno so vključeni tudi dodatni dejavniki (genetika, okolje, okužba z virusi, sočasno uživanje alkohola, BMI) (10).

#### DIAGNOZA

Značilna je znižana vrednost AAT v krvi. V elektroforezi serumskih beljakovin manjka normalni vrh na mestu alfa-1-globulina, koncentracija alfa1 frakcije v proteinogramu pa je nizka. Diagnozo lahko potrdimo s fenotipizacijo AAT z izoelektričnim fokusiranjem, se pa danes bolj poslužujemo genotipizacije s PCR. Redko se poslužujemo sekvenciranja celotnega gena. V diagnostiki jetrne ciroze biopsija jeter običajno ni potrebna, je pa lahko koristna za opredelitev stopnje jetrne okvare. V histoloških vzorcih jetrnega tkiva lahko najdemo značilna PAS-pozitivna eozinofilna zrnca v citoplazmi hepatocitov (11).

#### ZDRAVLJENJE

##### *PLJUČNA BOLEZEN*

Edina usmerjena možnost zdravljenja je nadomeščanje AAT (6). V randomiziranih raziskavah niso pokazali, da bi na ta način upočasnili zmanjševanje pljučne funkcije. Je pa zadnja v tej vrsti pokazala, da se pri bolnikih, ki prejemajo nadomestek AAT, upočasnijo zmanjševanje pljučne gostote ocenjene s CT. Dostopnost terapije omejuje visok strošek. V ostalem se poslužujemo enakega pristopa kot pri bolnikih z drugimi oblikami KOPB, čeprav o učinkovitosti različnih zdravil pri bolnikih z AAT skoraj nimamo podatkov. Pri izbranih bolnikih pride v upoštevanje endoskopska ali kirurška redukcija pljučnega volumna in presaditev pljuč.

##### *JETRNA BOLEZEN*

Specifičnega zdravljenja bolnikov s pomanjkanjem AAT in jetrno okvaro (še) ni. Bolnike cepimo proti hepatitisu A in B. Odsvetujemo jim uživanje alkohola. Zaplete jetrne ciroze obravnavamo na enak način, kot zaplete ciroz drugih etiologij. Učinkovito zdravljenje bolnikov z razvito jetrno cirozo ter njenimi zapleti je transplantacija jeter. 5-letno preživetje teh bolnikov (otrok in odraslih) je okoli 80-85% (12). Povprečna starost ob transplantaciji je 52 let, več transplantiranih je moškega spola.

#### ZAKLJUČEK

Pomanjkanje AAT lahko povzroči bolezen pljuč ali jeter. Na pomanjkanje AAT moramo pomisliti zlasti kadar do bolezni pride pri mlajših bolnikih brez izpostavljenosti zunanjim dejavnikom. Obravnava bolezni je trenutno enaka kot pri bolnikih brez pomanjkanja AAT, a bo morda v prihodnosti tudi pri nas možno zdravljenje z nadomeščanjem AAT.

*VIRI:*

1. Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Am J Med.* 2008 Jan 1;121(1):3–9.
2. Teckman JH, Blomenkamp KS. Pathophysiology of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease. In: *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2017. p. 1–8.
3. Bornhorst JA, Greene DN, Ashwood ER, Grenache DG.  $\alpha$  1 -Antitrypsin Phenotypes and Associated Serum Protein Concentrations in a Large Clinical Population. *Chest.* 2013 Apr;143(4):1000–8.
4. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI\*S and PI\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J.* 2006 Jan 1;27(1):77–84.
5. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):164–9.
6. Edgar R, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner A. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 May;Volume 12:1295–308.
7. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005 Apr;26(2):154–66.
8. Parfrey H, Mahadeva R, Lomas DA. Alpha(1)-antitrypsin deficiency, liver disease and emphysema. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Jul;35(7):1009–14.
9. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol.* 2008 Aug;103(8):2136–41; quiz 2142.
10. Alves Pedroso ML, Didoné Filho CN, Radunz V, de Barros JA. Liver damage in a patient with Gaucher's disease type 1 and alpha-1 antitrypsin deficiency: a potential epigenetic effect? *J Gastrointest Liver Dis.* 2019 Mar 1;28(1):121–3.
11. Mitchell EL, Khan Z. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. *Curr Pathobiol Rep.* 2017;5(3):243–52.
12. Carey EJ, Iyer VN, Nelson DR, Nguyen JH, Krowka MJ. Outcomes for recipients of liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency-related cirrhosis. *Liver Transplant.* 2013 Dec;19(12):1370–6.



