



ALERGOLOŠKA IN  
IMUNOLOŠKA  
SEKCIJA  
SZD

ZBORNIK SESTANKA

Strokovno srečanje: Rinitis  
Alergološka in imunološka sekcija  
Slovenskega zdravniškega društva (SZD)  
Združenje otorinolaringologov SZD

Ljubljana, Kristalna palača

12. April 2019

**IZDAJATELJ**

Alergološka in imunološka sekcija SZD

**UREDNIK ZBORNIKA**

Mihaela Zidarn

**STROKOVNI ODBOR**

Mihaela Zidarn

Klemen Jenko

Mitja Košnik

Tanja Soklič

Peter Kopač

Jure Urbančič

Antonija Poplas Susič

Anja Koren Jeverica

Bojan Madjar

Nissera Bajrović

Maja Jošt

Natalija Edelbaher

Katja Triller

Irma Rozman

Nadja Triller

Karmen Kramer Vrščaj

Samo Kreft

**ORGANIZACIJSKI ODBOR SREČANJA**

Mihaela Zidarn

Tanja Soklič

Jure Urbančič

Klemen Jenko

Mitja Košnik

Nuša Zidarn

Nejka Progar

## **IZVEDBO SESTANKA SO OMOGOČILI**

GlaxoSmithKline

Novartis

Takeda

Mylan Healthcare

Ewopharma

I R I S

Pharmagea

Farmedica

# RINITIS

Strokovno srečanje **12. april 2019**, v Kristalni palači v BTC Ljubljana.

<b>08:30-09:00</b>		<i>Registracija udeležencev</i>
<b>08:45</b>		Občni zbor Alergološke in imunološke sekcije Slovenskega zdravniškega društva (SZD)
<b><i>Moderatorki: Maja Jošt, Katja Triller</i></b>		
<b>09:00-09:15</b>	<i>Bojan Madjar</i>	Samozdravljenje rinitisa s pomočjo nasveta farmacevta v lekarni
<b>09:15-09:30</b>	<i>Samo Kreft</i>	Zdravljenje rinitisa z zelišči
<b>09:30-09:45</b>	<i>Antonija Poplas Susič Črt Zavrnik</i>	Obravnava rinitisa v ambulanti družinskega rinitisa
<b>09:45-10:00</b>	<i>Klemen Jenko</i>	Ali bolnik z rinosinusitom kdaj potrebuje antibiotik
<b>10:00-10:15</b>	<i>Razprava</i>	
<b>10:15-10:30</b>	<i>Satelitski simpozij Glaxo</i>	<b>Jasmina Gabrijelčič:</b> Personalizirano zdravljenje težke astme
<b>10:30-11:00</b>	<i>Odmor s kavo</i>	
<b><i>Moderatorja: Imre Boršoš, Alojz Ihan</i></b>		
<b>11:00-11:15</b>	<i>Alojz Ihan</i>	Preventiva: kako lahko spodbudimo imunski sistem k optimalnemu delovanju
<b>11:15-11:30</b>	<i>Tanja Soklič Košak</i>	Nealergijski rinitisi
<b>11:30-11:45</b>	<i>Jure Urbančič</i>	Kirurško zdravljenje alergijskega in nealergijskega rinitisa
<b>11:45-12:00</b>	<i>Klemen Jenko</i>	Rinosinuzitis pri nekaterih redkih sistemskih boleznih
<b>12:00-12:15</b>	<i>Razprava</i>	
<b>12:15-12:30</b>	<i>Satelitski simpozij Takeda</i>	<b>Gašper Markelj:</b> Klinična slika in zdravljenje hereditarnega angioedema
<b>12:30-13:30</b>	<i>Kosilo</i>	
<b><i>Moderatorja: Gašper Markelj, Natalija Edelbacher</i></b>		
<b>13:30-13:45</b>	<i>Mitja Košnik</i>	Prepoznavanje in diagnostika alergijskega rinitisa
<b>13:45-14:00</b>	<i>Anja Koren Jeverica</i>	Posebnosti obravnave rinitisa pri otrocih
<b>14:00-14:15</b>	<i>Maja Jošt</i>	Farmakoterapija alergijskega rinitisa
<b>14:15-14:30</b>	<i>Mariana Paula Rezelj</i>	Imunoterapija z inhalacijskimi alergeni: teorija in praksa
<b>14:30-14:45</b>	<i>Razprava</i>	
<b>14:45-15:00</b>	<i>Satelitski simpozij Novartis</i>	<b>Mitja Košnik:</b> Kakšna je povezava med alergijskim rinitisom in alergijsko astmo?
<b>15:00-15:30</b>	<i>Odmor s kavo</i>	
<b><i>Moderatorji: Mitja Košnik, Tanja Soklič, Klemen Jenko, Jure Urbančič</i></b>		
<b>15:30-15:50</b>	<i>Slovenska skupina ARIA</i>	Slovenska priporočila za obravnavo rinitisa
<b>15:50-16:40</b>	<i>Satelitski simpozij Mylan</i>	<b>Jean Bousquet:</b> NEW ALLERGY PHENOTYPES using mHealth tools and transcriptomics.
<b>16:40</b>	<i>Razprava in zaključek</i>	

# **SAMOZDRAVLJENJE RINITISA S POMOČJO NASVETA FARMACEVTA V LEKARNI**

Bojan Madjar, mag. farm. spec.

JZ Pomurske lekarne Murska Sobota

Nacionalni koordinator za program farmacevtske skrbi 'Vprašajte o svojem zdravilu' pri Lekarniški zbornici Slovenije.

## **1. UVOD**

Bolniki z rinitisom imajo pogosto zmanjšano kvaliteto življenja. Simptomi lahko motijo njihov spanec, pri alergijskem rinitisu tudi kognitivne funkcije, povzročajo razdražljivost in izčrpanost. Posledica je slabša učinkovitost oziroma uspešnost v šoli in v službi. Po pomoč se pogosto zatečejo v lekarno. Magistri farmacije v lekarnah smo v skupnosti prepoznani kot zaupanja vredni strokovnjaki, ki znamo prepoznati nevarne simptome, situacije neprimerne za samozdravljenje in priporočati ustrezno ukrepanje.

## **2. PREPOZNAVANJE VZROKOV ZA RINITIS NA PODLAGI ZNAKOV IN SIMPTOMOV**

Vzroki za rinitis so številni in raznoliki. Samozdravljenje lahko z določenimi izjemami priporočamo pri virusnih okužbah nosne sluznice (navadni prehlad) ali če gre za posledico alergične reakcije (alergijski rinitis).

### **2.1. Alergijski rinitis**

Simptomi alergijskega rinitisa so posledica z IgE posredovane reakcije, kot odziv na prisotnost alergena. Simptomi se izrazijo med zgodno in pozno fazo alergijskega odziva. Kihanje, zamašenost nosu, rinoreja in srbenje se pojavljajo pri obeh odzivih, medtem ko je zamašenost nosu prevladujoč simptom poznegra odziva (1). Značilne znake in simptome navajamo v preglednici 1. Na alergijski rinitis nakazujeta sočasno prisotna vsaj 2 izmed naštetih simptomov, ki trajata večino dni, vsaj uro dnevno.

Preglednica 1: Značilni simptomi alergijskega rinitisa (2).

Značilni simptomi alergijskega rinitisa
Voden izcedek iz nosu
Kihanje
Zamašenost nosu
Srbenje nosu
Konjuktivitis

### **2.2. Navadni prehlad**

Pri navadnem prehladu opazimo značilne znake in simptome 1 do 3 dni po okužbi. Začetek prehlada navadno občutimo s praskanjem ali bolečinami v žrelu, pojavi se lahko tudi hripavost. Temu sledita kihanje in izcedek iz nosu. Na začetku bister izcedek čez čas postane gnojen (rumeno do zelenoobarvan) in manj obilen, čemur sledi zamašen nos. Pri mlajših otrocih se lahko pojavi vročina, starejši otroci in

odrasli pa se le slabo počutijo in imajo rahlo povišano telesno temperaturo ter bolečine v mišicah, ki prav tako niso značilne za prehlad. Suh kašelj, ki se pojavi v 20 % primerov, se razvije po 3 ali 4 dneh in kmalu preide v kašelj z izmeškom, ki v nekaj dneh izzveni. Simptomi in znaki prehlada so lahko bolj ali manj izraženi in trajajo v povprečju od 7 do 14 dni (3).

Simptomi in znaki navadnega prehlada in alergijskega rinitisa so si lahko precej podobni, kar marsikomu otežuje postavitev prave samodiagnoze. V pomoč nam je lahko primerjava znakov in simptomov v preglednici 2, ki nam lahko služi kot orientacijski pripomoček.

Preglednica 2: Primerjava značilnih znakov in simptomov alergijskega rinitisa in navadnega prehlada (4).

	<b>Alergijski rinitis</b>	<b>Navadni prehlad</b>
Oči	Voden izcedek, srbenje, fotofobija, pordele, vzdražene oči.	Solzenje
Nos	Voden izcedek, zamašenost, ponavljajoče kihanje, srbenje	Voden do gost izcedek, zamašen nos, pogosteje kihanje.
Glavobol	Ni značilno	Redko, blažja bolečina
Kašelj	Ni značilno	Lahko, najprej neproduktiven, nato produktiven.
Bolečine v žrelu	Ni značilno	Pogosto, močne
Povišana telesna temperatura	Ni značilno	Redko, ponavadi brez vročine
Časovni potek	Simptomi nastopijo hitro po izpostavitvi alergenu.	Simptomi se pojavijo nekaj časa po okužbi in se razvijejo postopoma.
Trajanje	Dokler traja izpostavljenost alergenu, običajno dlje kot 2 tedna.	Običajno 7 – 14 dni.

### 2.3. Ostali vzroki rinitisa

Včasih so lahko simptomi rinitisa posledica druge bolezni in ne gre za posledico virusne okužbe ali alergijske reakcije. V takih situacijah pacienta napotimo k zdravniku. Primer simptomov navajamo v preglednici 3. Lahko gre za posledico delovanja hormonov (v nosečnosti, ob hipotiroidizmu), zaradi zdravil (acetilsalicilna kislina in druga nesteroidna protivnetra zdravila, triciklični antidepresivi, alfa in beta blokatorji, ACE inhibitorji, estrogeni, progestageni, PDE-5 inhibitorji), zaradi vdihanih iritantov (recimo na delovnem mestu razne kemikalije, kot so amonijak, kloridi idr.). Pri svetovanju glede uporabe zdravil in svetovanju glede samozdravljenja moramo biti pozorni tudi na možnost tako imenovane aspirinske intolerance. Ta je pogosta pri bolnikih, ki imajo kronični rinitis z nosnimi polipi. Takim bolnikom odsvetujemo vsa zdravila iz skupine nesteroidnih antirevmatikov. Rinitis je lahko

posledica anatomskeih nepravilnosti ali avtoimunih revmatskih bolezni. Ne smemo pa spregledati niti možnosti z zdravili povzročenega rinitisa, tako imenovanega medikamentoznega rinitisa, ki se pojavi ob zlorabi dekongestivov (5).

Preglednica 3: Simptomi, ki niso primerni za samozdravljenje rinitisa (2).

#### **Simptomi, ki niso primerni za samozdravljenje z rinitisom**

Unilateralna prisotnost simptomov

Zamašenost nosu brez sočasno prisotnih drugih simptomov

Gnojen izcedek iz nosu

Bolečina (v ušesu, glavobol)

Ponavljanja epistaksa

Anosmia

### **3. ODLOČANJE IN SVETOVANJE GLEDE SAMOZDRAVLJENJA ALERGIJSKEGA RINITISA IN NAVADNEGA PREHLADA**

Samozdravljenje alergijskega rinitisa je načeloma primerno ob občasno prisotnih blagih do zmernih simptomih. Gre za simptome, ki niso stalno prisotni, pač pa so izraženi manj kot 4 dni na teden in trajajo manj kot 4 tedne. Blaga do zmerna izraženost simptomov opredeljuje simptome, ki le minimalno vplivajo na vsakdanje življenje, omogočajo spanec, ne motijo dnevnih aktivnosti in ne vplivajo na službene ali šolske obveznosti (2).

Bolnika pri katerem ocenimo, da so simptomi posledica alergične reakcije načeloma napotimo k zdravniku, ki z nadaljnji diagnostičnimi metodami lahko postavi diagnozo. Eden izmed najučinkovitejših ukrepov je namreč izogibanje alergenu. Zato je smiselno, da alergen najprej prepoznamo, šele nato se mu lahko skušamo izogniti. Za samozdravljenje prav tako ni primerna zmerna do huda perzistentna oblika alergijskega rinitisa. Pozorni moramo biti tudi na možnost, da gre za neodkrito astmo. Na neodkrito astmo lahko nakazujejo pritrdilni odgovori na vprašanja, podana v preglednici 4. Načeloma na neodkrito astmo nakazuje že samo en od možnih štirih pritrdilnih odgovorov. Pacienta, za katerega menimo, da ima lahko neodkrito astmo napotimo k zdravniku.

Preglednica 4: Vprašanja, s katerimi preverimo možnost neodkrte astme (2).

#### **Vprašanja o simptomih, ki lahko nakazujejo na neodkrito astmo**

Ali kdaj čutite težje dihanje?

Ali kdaj slišite piskanje pri dihanju?

Ali pogosto kašljate?

Čutite tiščanje v prsih?

Ti simptomi so še posebej značilni za astmo, če se pojavljajo zgodaj zjutraj, ponoči ali po telesni aktivnosti.

Situacije pri katerih je samozdravljenje odsvetovano podajamo v preglednici 5. Seveda pa sme farmacevt bolniku pomagati za čas , dokler ne pride do zdravnika.

Preglednica 5: Situacije, ko bolniku z alergijskim rinitisom odsvetujemo samozdravljenje (2).

**Situacije, ki niso primerne za samozdravljenje alergijskega rinitisa**

zmerno hudi do hudi simptomi (moten spanec, omejitev dnevnih aktivnosti, športne dejavnosti ali prostega časa, omejitev službenih ali šolske dejavnosti, zelo moteči simptomi)

simptomi nakazujejo na neodkrito astmo ali nenadzorovano astmo (piskanje v pljučih, pomanjkanje sape)

otroci, mlajši od 12 let

nosečnost ali dojenje

K samozdravljenju navadnega prehlada pristopimo glede na izraženost simptomov. V preglednici 6 podajamo situacije, ko je samozdravljenje odsvetovano in priporočamo obisk pri zdravniku.

Preglednica 6: Situacije, ko bolniku z navadnim prehladom odsvetujemo samozdravljenje (3).

**Situacije, ko samozdravljenje navadnega prehlada ni primerno**

Telesna temperatura, merjena pod pazduho nad  $38,6^{\circ}\text{C}$ , bolečine v prsih, kratka sapa

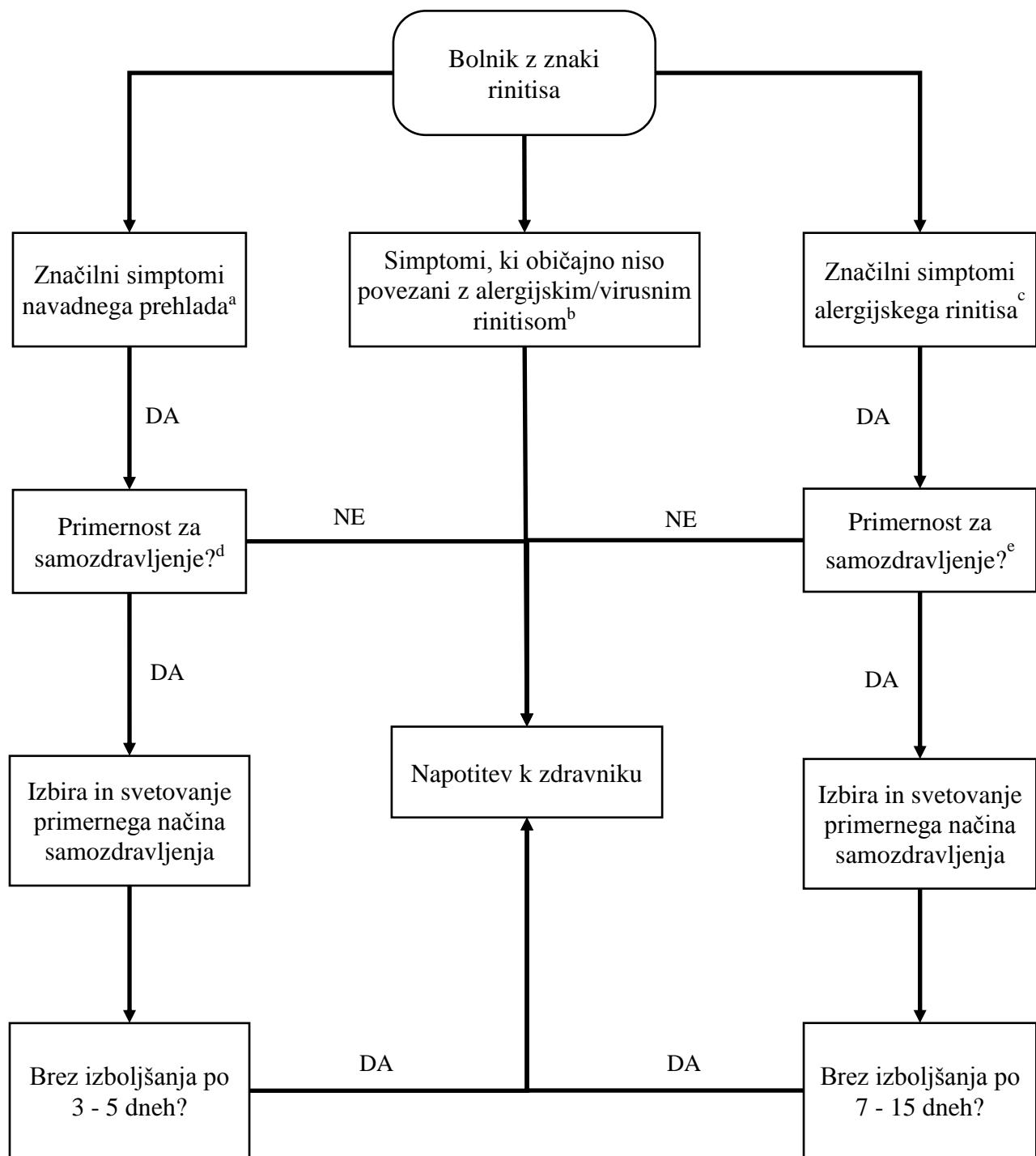
Bolniki s kroničnimi boleznimi: astma, KOPB, bronhitis, srčno popuščanje

Otroci, mlajši od dveh let, slabotni starostnik

Zaplet bolezni ali če po 3 do 5 dneh samozdravljenja ni izboljšanja

Pri odločanju glede samozdravljenja rinitisa si magister farmacije lahko pomaga s predstavljenim algoritmom, ki ga prikazujemo v sliki 1.

Slika 1: Algoritem ukrepanja magistra farmacije v lekarni ob znakih in simptomih rinitisa.



<sup>a</sup> – glej preglednico 2, <sup>b</sup> – glej preglednico 3, <sup>c</sup> – glej preglednico 1, <sup>d</sup> – glej preglednico 6, <sup>e</sup> – glej preglednico 5.

## **4. ZDRAVILA ZA SAMOZDRAVLJENJE ALERGIJSKEGA IN INFEKCIJSKEGA RINITISA**

### **4.1. Antihistaminiki**

Antihistaminiki tekmujejo s histaminom za vezavo na vezavnih mestih, kar prepreči sproščanje ostalih mediatorjev alergične reakcije in so zdravilo prvega izbora. Za preprečevanje in nadzor izraženosti simptomov alergijskega rinitisa se jih lahko uporablja tudi profilaktično, eno uro pred pričakovano izpostavljenostjo alergenu. Lahko se jih uporablja po potrebi. Peroralne oblike uporabljamo 1-krat dnevno, učinek je opazen že eno uro po zaužitju.