## **PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PRI ZDRAVJENJU OKUŽBE S HP**

*Mitja Košnik, dr. med., Katedra za interno medicino, MF Ljubljana; Klinika Golnik*

Epidemiološke analize pokažejo, da vsaj 10% ljudi meni, da so preobčutljivi za antibiotik. Za zdravnika je zelo neprijeten položaj, ko bolniku okuženem s HP želi predpisati terapijo, pa bolnik bolnik pove, da je za tovrstna zdravila preobčutljiv.

### **POSLEDICE PRECENJENE PREOBČUTLJIVOSTI ZA ANTIBIOTIKE**

Kadar ob indikaciji za antibiotično zdravljenje bolnik reče, da je »alergičen na penicilin«, zdravnik ponavadi bolniku predpiše antibiotik iz druge terapevtske skupine, ponavadi širše spektralen antibiotik. S tem se širi odpornost proti širokospektralnim antibiotikom. Širokospektralni antibiotiki imajo tudi večje število predvidljivih stranskih učinkov od ozkospektralnih antibiotikov.

Druge vrste problem se pokaže pri hospitaliziranih bolnikih. »Na penicilin alergični« bolniki namesto penicilina dobijo fluorokinolone, klindamicin, vancomicin ali cefalosporine tretje generacije. V ameriški raziskavi so bolniki z anamnezo »alergije na penicilin« imeli za 10% daljšo ležalno dobo, za 23.4% več okužb s *C. difficile*, 14.1% več MRSA in 30.1% več VRE okužb<sup>1</sup>. Nepreverjene diagnoze »alergije na penicilin« tako postajajo javnozdravstveni problem in kazalnik kakovosti zdravstvenega sistema<sup>2</sup>.

### **POGOSTOST PREOBČUTLJIVOSTI ZA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA**

Po podatkih farmakovigilance se s preobčutljivostno reakcijo zaplete do 3 % zdravljenj s antibiotiki.<sup>3</sup> Dve tretjini preobčutljivostnih reakcij povzročijo betalaktami (med njimi prevladuje amoksisicilin), med ne-betalaktami pa prevladujejo kinoloni (20 %), makrolidi (6 %) in trimetoprim/sulfametoksazol (6 %).<sup>4</sup>

Večina preobčutljivostnih teh reakcij je blagih. Med bolniki, ki so bili zaradi suma preobčutljivosti napoteni na diagnostiko na Kliniko Golnik, jih je le 6 % imelo anamnezo anafilaksije.<sup>5</sup> Pogostost hudih kožnih preobčutljivostnih reakcij je 4,2 na milijon na leto, najpogosteje po antiepileptikih, nitrofurantoinu, trimetoprimu/sulfametoksazolu in amoksisicilinu.<sup>6</sup>

### **PATOGENEZA ZAPLETOV OB PREJEMANJU PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL**

Večina zapletov, ki jih opazimo ob zdravljenju z antibiotiki, niso preobčutljivostne reakcije. Največkrat so to manifestacija osnovne bolezni (na primer viroze, sistemske bolezni veziva) ali pa predvidljiv neugoden učinek antibiotika (na primer prebavne motnje), morda tudi neugoden učinek drugih zdravil, ki jih bolnik vzame hkrati (analgetik, zeliščna pastila).

Od preobčutljivostnih reakcij na antibiotike pa je večina alergijskih, torej nastanejo zaradi imunskega odziva na zdravilo. Alergijske reakcije potekajo po več mehanizmih in imajo zato različno klinično sliko.<sup>7</sup>

### **KLINIČNA SLIKA PREOBČUTLJIVOSTI ZA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA**

Klinično je pomembna razdelitev alergijskih reakcij v takojšnje in pozne. Takojšnje preobčutljivostne reakcije se pojavijo v eni uri po aplikaciji zdravila, pozne reakcije pa pozneje kot 1 uro po začetku prejemanja zdravila. Reakcije večinoma potekajo s kožno simptomatiko in ne ogrožajo življenja, vendar pa je ob vsakem pojavu kožne simptomatike treba biti pozoren na znake huje potekajočih reakcij (8).

*TAKOJŠNJE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE* potekajo po 1. tipu preobčutljivosti. Najpogostejša klinična slika je urtikarija, občasno se pridruži angioedem. V 20 % se reakcija lahko stopnjuje do anafilaksije.

Diferencialna diagnoza: Urtikarija ob okužbi se lahko pojavi zaradi različnih vzrokov. Vemo, da je virusna okužba najpogostejši vzrok akutne urtikarije. Pomisliti je treba tudi na zdravila, ki jih bolnik ob tem zaužije, predvsem na nesteroidne antirevmatike.