Indicirani so za odpravljanje simptomov alergijskega rinitisa, kot je srbenje, kihanje, konjuktivitis in rinoreja, ne odpravljam pa zamašenosti nosu. Antihistaminiki druge generacije (cetirizin, loratadin, feksofenadin) v manjši meri prehajajo krvno-možgansko pregrado, zato je manjša verjetnost pojava neželenih učinkov, predvsem (antiholinergičnih) povezanih s CŽS (zaspanost, suhe oči, suhe sluznice (ust, nosu, nožnice), zamegljen vid, zastajanje seča, zaprtje in tahikardija). Pri bolnikih, ki po peroralni uporabi antihistaminika opazijo zaspanost, svetujemo jemanje zvečer. Obenem se pričakuje toleranca na ta neželeni učinek. Večja pojavnost nespečnosti se pričakuje pri cetirizinu, ki naj bi imel tudi večji antihistaminski učinek (2, 6).

### **4.2. Kortikosteroidi (nazalna aplikacija)**

Imajo močno protivnetno delovanje in blažijo simptome, kot so kihanje, srbenje, rinoreja in kongestija, ugodno vplivajo tudi na voh. Imajo tudi profilaktični učinek, če se začnejo uporabljati pred začetkom sezone pojavljanja cvetnega prahu. Klinične raziskave kažejo uspešnejše obvladovanje simptomov, kot je rinoreja, srbenje nosu v primerjavi z lokalno ali sistemsko delujočimi antihistaminiki. Pri nazalni uporabi kortikosteroidov pričakujemo zakasnjeno nastop delovanja in optimalni učinek v obdobju tedna dni, zaradi česar niso najbolj primerni za občasni alergijski rinitis, drugače pa gre za najučinkovitejše zdravilo za zdravljenje alergijskega rinitisa. Lahko jih uporabljamo po potrebi, a so učinkovitejši ob redni uporabi. Pri 28 % bolnikov s sezonskim alergijskim rinitisom se je klinično pomemben učinek mometasazonfuroata pojavil v 12 urah po uporabi prvega odmerka. Mediana vrednost (50 %) časa nastopa izboljšanja je znašala 35,9 ur (7). Med lokalne neželene učinke, ki jih lahko pričakujemo prištevamo suho nosno sluznico, draženje in krvavitev iz nosu (epistaksa). Pojavnost epistakse zmanjšamo s pravilno uporabo pršilnika (postavitev nosnega nastavka stran od septuma). Pojav perforacije nosnega pretina, opisan sicer v literaturi, je malo verjeten (2).

### **4.3. Dekongestivi**

Dekongestivi so priporočljivi pri zamašenem nosu, zmanjšajo pa tudi izcedek iz nosu. Pri alergijskem rinitisu jih uporabljamo predvsem topikalno, pri navadnem prehladu pa tudi centralno delujoče, ki jih zaužijemo skozi usta. Ti so pogosto v kombiniranih zdravilih, ki vplivajo tudi na ostale simptome navadnega prehlada. Sistemsko delujoč simpatikomimetiki (pseudoefedrin, fenilefrin), delujejo vazokonstriktorno in so zato neprimerni za bolnike z/s:

- hudo ishemično boleznijo srca,
- nenadzorovano hipertenzijo,
- hipertiroidizmom,
- sladkorno boleznijo.

Topikalna uporaba na nosni sluznici (oksimetazolin, ksilometazolin) je varnejša in primernejša za širši krog ljudi, opozoriti pa je potrebno na možnost pojava medikamentoznega rinitisa, zaradi česar je uporaba omejena na 5 – 7 dni (2, 9). Dekongestivi niso primerni v nosečnosti.

#### **4.4. Drugi izdelki**

Kot pomoč pri zdravljenju in preprečevanju rinitisa lahko uporabimo izotonično ali hipertonično raztopino. Z nosne sluznice izpere sluz, viruse, histamin in snovi, ki povzročajo preobčutljivost. S tem je omogočeno lažje dihanje skozi nos, olajšano delovanje nosne sluznice in izboljšana prezračenost obnosnih votlin. Fiziološko raztopino uporabljam večkrat dnevno, tudi pred nazalno aplikacijo drugih zdravil.

V ljudski medicini so za samozdravljenje rinitisa uporabljali tudi nekatere zdravilne rastline, recimo eterično olje evkaliptusa, poprove mete ter bora ali slezove korenine. Eterična olja so lahko v obliki gela ali mazila za nos, ki jih uporabljam topikalno (najbolje nanesti pod nos). Uporaba odmaši dihalne poti in tako olajšajo dihanje. Mazil ne smemo nanašati neposredno na nosno sluznico, saj bi lahko, predvsem pri majhnih otrocih, povzročila krč v grlu in zadušitev. Vdihavanje vodne pare ni priporočljivo. Bolniki z rinitisom imajo pogosto pridruženo astmo, ki včasih še ni prepoznana. Pri bolnikih z astmo lahko inhalacija vodne pare sproži poslabšanje astme. Eterična olja so tudi pogost kontaktni alergen. Slezove korenine lahko uporabljam v obliki zdravilnega čaja za izpiranje nosu (1, 3).

### **5. NEFARMAKOLOŠKI UKREPI**

Najpomembnejši izmed nefarmakoloških ukrepov za lajšanje težav z alergijskim rinitisom je vsekakor izogibanje alergenu. Zaradi tega je potrebno najprej postaviti diagnozo in prepozнатi povzročitelja alergijskega rinitisa. Magister farmacije lahko kompetentno svetuje pacientu glede izogibanja najpogosteјšim alergenom, kot so pelod vetrocvetk, pršice, plesni ali alergeni domačih živali.

Pri navadnem prehladu, ki poteka predvsem v času, ko je tudi v prostorih nizka zračna vlaga svetujemo vlaženje zraka v prostorih, kjer se zadržujemo večino časa. V času pojavljanja večjega števila prehladnih obolenj odsvetujemo gibanje in zadrževanje v zaprtih prostorih, kjer je veliko število ljudi. Pazimo na ustrezno higieno, pogosto si umivajmo roke, saj se okužba z virusi prehlada pogosto prenaša preko dotika in pijmo zadosti tekočine.

### **6. ZAKLJUČEK**

Magistri farmacije v lekarnah imamo pomembno vlogo pri prepoznavanju značilnih simptomov alergijskega in infektivnega rinitisa, priporočanju ustreznega načina samozdravljenja in napotitvi k zdravniku kadar ocenimo, da samozdravljenje ni primerno. Zelo pomembna pa je tudi vloga pri svetovanju glede pravilne in varne uporabe zdravil, predpisanih na recept ali brez recepta. S tem lahko nedvomno prispevamo k zmanjšanju pojavnosti neželenih učinkov zdravil in izboljšamo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. Priporočilo glede nefarmakoloških ukrepov le zaokroži farmacevtsko skrb, ki vključuje preprečevanje in zdravljenje bolezni.

## **7. LITERATURA**

1. Abazovič M. Alergijski rinitis. V: Pisk N. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Ljubljana. Slovensko farmacevtsko društvo, 2011: 34 – 45.
2. Bousquet et al. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergy* 2004; 59: 373-387.
3. Madjar B, Jošar E. Prehlad in gripa. V: Pisk N. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Ljubljana. Slovensko farmacevtsko društvo, 2011: 59 – 76.
4. Lofton JC. Cold or allergy? Managing selftreating patients with upper respiratory symptoms. *Pharmacy Today*. 2013(May);19(5):62–72.
5. Jenko K. Alergijski rinitis, diferencialna diagnostika. Zbornik sestanka: Aktualne teme v alergologiji, Ljubljana 2011.
6. Scolaro KL. Disorders Related to Colds and Allergy. In: Berardi RR et al. Handbook of Nonprescription Drugs – An Interactive Approach to Self-Care. 16<sup>th</sup> ed. American Pharmacists Association. Washington DC; 2009: 177 – 2012.
7. Momrox RINO 50 mikrogramov/vpih pršilo za nos. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostop: 3. april 2019.
8. Košnik M. Alergijske bolezni dihal, V: Prepoznavanje in zdravljenje bolezni dihal. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2019; Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2019.
9. Randall MD, Neil KE. Disease Management – A Guide to clinical Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed. Pharmaceutical Press; 2009: 217 – 224.

# RINITIS V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Črt Zavrnik, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana

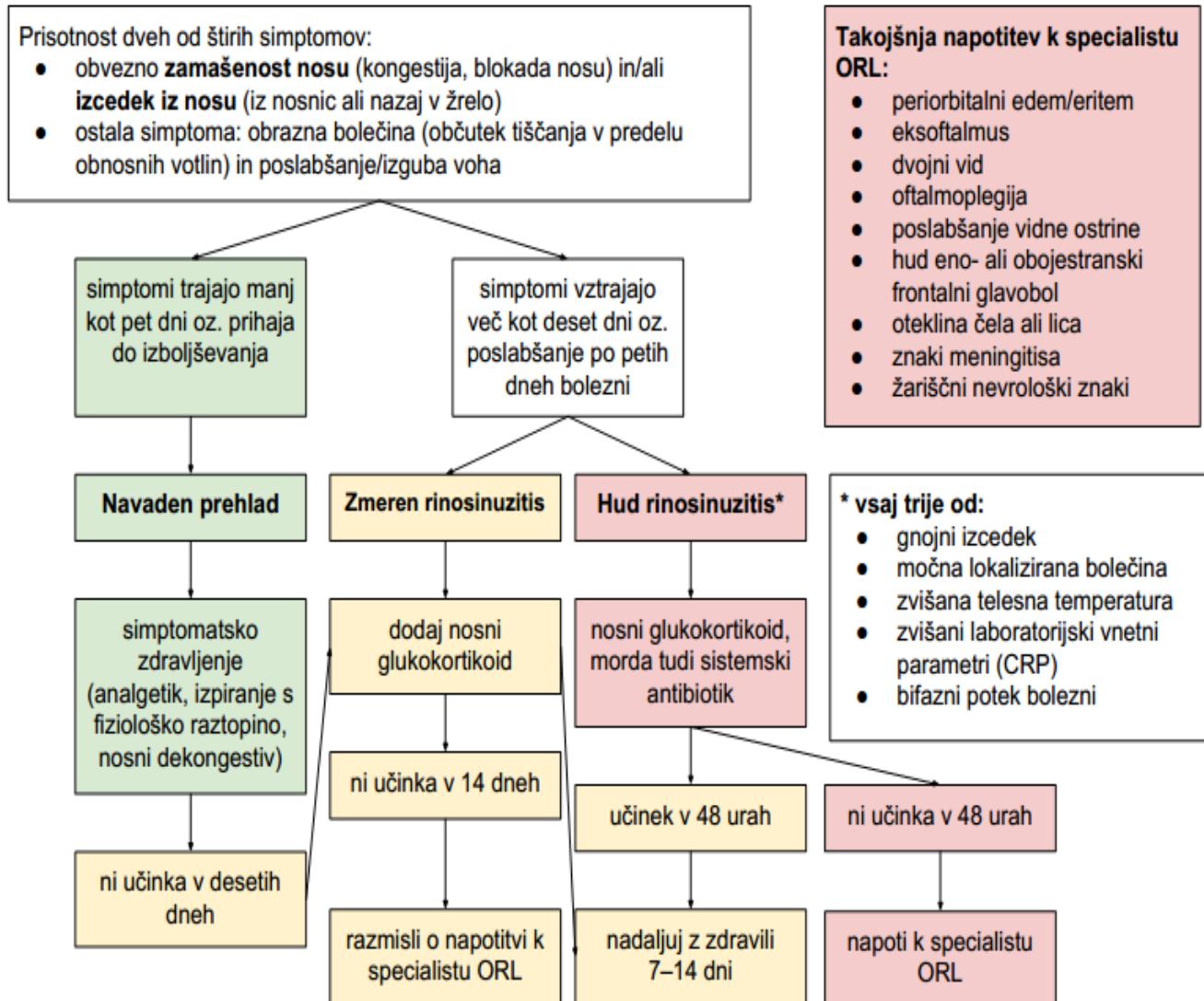
prof. dr. Antonija Poplas Susič, dr. med., spec. druž. med., Zdravstveni dom Ljubljana

Akutni in kronični rinosinuzitis sta najpogosteji bolezni nosu in hkrati med najbolj razširjenimi boleznimi nasploh. Po smernicah EPOS (angl. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) gre za vnetje sluznice nosu in sinusov, pri katerem sta od štirih simptomov, naštetih v nadaljevanju, prisotna vsaj dva. Obvezno mora biti prisotna vsaj **zamašenost nosu** (kongestija, blokada nosu) in/ali **izcedek iz nosu** (iz nosnic ali nazaj v žrelo). Ostali simptomi so še obrazna bolečina (občutek tiščanja v predelu obnosnih votlin) in poslabšanje/izguba voha, pri otrocih pa kašelj (1).

V ambulanti družinske medicine obravnava pacienta z rinosinuzitism temelji predvsem na anamnezi in klinični sliki. **Akutni rinosinuzitis** traja do 12 tednov in se zaključi s popolno resolucijo simptomov, **kronični** pa več kot 12 tednov z nepopolno resolucijo simptomov in/ali občasnimi poslabšanji (1).

## AKUTNI RINOSINUZITIS

Pri akutnih gre najpogosteje za **virusni rinosinuzitis** (navaden prehlad), ki ga zdravimo simptomatsko (analgetiki, izpiranje s fiziološko raztopino in nosni dekongestivi). V kolikor ne pride do izboljšanja v desetih dneh, dodamo nosni glukokortikoid. Za zdravljenje s sistemskim antibiotikom (za **bakterijski rinosinuzitis**) se odločimo, če so prisotni vsaj trije od naslednjih simptomov/znakov: gnojni izcedek, močna (enostranska) lokalizirana bolečina, zvišana telesna temperatura (nad 38 °C), zvišan CRP, bifazni potek bolezni (1). Antibiotik izbere je amoksicilin 500–1000 mg/8 ur, 5–7 dni. V primeru neuspeha uporabimo amoksicilin s klavulansko kislino 875/125 mg/12 ur, 5–7 dni; v primeru preobčutljivosti na penicilin pa azitromicin 500 mg/24 ur, 3 dni, ali klaritromicin 500 mg/12 ur, 5–7 dni (2). Za napotitev k specialistu otorinolaringologije (ORL) se odločimo, če z izkustvenim zdravljenjem nismo uspešni oz. takoj v primeru pojava periorbitalnega edema, eksoftalmusa, dvojnega vida oz. poslabšanja vida, oftalmoplegije, hudega eno- ali dvostranskega frontalnega glavobola, otekline v predelu lica oz. čela, znakov meningitisa ali žariščnih nevroloških znakov (slika 1) (1).



Slika 1. Algoritem obravnave akutnega rinosinuzitisa v ambulanti družinske medicine (1).

## KRONIČNI RINITIS IN RINOSINUZITIS

Pri simptomih kroničnega rinitisa in rinosinuzitisa se v ambulanti družinske medicine osredotočamo zlasti na možne diferencialne diagnoze; v primeru sezonskega pojavljanja gre lahko za **sezonski alergijski rinitis** zaradi alergenov v vdihnem zraku (najpogosteje cvetni prah). Če je pojavnost simptomov stalna, gre lahko za **trajni alergijski rinitis** (zaradi pršice, plesni in/ali živalske dlake) ali pa za **neinfekcijski nealergijski kronični rinitis, kronični rinosinuzitis, tumor v nosu ali nevrogeni vzrok**. Pri ločevanju diagnoz si lahko pomagamo s tipičnimi simptomi, ki so našteti v tabeli 1 (1).

**Tabela 1.** Tipični simptomi pri kroničnih rinitisih in rinosinuzitisih.

Simptomi, ki govorijo v prid diagnozi alergijski rinitis	Simptomi, ki govorijo proti diagnozi alergijski rinitis
Dva ali več od sledečih (trajanje več kot eno uro večino dni): <ul style="list-style-type: none"><li>• voden izcedek,</li><li>• kihanje v epizodah,</li><li>• srbež nosu,</li><li>• konjunktivitis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• enostranski simptomi,</li><li>• zamašenost nosu brez drugih simptomov,</li><li>• retronazalni izcedek goste sluzi,</li><li>• bolečina,</li><li>• krvavitve iz nosu,</li><li>• anozmija</li></ul>

Testi za potrditev senzibilizacije so pomembni za načrtovanje izogibanja alergenom, predvsem pa za pravočasni začetek uporabe nosnih glukokortikoidov. Interpretacija alergoloških testov ni vedno enostavna. Možni so lažno pozitivni oz. klinično nepomembni pozitivni, pa tudi lažno negativni rezultati. Pri jasni klinični sliki alergijskega rinitisa lahko pacienta napotimo samo na kožne teste alergije (VZS 1523) ali določimo sIgE ciljano za določen inhalacijski alergen. Alergijski rinitis lahko zdravimo samostojno v ambulanti družinske medicine, dokler uspešno obvladujemo pacientove simptome. Če slednji kljub zdravljenju ovirajo dnevne aktivnosti in/ali motijo spanje, je smiselna napotitev na alergološki pregled (VZS 1056P oz. 1056K) (3).

Sezonski alergijski rinitis zdravimo z izogibanjem alergena in zdravili glede na težo rinitisa (nosni glukokortikoid, kombinacija nosnega antihistaminika in glukokortikoida, peroralni antihistaminik). Za zdravljenje trajnega alergijskega rinitisa lahko uvedemo izpiranje nosu s fiziološko raztopino in nosni glukokortikoid ter preverimo senzibilizacijo za najpogostejše trajne alergene, ki jim je pacient izpostavljen (pršica, živalska dlaka, plesni). Pri potrjeni senzibilizaciji svetujemo ukrepe za zmanjševanje izpostavljenosti alergenu. V kolikor s terapijo umirimo simptome, ni potrebna dodatna diagnostika. Pogosto je potrebno trajno jemanje lokalne terapije (1).

V primeru, da ima pacient simptome, ki govorijo proti diagnozi alergijskega rinitisa, svetujemo izpiranje nosu s fiziološko raztopino in ga napotimo k specialistu ORL, ki se odloči glede nadaljnje diagnostike in zdravljenja. Do pregleda lahko kot terapevtski poskus uvedemo nosni glukokortikoid. Pogosto je pri posameznem pacientu pridruženih več vzrokov kroničnega rinitisa ali rinosinuzitisa, interpretacija alergoloških testov je v tem primeru bolj zahtevna, rinitis pa je lahko pridružen drugim boleznim. V tem primeru je, poleg pregleda pri specialistu ORL, smiselna napotitev tudi na alergološki pregled, ki vključuje tudi opredelitev astme ali drugih redkejših bolezni pljuč s pridruženim rinitisom (1).

## **IZZIVI V OBRAVNAVI PACIENTOV Z RINITISOM IN RINOSINUZITISOM V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE**

Klinična pot za obravnavo rinosinuzitisa v ambulanti družinske medicine je relativno enostavna, kljub temu pa se zdravniki družinske medicine pri obravnavah srečujemo s številnimi izzivi. Pri rinosinuzitisu, razen v primeru redkih zapletov, ne gre za nevarno bolezen, vendar pa so simptomi za paciente pogosto izredno moteči in omejujoči.

Pri obravnavi akutnega rinosinuzitisa se najpogosteje srečujemo z neučakanim pacientom, ki težko razume naravo bolezni in časovni okvir njenega poteka. Pogosto si že zgodaj v poteku bolezni želi laboratorijske diagnostike, ki je sicer v večini primerov nepovedna tudi pri akutnih bakterijskih

rinosinuzitisih. Tudi ob razjasnitvi načel zdravljenja občasno vztraja z željo po antibiotičnem zdravljenju.

Pacient z akutnim in kroničnim rinosinuzitism za razjasnitev oz. potrditev diagnoze pogosto pričakuje slikovno diagnostiko. Rentgensko slikanje obnosnih votlin v Watersovi projekciji se danes ne uporablja več, saj izvid ni poveden in je lahko celo razlog za napačno diagnostiko in zdravljenje (zaradi otekline sinusne sluznice, ki je sicer vedno prisotna pri akutnem in kroničnem rinosinuzitisu, občasno in v manj izraziti oblikih pa tudi pri različnih kroničnih rinitisih, postavimo diagnozo akutni bakterijski sinuzitis in pacienta po nepotrebnem zdravimo z antibiotikom). Zlati standard slikovne diagnostike danes predstavlja računalniška tomografija (CT) obnosnih votlin, o kateri se odloči specialist ORL po pregledu. Napotitev na CT ali magnetnoresonančno (MR) slikanje je indicirana pri sumu na očesne ali znotrajlobanske zaplete akutnega ali kroničnega rinosinuzitisa, pred načrtovano endoskopsko operacijo sinusov ali v primeru odsotnosti endoskopskih znakov ob pozitivnih simptomih kroničnega rinosinuzitisa, zato sta napotitvi na ti dve preiskavi v domeni specialista ORL (1). Interpretacija CT obnosnih votlin je včasih zapletena, saj je treba razumeti tudi aktivnost bolezni v času preiskave. Praktično vsi zdravi ljudje imajo ob akutnem rinosinuzitisu prizadete obnosne votline, obenem imajo pacienti s kroničnim rinosinuzitism ob zdravljenju manj izrazite, a še vedno prisotne, spremembe (4,5).

Nekateri pacienti si težave lajšajo z dolgotrajno uporabo nosnih dekongestivov, ki jih v lekarni dobijo brez recepta. Uporaba, daljša od sedmih dni, je škodljiva, saj zaradi tahifilaksije simptomatiko in potek bolezni poslabša in je vzrok za zdravili povzročen rinitis (medikamentozni rinitis). Nosni dekongestiv kot samozdravljenje naj bi pacienti uporabljali le občasno (največ enkrat na 3–4 tedne), in sicer do pet dni. Pod kontrolo zdravnika se lahko uporablja do sedem dni (6,7).

Zaradi vsespolnega strahu pred zdravili, ki vsebujejo glukortikoide, se številni pacienti bojijo dolgotrajne uporabe nosnih glukortikoidov. Naloga zdravnika družinske medicine je, da pojasni načela zdravljenja. Ključna je redna uporaba nosnega glukortikoida; uporaba po potrebi ni smiselna. V primeru alergijskega rinitisa je treba z uporabo pričeti, ko se v ozračju pojavi vzročni alergen (še pred pojavom simptomov). Učinki uporabe se pokažejo šele po treh, maksimalni učinek pa po 14 dneh (1,8). Izjemno pomembna je pravilna tehnika uporabe, kot pri vseh lokalnih zdravilih. S pravilno tehniko, ki vključuje izpiranje nosu in pravilen položaj pršila (sklonjena glava, nasprotna roka v nasprotno nosnico, normalen miren vdih med aktivacijo pršila), lahko povečamo učinkovitost zdravljenja in zmanjšamo stranske učinke. Najpogosteji stranski učinek je epistaksia; če pride do slednje, se zdravljenje prekine za nekaj dni, nato pa pacient lahko z uporabo nadaljuje.

Pacienti s kroničnim rinosinuzitism z nosnimi polipi imajo najboljšo prognozo, če so operirani čim prej v poteku bolezni – po čim krajšem trajanju simptomov, še preden pride do vnetnega remodeliranja sluznice s fibrozo in remodeliranja kostnih sten sinusov (osteitisa). Prav tako je urejenost morebitne astme boljša, če je breme vnetja v obnosnih votlinah manjše. Ob prisotnosti fibroze in osteitično spremenjenih sinusih po nekaj letih simptomov je uspeh operacije bistveno manjši, prav tako je manj uspešno pooperativno izpiranje s fiziološko raztopino ter medikamentozno zdravljenje z nosnimi glukokortikoidi. Pomembno je, da jih spodbujamo k rednemu in pravilnemu izpiranju nosnih votlin večkrat dnevno (leže na trebuhi z glavo, nagnjeno močno naprej preko roba postelje ali leže na hrbtni z glavo, nagnjeno močno nazaj preko roba postelje). Da bi fiziološka raztopina dosegla najbolj oddaljene sinuse (frontalna in sfenoidna sinusa), mora biti prostornina fiziološke raztopine ob vsakem izpiranju 200–300 ml za vsako nosno votlino ali pa ustrezno močan pritisk. Izpiranje s fiziološko raztopino odstranjuje biofilm in sluz z vnetnimi mediatorji z nosne sluznice in je enako pomembno kot medikamentozno zdravljenje (1,9).

Pogost simptom, s katerim se srečujemo v ambulanti družinske medicine, je tudi kašelj, ki se lahko pojavlja tako ob akutnem kot kroničnem rinosinuzitisu. Kadar spremlja akutnega, je pacient zaskrbljen, saj ima občutek, da je bolezen napredovala v pljučnico, zato si želi rentgensko in laboratorijsko diagnostiko. Kronični kašelj pa pacienti le redko povežejo s kroničnim rinosinuzitism, kljub temu da je to najpogosteji vzrok zanj. Značilno zanj je, da se poslabša v ležečem položaju, kar je posledica retrofaringealnega zatekanja. Gre za diagnozo izključitve, zato moramo pred tem izključiti druge najpogosteje vzroke kroničnega kašla (astmo, gastroezofagealno refluksno bolezen, uporabo zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in kronični bronhitis). Tudi sicer je rinosinuzitisu pogosto pridružena astma. Naloga družinskega zdravnika je, da jo aktivno išče in ustrezno (v sodelovanju s pulmologom) zdravi (10).

## ZAKLJUČEK

Rinosinuzitis je bolezen številnih vzrokov, zato je tudi obravnava interdisciplinarna in, poleg zdravnika družinske medicine oz. pediatra, lahko vključuje še otorinolaringologa, alergologa, radiologa, patologa in mikrobiologa. Kljub temu je velika večina pacientov z rinosinuzitism obravnavana izključno na primarnem nivoju, saj lahko družinski zdravnik oz. pediatr uspešno samostojno vodita diagnostiko in zdravljenje. To pacientom omogoča, da do ustrezne obravnave pridejo hitro, hkrati pa deluje kot sito, ki zdravnike na sekundarnem (in terciarnem) nivoju obremenijo zgorj s primeri, ki zaradi kompleksnosti svoje bolezni ne morejo biti obravnavani pri izbranem zdravniku.

## LITERATURA

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Allobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012;
2. Čižman, M. Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. 43-45 p.
3. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2012;
4. Urbančič J, Soklič Košak T, Jenko K, Iglič Č, Matos A, Rainer K, et al. SNOT-22: ovrednotenje vprašalnika in ocena zdravljenja kroničnega rinosinuzitisa. In: Med Razgl. 2016. p. 39–45.
5. Koskinen A, Numminen J, Markkola A, Karjalainen J, Karstila T, Seppälä M, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2018;160(Meilahdentie 2):1945892418762891.
6. Passali D, Salerni L, Passali GC, Passali FM, Bellussi L. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. Expert Opin Drug Saf. 2006 Nov;5(6):783–90.
7. Settipane RA. Other Causes of Rhinitis: Mixed Rhinitis, Rhinitis Medicamentosa, Hormonal Rhinitis, Rhinitis of the Elderly, and Gustatory Rhinitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2011 Aug;31(3):457–67.
8. Brožek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):950–8.
9. Gurrola J, Borish L. Chronic rhinosinusitis: Endotypes, biomarkers, and treatment response. J

- Allergy Clin Immunol. Elsevier Inc.; 2017;140(6):1499–508.
10. Michaudet C, Malaty J. Chronic Cough: Evaluation and Management. Am Fam Physician. 2017 Nov;96(9):575–80.

# **ALI BOLNIK Z RINOSINUZITISOM KDAJ POTREBUJE ANTIBIOTIK**

asist. dr. Klemen Jenko, dr.med.

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

## **1. AKUTNI RINOSINUZITIS**

### **Opredelitev in prepoznavanje akutnega rinosinuzitisa**

Rinosinuzitis imajo odrasli bolniki z:

- vnetjem nosu in obnosnih votlin, ki ga spremljata **vsaj dva simptoma** ali več simptomov, od katerih mora biti vsaj eden **zamašen nos/blokada nosu/kongestija** ali **nosni izcedek** (iz nosnic ali nazaj v žrelo):

- **± obrazna bolečina**/občutljivost na pritisk,
  - ± zmanjšanje ali **izguba voha** (1).

Diagnoza akutnega rinosinuzitisa temelji na klinični sliki (1).

Pri otrocih je značilen nenaden pojav vsaj dveh ali več bolezenskih znakov

- od katerih mora biti vsaj eden:
  - **zamašen nos/blokada nosu/kongestija**  
in/ali
  - **nosni izcedek** (iz nosnic ali nazaj v žrelo)  
poleg tega pa lahko še:
    - **± obrazna bolečina**/občutljivost na pritisk,
    - **± kašelj** (1).

Pri diagnozi na primarni ravni upoštevamo tudi bolezenske znake (če je pregled izvedljiv), ki jih dobimo ob:

- sprednji rinoskopiji – (oteklina, rdečina nosne sluznice, gnojni izcedek) in
- pregledu ustne votline in žrela – (izcedek iz nosu nazaj v žrelo).

V ORL ambulanti pa diagnozo večinoma potrdimo z endoskopskim pregledom nosu in nosnega žrela. Rentgensko slikanje obnosnih votlin ni indicirano. CT slikanje obnosnih votlin je indicirano v primeru zelo hude bolezni, pri imunokompromitiranih bolnikih ali ob znakih zapletov (1).

Akutni rinosinuzitis traja do 12 tednov.