*POZNE PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE* ponavadi posredujejo specifični limfociti T (7). Najpogostejša alergijska reakcija je enostaven makulopapulozni izpuščaj, ki se lahko pojavi že prvi dan zdravljenja, najpogosteje pa med tretjim in enajstim dnem zdravljenja (lahko več dni po zadnjem

odmerku antibiotika). Izpuščaj vztraja še nekaj dni po ukinitvi zdravila, izzveni spontano in ni življenjsko nevaren. Periferna eozinofilija je pogost spremljevalec preobčutljivosti za zdravila. Pozoren je treba biti na pojav znakov, ki napovedujejo hujši potek: boleča in pekoča koža, pojav pustul in bul, spremembe na sluznicah, zlivajoče se spremembe na večji površini telesa, eozinofilija, prizadetost drugih organov (hepatopatija, nefropatija, pnevmonitis). Penicilinski antibiotiki le redko povzročajo hujše kožne reakcije. Te pogosteje vidimo po trimetoprimu/sulfametoksazolu.

Alergija za zdravila poznega tipa z leti praviloma ne izzveni.

Diferencialna diagnoza: Makulopapulozni izpuščaji se pojavljajo v sklopu nekaterih virusnih obolenj, ki so pogosta v otroštvu (ošpice, rdečke, okužba z virusom Epstein-Barr, humani herpesvirus 6, humani parvovirus B19).

## KLINIČNE SITUACIJE, KJER SE POSTAVI SUM PREOBČUTLJIVOSTI ZA ANTIBIOTIKE

1. Bolnik pove, da so mu prepovedali prejemanje penicilinskih antibiotikov, ker je kot dojenček imel zaplet ob tovrstnem zdravljenju. Ponavadi iz anamneze ne izvemo ničesar drugega, ali pa izvemo, da je imel izpuščaje in da zaradi tega ni bil obravnavan na urgenci. Verjetnost preobčutljivosti pri takem scenariju je skoraj nič. Največkrat so bili izpuščaji posledica virusnega egzantema, na primer pete ali šeste bolezni, ali pa je bila kožna reakcija posledica številnih konzervansov in aditivov v antibiotičnih sirupih. Pomembno je, da v anamnezi ne najdemo podatkov, da bi bila reakcija huda, ogrožujoča. V tem primeru lahko bolniku predlagamo, da začne zdravljenje s penicilinskim antibiotikom, kajti verjetnost alergije je minimalna, klinična slika pa ni ogrožujoča. Pri bolnikih, ki navajajo časovno oddaljeno reakcijo po antibiotiku, je pametno pogledati v seznam izdanih zdravil, kajti velikokrat ugotovimo, da je bolnik v zadnjem času brez težav prejemal katerega od penicilinskih antibiotikov.

2. Bolnik pove, da je imel ob prejemanju penicilina drisko ali prebavne težave. Kadar je opis zapleta značilen za pričakovane stranske učinke zdravila, seveda ne izvajamo alergološke diagnostike, ampak bolniku zdravilo predpišemo.

3. Bolnik pove, da je ob zadnjem prejemanju penicilinskega antibiotika pred nekaj leti dobil izpuščaje. Nekateri bolniki opišejo urtike, drugi bolniki pa nekaj dni trajajoč srbeč makulozni izpuščaj. Te bolnike je treba vzeti bolj resno. Pri taki anamnezi je verjetnost preobčutljivosti 20%. Te bolnike je primerno napotiti na alergološko testiranje. Testi *in vitro* s protimikrobnimi zdravili (na primer določanje specifičnih protiteles IgE (sIgE)), imajo majhno diagnostično občutljivost; negativen rezultat nima skoraj nikakršne diagnostične vrednosti. Pozitiven rezultat je zelo redek, poleg tega je dostikrat lažno pozitiven (9). Pri diagnostiki se poslužujemo intradermalnih kožnih testov, ki jih ocenimo po 20 minutah in nato opazujemo še nekaj dni, kajti pri kasni preobčutljivosti lahko testi postanejo pozitivni kasneje (10). Če so testi z enim od penicilinskih antibiotikov pozitivni, potem naredimo provokacijski test, z enim od antibiotikov, ko so negativni pri kožnem testiranju, da se opredelimo do morebitne navzkrižne reaktivnosti do drugih penicilinov oziroma cefalosporinov. Če so kožni testi z osumljenim antibiotikom negativni, potem se ponavadi odločimo za provokacijski test z osumljenim antibiotikom z namenom, da ovržemo sum alergije. Bistveno bolj previdni moramo biti pri bolnikih, ki navajajo, da se jim je koža luščila ali če opišejo klinično sliko anafilaksije po antibiotiku. Takim bolnikom brez testiranja ne smemo dati antibiotika iz enake terapevtske skupine.