### **Ločevanje med bakterijskim in virusnim akutnim rinosinuzitism**

Rinosinuzitis je po evropskih priporočilih **EPOS** (angl. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*) **bakterijski** kadar:

**1.** se bolezenski znaki poslabšajo po petem dnevu ali trajajo več kot 10 dni

**IN**

**2.** so prisotni vsaj **trije** od spodaj naštetih kriterijev:

- obarvan izcedek iz nosu (bolj izražen na eni strani) in gnojen izcedek v nosu
- huda lokalna bolečina (bolj izražena na eni strani)
- povisana telesna temperatura ( $> 38^{\circ}\text{C}$ )
- povisana vrednost SR/CRP
- dvofazna bolezen (poslabšanje po začetnem blagem poteku bolezni) (1).

## **Priporočila za antibiotično zdravljenje akutnega bakterijskega rinosinuzitisa (ABRS)**

Za uspešno zdravljenje je potrebna pravilna prepoznavava bolezni. Pri bolniku s sumom na ABRS (glede na zgoraj navedene kriterije EPOS), svetujemo antibiotično zdravljenje, saj le-to skrajša potek bolezni. Antibiotik učinkuje tem bolj, čim hujše so bolezenske težave (1).

Pri otrocih z nezapletenim ABRS priporočamo zdravljenje z amoksicilinom v odmerku 40-50 mg/kg/dan, razdeljeno v 3 odmerke. V primeru, da po treh dneh ni izboljšanja ali se stanje poslabša, svetujemo amoksicilin s klavulansko kislino (enak odmerek amoksicilina). V primeru verjetne ali dokazane okužbe s pnevmokokom, odpornim na penicilin, lahko predpišemo visok odmerek amoksicilina (90 mg/kg/dan, razdeljeno v 2-3 odmerke), v kombinaciji s klavulansko kislino. Ker preparata z razmerjem amoksicilin: klavulanska kislina 14:1 v Sloveniji nimamo, je potrebno pri otroku kombinirati amoksicilin s klavulansko kislino in amoksicilin. Glede na stopnjo odpornosti pnevmokokov v Sloveniji bo tovrstni način predpisovanja antibiotikov potreben le redko (2).

V primeru alergije na betalaktamske antibiotike pri otrocih svetujemo midekamicin 40mg/kg/dan, razdeljeno v 3 odmerke. Glede na visok delež na makrolide odpornih invazivnih pnevmokokov, ki ga ugotavljamo v zadnjih letih, je pričakovati podobno učinkovitost zdravljenja s TMP/SMX v odmerku 6-8 mg/kg/dan trimetoprima, razdeljeno v 2 odmerka. Pri otrocih, starejših od 8 let, namesto makrolida lahko predpišemo tudi doksiciklin v odmerku 4,4 mg/kg/dan, razdeljeno v 2 odmerka do največ 100 mg dvakrat dnevno (2).

Tabela 1. Antibiotično zdravljenje akutnega bakterijskega rinosinuzitisa pri otrocih

Indikacija	Prva izbira	Druga izbira
Začetno izkustveno zdravljenje	amoksicilin 40-50 mg/kg/dan, razdeljeno v 3 odmerke	amoksicilin s klavulansko kislino, 40-50 mg/kg/dan
Alergija na betalaktamske antibiotike	midekamicin 40 mg/kg/dan, razdeljeno v 3 odmerke, pri $\geq$ 8let doksiciklin 4.4 mg/kg/dan, razdeljeno v 2 odmerka	TMP/SMX, 6-8 mg/kg/dan TMP, razdeljeno v 2 odmerka

Pri odraslih bolnikih še vedno svetujemo začetno zdravljenje z amoksicilinom 1,5g/dan, razdeljeno v 3 odmerke. V primeru težjega poteka bolezni se pri odraslem bolniku lahko odločimo za višje peroralno odmerjanje antibiotika (amoksicilin 3g/dan, razdeljeno v 3 odmerke ali amoksicilin s klavulansko kislino (1000 mg amoksicilina+62,5 mg klavulanske kisline), dvakrat dnevno po dve tabletji). Pri bolnikih z alergijo na betalaktamske antibiotike priporočamo doksiciklin 100 mg dvakrat dnevno, v primeru težjega poteka ali verjetne/dokazane okužbe z visoko odpornim pnevmokokom pa kinolonski antibiotik (2).

Tabela 2. Antibiotično zdravljenje akutnega bakterijskega rinosinuzitisa pri odraslih

Indikacija	Prva izbira	Druga izbira
Začetno izkustveno zdravljenje	amoksicilin 500-1000 mg PO/8h	amoksicilin+klavulanska kislina 875mg/125mg PO /12h doksiciklin 100mg PO /12h ali 200mg PO /24h
Alergija na betalaktame	doksiciklin 100 mg PO /12h ali 200mg PO /24h	levofloksacin 500mg PO /24h moksifloksacin 400mg PO /24h
Nevarnost odpornosti ali odpoved začetnega zdravljenja	amoksicilin+klavulanska kislina 875mg/125mg PO /12h ali amoksicilin+klavulanska kislina 2000mg/125 PO /12h	levofloksacin 500mg PO /24h moksifloksacin 400mg PO /24h

Nezapleten ABRS zdravimo pri odraslem 5-7 dni, pri otroku pa 10 (do 14) dni, ker ni objavljenih raziskav kratkotrajnejšega zdravljenja pri otrocih (2, 3, 4).

Priporočila za zdravljenje ABRS se sicer razlikujejo v različnih državah. V večini razvitih držav smernice objavljajo otorinolaringološka združenja (5). Ameriška akademija za otorinolaringologijo in kirurgijo vratu pri bolnikih z akutnim rinosinuzitism postavi diagnozo ABRS pri tistih, pri katerih simptomi trajajo več kot 10 dni ali pa se znotraj deset dni poslabšajo po začetnem izboljšanju (6,7). Začetno zdravljenje ABRS brez zapletov je lahko skrbno spremeljanje (brez antibiotikov) ali pa predpis antibiotičnega zdravljenja. Možnost skrbnega spremeljanja ponudijo le bolnikom, pri katerih so možni kontrolni pregledi in jim lahko predpišejo antibiotik, če se bolezen (ABRS) ne izboljša znotraj 7 dni od postavitve diagnoze ali pa se poslabša v kateremkoli časovnem obdobju. Kadar se odločijo za predpis antibiotika je to amoksicilin ali amoksicilin s klavulansko kislino za 5 do 10 dni (7).

Rinosinuzitis je po smernicah Ameriškega združenja za infekcijske bolezni (IDSA 2012) verjetno bakterijski, če drži vsaj ena od trditev:

- Simptomi in znaki akutnega rinosinuzitisa **vztrajajo**  $\geq 10$  dni brez znakov okrevanja
- Začetek s **hudimi** simptomi ali znaki, temperaturo  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  in gnojnim izcedkom ali bolečino obraza, kar vztraja vsaj 3-4 zaporedne dni ali
- **Poslabšanje** simptomov ali znakov s ponovno vročino, glavobolom, ali stopnjevanje nosnega izcedka po značilni virusni bolezni zgornjih dihal, ki je trajala 5-6 dni in je sprva kazala na izboljševanje (dvojna bolezen) (3).

Primerjava smernic EPOS 2012 in IDSA 2012 pokaže, da imajo IDSA 2012 boljšo občutljivost za diagnozo bakterijske okužbe (69% proti 50%). Po drugi strani imajo IDSA 2012 manjšo specifičnost kot EPOS 2012 (46% proti 63%). Kadar želimo priporočila uporabljati za presejanje (screening) v iskanju bakterijske okužbe, takrat uporabimo IDSA 2012. Kadar priporočila uporabljamamo kot kriterij za bakterijsko okužbo z namenom predpisa antibiotičnega zdravljenja, takrat bomo uporabili EPOS 2012. V kliničnem delu naj bi zaradi boljše specifičnosti uporabljali EPOS 2012 (8).

## 2. KRONIČNI RINOSINUZITIS

Kronični rinosinuzitis (KRS) traja več kot 12 tednov. Antibiotiki, ki jih uporabljammo pri zdravljenju KRS so penicilini, cefalosporini, kinoloni, makrolidi in tetraciklini. Zdravljenje traja od 7 dni do 12 tednov. Z antibiotiki želimo eliminirati prisotne bakterije ali delovati protivnetno (makrolidi) (9).

Posledica delovanja antibiotikov je sprememba bakterijskih biofilmov, zmanjšanje aktivnosti citokinov in spodbujena apoptoza vnetnih celic (10, 11, 12). Makrolidi zavirajo delovanje proinflamatornih citokinov kot sta IL-8 in TNF- $\alpha$  (11, 13, 14). Makrolidi so uspešni pri ozki skupini bolnikov z IL-8 mediiranim vnetjem, brez eozinofilije, z nizkim serumskim IgE, brez trajno remodeliranega respiratornega epitela, brez astme, brez atopije in s slabim odzivom na kortikosteroidno zdravljenje (15). Za lokalno antibiotično zdravljenje veljajo enake omejitve dostopa učinkovine v obnosne votline, kot za irigacijske raztopine in lokalne kortikosteroide (9).

Obstajajo dokazi, da imajo bakterije pomembno vlogo pri perzistentnem vnetju in akutnih poslabšanjih KRS (16). Čeprav indikacije še niso dorečene, so antibiotiki pogosto prvo zdravilo za zdravljenje KRS (17). Pri KRS brez nosnih polipov je terapija usmerjena po antibiogramu ali pa terapija z makrolidi (1, 18). Pri KRS z nosnimi polipi je terapija usmerjena po antibiogramu ali pa terapija z doksiciklinom (1, 19). Izboljšanje KRS po antibiotični terapiji je žal majhno in ni trajno (9, 20).

Pri zdravljenju akutnega poslabšanja KRS nekateri še vedno pogosto jemljejo bakterijske brise in glede na izolate usmerjajo antibiotično zdravljenje. Kljub mnenju, da antibiotiki ne spremenijo kliničnega poteka akutnega poslabšanja, pa mnenja strokovnjakov in smernice predlagajo kratkotrajno antibiotično zdravljenje akutnih poslabšanj KRS glede na pozitivne rezultate brisa (1, 21, 22).

Smernice za izkustveno antibiotično zdravljenje akutnega zagona KRS predlagajo amoksicilin s klavulansko kislino (3, 7). Amoksicilin s klavulansko kislino je učinkovitejši od cefuroksima (23). V primerjavi z izkustvenim, je po antibiogramu usmerjeno antibiotično zdravljenje dalo boljše rezultate edino pri dolgoročni endoskopski oceni KRS, ne pa pri kratkoročni endoskopski oceni ali pri kratkoročnem in dolgoročnem izboljšanju kvalitete življenja (ocenjeno z vprašalnikom) (24).

### 3. ODONTOGENI SINUZITIS

Odontogeni sinuzitis je pogosto stanje in predstavlja od 10 do 12% vseh maksilarnih sinuzitsov (25). Navkljub tako visoki prevalenci je odontogeni vzrok pogosto spregledan v obravnavi in zdravljenju KRS (26). Razlogi za odontogeni sinuzitis so iatrogeni, infekcijski, implantološki in travmatski (27). Odontogeni sinuzitis pogosto povežemo s predhodnimi posegi na zobeh ali s periodontitom in napredovanjem nekroze pulpe v periapikalni osteitis in absces (28). Ne obstaja veliko z dokazi podprtih priporočil za zdravljenje odontogenega sinuzitisa. Ni povsem jasno pri katerih bolnikih bo zadoščalo medikamentozno – antibiotično zdravljenje in kdaj bo potrebna endoskopska funkcionalna kirurgija obnosnih votlin (29). Pri odontogenem sinuzitisu gre za polimikrobnou okužbo, pri kateri prevladujejo anaerobne bakterije (28). Prevladujejo *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. in *Fusobacterium* spp. *Actinomyces* spp. spadajo v razred anaerobnih bakterij, ki se lahko izognejo fagocitozi in povzročajo perzistentne odontogene okužbe, ki so rezistentne za antibiotike (30). Poleg anaerobov so pri 75% bolnikov prisotne tudi aerobne bakterije vključno s *Streptococcus* spp. in *Staphylococcus* spp. (31, 32).

Zdravljenje odontogenega sinuzitisa vključuje zdravljenje vzroka, antibiotično zdravljenje in funkcionalno endoskopsko kirurško zdravljenje obnosnih votlin. Kot prvo priporočajo zdravljenje vzroka in sistemsko antibiotično zdravljenje. Približno pri polovici bolnikov takšno zdravljenje ne bo uspešno in bodo potrebovali še omenjeno kirurško zdravljenje obnosnih votlin (29). Ob izbiri antibiotika za zdravljenje odontogenega sinuzitisa upoštevamo, da bo pri večini bolnikov uspešna kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline (33). Peroralno zdravljenje z ustreznim antibiotikom je potrebno 21 do 28 dni (25). Bakterije, ki povzročajo odontogeni sinuzitis so lahko rezistentne za klindamicin. Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za amoksicilin, svetujejo doksiciklin (34). Povzročitelji odontogenega sinuzitisa so občutljivi na levofloksacin, teikoplanin in vankomicin (33).

#### **4. LITERATURA**

1. [Fokkens WJ](#), [Lund VJ](#), [Mullol J](#), [Bachert C](#), [Alobid I](#), [Baroody F](#), et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012; 50: Suppl 23: 1-298.
2. Jurca T, Pokorn M, Jenko K. Antibiotično zdravljenje akutnega rinosinuzitisa in zapletov. Med Razgl 2012; 51 :S 4: 79-86.
3. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJC, Hicks LA et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 2012; 54: e72-e112.
4. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. Br J Clin Pharmacol 2009; 67: 161-71.
5. Gluck O, Marom T, Shemesh S, Tamir SO. Adult acute rhinosinusitis guidelines worldwide: similarities and disparities. Int Forum Allergy Rhinol. 2018; XX: 1-9.
6. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Sep;137(3 Suppl):S1-31.
7. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Apr;152(2 Suppl):S1-S39.
8. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, Ruksakul W, Chusakul S, Kanjanaumporn J, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. Rhinology. 2018 Sep 1;56(3):241-244.
9. Head K, Chong LY, Piromchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 26;4:CD011994.
10. Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. 2004 Feb;125(2 Suppl):62S-69S; quiz 69S.
11. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. Am J Med. 2004 Nov 8;117 Suppl 9A:5S-11S.
12. Inamura K, Ohta N, Fukase S, Kasajima N, Aoyagi M. The effects of erythromycin on human peripheral neutrophil apoptosis. Rhinology. 2000 Sep;38(3):124-9.
13. Culic O, Eraković V, Parnham MJ. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur J Pharmacol. 2001 Oct 19;429(1-3):209-29.
14. Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Geudens N, Dupont LJ, Schoofs K, Smeets S, et al. Macrolides inhibit IL17-induced IL8 and 8-isoprostanate release from human airway smooth muscle cells. Am J Transplant. 2007 Jan;7(1):76-82. Epub 2006 Oct 25.
15. Oakley GM, Harvey RJ, Lund VJ. The Role of Macrolides in Chronic Rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP). Curr Allergy Asthma Rep. 2017 May;17(5):30.
16. Boase S, Foreman A, Cleland E, et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. BMC Infect Dis. 2013;13:210.
17. Smith SS, Evans CT, Tan BK, Chandra RK, Smith SB, Kern RC. National burden of antibiotic use for adult rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1230–1232.
18. Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. JAMA. 2015 Sep 1;314(9):926-39.
19. Sommer JU, Schultz JD, Grossbaier J, Stern-Straeter J, Hörmann K, Sauter A. In vitro effects of doxycycline on inflammatory cytokines and gelatinases in chronic rhinosinusitis. In Vivo. 2012 May-Jun;26(3):369-74.

20. Cervin A, Wallwork B. Macrolide therapy of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007 Dec;45(4):259-67.
21. Cincik H, Ferguson BJ. The impact of endoscopic cultures on care in rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:1562–1568.
22. Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:135–142.
23. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxycillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother*. 2002;14:508–517.
24. Yan CH, Tangbumrungtham N, Maul XA, Ma Y, Nayak JV, Hwang PH, et al. Comparison of outcomes following culture-directed vs non-culture-directed antibiotics in treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Sep;8(9):1028-1033.
25. Brook I. Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Sep;135(3):349-55.
26. Longhini AB, Ferguson BJ. Clinical aspects of odontogenic maxillary sinusitis: a case series. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011; 1:409–415.
27. Mehra P, Jeong D. Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9:238–243.
28. Workman AD, Granquist EJ, Adappa ND. Odontogenic sinusitis: developments in diagnosis, microbiology, and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Feb;26(1):27-33.
29. Mattos JL, Ferguson BJ, Lee S. Predictive factors in patients undergoing endoscopic sinus surgery for odontogenic sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Jul;6(7):697-700.
30. Taschieri S, Torretta S, Corbella S, et al. Pathophysiology of sinusitis of odontogenic origin. *J Investig Clin Dent* 2017; 8:1–7.
31. Puglisi S, Privitera S, Maiolino L, et al. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and nonodontogenic chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol* 2011; 60(Pt 9):1353–1359.
32. Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. *Laryngoscope* 2005; 115:823–825.
33. Saibene AM, Vassena C, Pipolo C, et al. Odontogenic and rhinogenic chronic sinusitis: a modern microbiological comparison. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6:41–45.
34. Zirk M, Dreiseidler T, Pohl M, et al. Odontogenic sinusitis maxillaris: a retrospective study of 121 cases with surgical intervention. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45:520–525.

# **NEALERGIJSKI RINITIS**

asist. mag. Tanja Soklič Košak, dr.med.

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

## **POVZETEK**

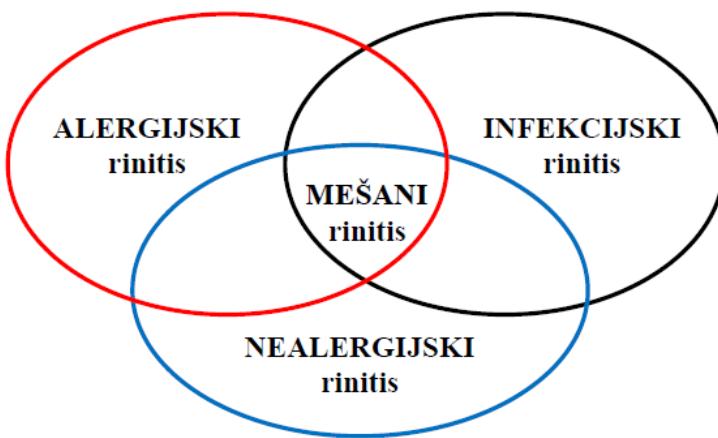
Nealergijski neinfekcijski rinitis ali krajše nealergijski rinitis (NAR) zajema heterogeno skupino bolnikov z rinitisom brez znakov infekcije in brez sistemskih znakov alergijskega vnetja (za alergen specifičnih IgE v serumu in /ali pozitivnih kožno-vbodnih testov). Podtipi NAR so senilni rinitis, gustatorni rinitis, nealergijski poklicni rinitis, hormonski rinitis (vključno z rinitisom v nosečnosti), z zdravili povzročen rinitis in idiopatski rinitis. Veliko bolnikov z NAR se uvršča v skupino mešanih rinitisov, ki imajo več kot en znan etiološki dejavnik. Diagnoza NAR temelji na anamnezi, temeljni simptom je nosna hiperaktivnost. Z endoskopijo nosu in preiskavami izključimo diferencialne diagnoze s podobnimi simptomi (alergijski rinitis, lokalni alergijski rinitis (LAR), kronični rinosinuzits, infekcijski rinitis in rinolikvorejor). Različni fenotipi NARse razlikujejo tudi po endotipih z nevrogeno, vnetno ali idiopatsko patogenezo, ki ji je prilagojeno zdravljenje (izogibanje dražečim snovem in cigaretinemu dimu, opustitev kajenja, opustitev vzročnega zdravila pri z zdravili povzročenem rinitisu, nosni glukokortikoidi pri hormonskem rinitisu, ipratropijev bromid pri senilnem in gustatornem rinitisu, kapsaicin pri gustatornem in idiopatskem rinitisu). Iskati in kirurško zdraviti je potrebno tudi anatomske nepravilnosti nosnega pretina in nosnih školjk, ki poslabšujejo simptome NAR.