4. Kadar anamneza suspektnega zapleta kaže na nevarno reakcijo, na primer anafilaksijo, okvaro parenhimskega organa (nephritis, hepatitis), serumsko bolezen ali težjo kožno prizadetost z odlusčenjem kože, se osumljenega antibiotika ne sme predpisati, bolnika pa je treba napotiti na diagnostiko k alergologu.

5. Bolnik med prejemanjem tretirne terapije dobi kožne izpuščaje. Seveda je možno, da je reakcija posledica preobčutljivosti za eno od zdravil, največkrat amoksicilin, nato pa zaviralec protonske črpalke (v tem primeru je pogosta manifestacija anafilaksija). Take bolnike ponavadi napotimo k alergologu, kjer najprej naredimo kožne teste z vsemi osumljenimi antibiotiki in če so testi negativni, s provokacijskim testom preizkusimo vsako zdravilo posebej. Največkrat pa se izkaže, da bolnik brez težav prenese vsa testirana zdravila. Možen razlog za izpuščaje, ki nastanejo proti koncu ali celo po koncu antibiotičnega zdravljenja, je preobčutljivostna reakcija ne veliko količino antigenov sproščenih iz odmrlih bakterij (11).

## OCENA NAVZKRIŽNE REAKTIVNOSTI

Pri takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah je prva generacija cefalosporinov pogosto (do 10 %) navzkrižno reaktivna s penicilini. Višje generacije so redko navzkrižne. Analiza smrtnih primerov anafilaksije je pokazala, da se je 6 od 12 anafilaktičnih reakcij na antibiotike sprožilo po prvem odmerku cefalosporina, od tega tri pri bolnikih z anamnezo takojšnje preobčutljivosti za peniciline (12). Karbapenemi in aztreonam so večinoma varni za osebe, ki so preobčutljive za penicilin.

Navzkrižnost med fluorokinoloni je laboratorijsko ugotovljena v okoli 50 %, dejanska navzkrižnost je manjša (13). Med makrolidnimi antibiotiki je navzkrižna reaktivnost tudi redka (14). Pri opredeljevanju alergije za makrolide in kinolone se lahko poslužujemo le provokacijskih testov, kožno testiranje ima zelo majhno diagnostično vrednost (14).

Pri poznih reakcijah je navzkrižna reaktivnost med antibiotiki zelo redka.

## PREOBČUTLJIVOST ZA ZAVIRALCE PROTONSKE ČRPALKE

Kljub veliki uporabi teh zdravil so neugodni učinki precej redki. Se pa preobčutljivostne reakcije ponavadi manifestirajo z anafilaksijo. Kožni testi so specifični, žal pa je občutljivost teh testov majhna (15). Glede navzkrižne reaktivnosti so prepoznali tri vzorce (16). Nekateri bolniki reagirajo na vse PPI. Drugi bolniki reagirajo samo na en PPI. Tretji vzorec pa je navzkrižnost med lanzoprazolom in rabeprazolom, oziroma navzkrižnost med omeprazolom, pantoprazolom in esomeprazolom. Seveda vsi ti bolniki tolerirajo zaviralce receptorjev H<sub>2</sub>.

### LITERATURA:

1. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
2. Solensky R. Penicillin allergy as a public health measure. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:797-8.
3. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976; 235: 918-23.
4. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 363-71.
5. Kopač P, Zidarn M, Košnik M. Epidemiology of hypersensitivity reactions to penicillin in Slovenia. [Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat](#) 2012;21:65-7.
6. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43-7.
7. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (3 Suppl): S 74-81.
8. Scherer K, Bircher AJ. Danger signs in drug hypersensitivity. *Med Clin North Am.* 2010; 94: 681-9.
9. Zidarn M, Silar M, Vegnuti M, Korosec P, Kosnik M. The specificity of tests for anti-beta-lactam IgE antibodies declines progressively with increase of total serum IgE. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 353-6.
10. SOP 103-009: Diagnostični protokol za betalaktamske antibiotike. Klinika Golnik 2012.
11. Ito T, Shiromizu T, Ohnishi S, et al. Potential role of extracellular vesicle-mediated antigen presentation in *Helicobacter pylori* hypersensitivity during eradication therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:672 - 676.
12. Pumphrey RS, Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet* 1999;353:1157-8.
13. Scherer K, Bircer AJ. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:15-21.
14. Ünal D, Demir S, Gelincik A, Olgaç M, Coşkun R, Çolakoğlu B et al. Diagnostic Value of Oral Challenge Testing in the Diagnosis of Macrolide Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:521-527.
15. Özdemir KS, Yılmaz I, Aydın O, Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Erdoğan D et al. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy* 2013;68:1008-1014.
16. Benito-Garcia F, Chambel M, Morais-Almeida M. Anaphylaxis due to proton pump inhibitors: current understanding and important clinical considerations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:653-656.