## **1. UVOD**

Kronični rinitis je nespecifičen izraz za kronično simptomatsko vnetje nosne sluznice, ki ga ima ga kar 30% odrasle populacije (1). Simptomi so zamašenost, izcedek iz nosu naprej ali nazaj v žrelo, kihanje, srbenje nosu in/ ali oči. Vsaj dva simptoma morata biti prisotna vsaj eno uro dnevno najmanj 12 tednov na leto (1). Glede na težo simptomov je kronični rinitis blag, zmeren ali težje stopnje. Bolnike s težjo stopnjo kroničnega rinitisa, ki ne odgovorijo na priporočeno zdravljenje, uvrščamo h kroničnim boleznim zgornje dihalne poti težje stopnje, angl. Severe Chronic Upper Airway Disease (SCUAD) (2,3).

Sem ne spadajo bolniki z občasnimi nosnimi simptomi, fiziološkimi reakcijami nosne sluznice in tudi ne bolniki z rinosinuzitisom, ki je vnetje sluznice nosu in obnosnih votlin.

Glede na etiologijo kronični rinitis delimo na štiri glavne fenotipe: alergijski rinitis, infekcijski rinitis, nealergijski rinitis in mešani rinitis (Slika 1) (4).



Slika 1. Fenotipi kroničnega rinitisa (prirejeno po (4))

Del bolnikov z alergijskim rinitisom ima lokalni alergijski rinitis (LAR), le na nosno sluznico omejeno alergijsko reakcijo (5); ti bolniki so bili predhodno uvrščeni v skupino nealergijskega eozinofilnega rinitisa, angl. nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES) (4).

Infekcijski rinitis je najpogosteje akutna virusna okužba zgornjih dihal (prehlad), ki se sama preneha v 7 dneh; le redko pride do bakterijske superinfekcije (6).

**Nealergijski neinfekcijski rinitis** ali krajše **nealergijski rinitis (NAR)** zajema heterogeno skupino bolnikov z rinitisom brez znakov infekcije in brez sistemskih znakov alergijskega vnetja (za alergen specifičnih IgE v serumu in /ali pozitivnih kožno-vbodnih testov). Podtipi NAR so:

- senilni rinitis,
- gustatorni rinitis,
- nealergijski poklicni rinitis,
- hormonski rinitis (vključno z rinitisom v nosečnosti),
- z zdravili povzročen rinitis,
- idiopatski rinitis (4,7,8).

Veliko bolnikov z NAR se uvršča v skupino **mešanih rinitisov** (9), ki imajo več kot en znan etiološki dejavnik; taki so npr. bolniki s pozitivnim kožno-vbodnim testom za pelode, ki imajo celoletne težave tudi izven obdobja cvetenja in odsotne eozinofilce v nosnem izcedku.

Endoskopija nosu je nujno potrebna za izključitev kroničnega rinosinuzitisa, saj ga lahko pri običajnem pregledu brez endoskopa (anteriorni in posteriorni rinoskopiji) spregledamo. Iščemo tudi morebitne anatomske nepravilnosti in deformacije, zaradi katerih je lahko zdravljenje kroničnega rinitisa neuspešno in ki povečujejo težo simptomov:

- Hiperplastična sluznica spodnjih nosnih školjk,
- Bulozna (pnevmatizirana) srednja nosna školjka,
- Deviacija ali perforacija nosnega pretina,
- Hipertrofija žrelnice,
- Preozka nosna valvula (4).

## **2. PODTIPI NELAERGIJSKEGA RINITISA (NAR)**

### **2.1. Senilni rinitis**

Senilni rinitis je bolezen starejših od 65 let z visoko prevalenco v tej starostni skupini: na Portugalskem ima kar 30% posameznikov nad 65 let senilni rinitis (10). Bolniki imajo obilen reden prozoren izcedek iz nosu obojestransko, a nimajo patoloških sprememb na nosni sluznici ali anatomske nepravilnosti (8,11). Vzrok je verjetno nevrogena disregulacija, porušeno ravnovesje med aktivacijo parasympatičnih in simpatičnih vlaken v nosni sluznici (12). Nosni (topikalni) antiholinergik 0,03% ipratropijev bromid zmanjša izcedek (13).

### **2.2. Gustatorni rinitis**

Gustatorni rinitis se izraža kot obojestranski obilen prozoren izcedek neposredno (v nekaj minutah) po uživanju začnjene in vroče hrane (14). Ob tem ni kihanja, srbenja, bolečin ali zamašenosti nosu. Ti bolniki nimajo motenj okušanja ali voha. Gustatorni refleks je premočno izražen zaradi hiperreaktivnih neadrenergičnih neholinergičnih (peptidergičnih) živčnih vlaken (8). Vzdraženju senzornih trigeminusnih gustatornih živčnih vlaken sledi normalen refleks slinjenja in premočno vzdraženje parasympatikusa. Zdravljenje je z izogibanjem vzročnim vrstam hrane, z nosnim antiholinergikom ipratropijevim bromidom in s kapsaicinom (desenzitizira in celo degenerira peptidergična živčna vlakna). V skupino nenormalnih gustatornih refleksov spadajo še Freyev sindrom (gustatorno znojenje), gustatorno solzenje (sindrom krokodiljih solz) in gustatorna otoreja, ki so lahko kongenitalni, postravmatski ali pooperativni (14).

### **2.3. Poklicni rinitis**

Poklicni rinitis je neposredna posledica poklicne izpostavljenosti v delovnem okolju in ga je potrebno razločevati od poslabšanja druge vrste rinitisa zaradi izpostavljenosti (15). Gre za nevrogeno posredovano nespecifično nosno hiperreaktivnost brez znakov vnetja na sluznici (15,16). Več snovi z nizko molekularno težo je potrjeno povezanih s poklicnim rinitisom, ki ob prolongirani izpostavljenosti lahko kasneje povzročijo tudi poklicno astmo; prepoznavanje poklicnega rinitisa ima zato izreden pomen pri preventivi poklicne astme (17). Smog, cigaretni dim in drugi kemični iritanti prav tako povzročajo rinitis (15,16). Zdravljenje je izogibanje vzročnim snovem.

### **2.4. Hormonski rinitis**

Hormonsko neravnovesje med menstrualnim ciklusom, puberteto, nosečnostjo ali menopavzo se lahko izrazi kot NAR (18,19). Prizadene približno eno petino nosečnic in se lahko začne kadarkoli v nosečnosti, preneha pa se 2 tedna po porodu (8). Estrogeni povzročajo nabreklost žil v nosni sluznici, progesteron pa vazodilatacijo, kar vodi v zamašenost nosu in /ali nosni izcedek. Zviša se tudi ekspresija histaminskih H1 receptorjev v nosni sluznici in na endoteljskih celicah drobnih žil, eozinofilci migrirajo v sluznico in degranulirajo. Obratno pa testosteron zavira aktivacijo eozinofilcev in skrajšuje njihovo preživetje (20). Zaradi vpliva hormonov imajo nekateri bolniki mešani rinitis - poslabšanje alergijskega rinitisa, bakterijske superinfekcije pa so do 6-krat pogostejše (8). Zdravljenje pri nosečnicah je čim bolj zadržano, z dvignjenim vzglajjem, fiziološko raztopino, izogibanjem dražečim snovem; od zdravil se lahko uporablja novejše nosne glukokortikoide z zanemarljivo sistemsko biorazpoložljivostjo (8).

### **2.5. Z zdravili povzročen rinitis**

Več zdravil lahko povzroča zamašenost nosu. Z zdravili povzročen rinitis delimo v dve podskupini.

- Rinitis kot stranski učinek sistemskega zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatiki, beta blokatorji, sedativi, antidepresivi ali zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije (21).

Peptidergična zdravila lahko sprožijo aktivacijo in degranulacijo mastocitov (sproščanje triptaze), kar privede do psevdoalergijske reakcije in vnetja (22). Zdravljenje je ukinitev vzročnega zdravila oziroma njegova zamenjava.

- **Medikamentozni rinitis** je povratni učinek nosne zamašenosti, posledica prolongirane uporabe ali zlorabe dekongestivnih kapljic ali razpršil ( $\alpha$ -adrenergičnih) ali zlorabe kokaina.

Pri kratki uporabi (do 5 dni) dekongestivi hitro in močno odpravijo zamašenost. Pri daljši uporabi prihaja do večkratne tkvne hipoksije in posledične hipertrofije nosne sluznice, bolnik razvije tahifilaksijo na nivoju  $\alpha$ -adrenergičnih receptorjev, saj je učinek dekongestiva vse šibkejši in krajši in potrebuje čedalje pogostejše odmerke za dosego dekongestije. Nosna sluznica se strukturno poškoduje, pride do izgube mitotalk in poslabšanja mukociliarnega transporta, ploščatocelične metaplazije, pomnožitve mukoznih žlez čašic in infiltracije z vnetnimi celicami. Endotelij žil spremeni ultrastrukturo, zaradi večje permeabilnosti žil se pojavi intersticijski edem. Dodani konzervans v nekaterih dekongestivih še poslabša lokalne poškodbe sluznice. Pri pregledu opazimo živordečo, granulirano nosno sluznico, zamašenost nosu, lahko tudi punktiformne krvavitve na sluznici. Redka komplikacija je perforacija hrustančnega nosnega pretina (8).

Potretna je takojšnja in popolna opustitev dekongestivnih kapljic ali razpršil. Bolnika moramo po opustitvi dekongestivov še spremljati, saj je verjetnost ponovne zlorabe velika (8).

## 2.6. Idiopatski rinitis

Idiopatski rinitis nejasne etiologije ima kar polovica bolnikov z NAR (4). To diagnozo postavimo, ko izključimo ostale fenotipe kroničnega rinitisa. Nosno hiperreaktivnost, glavni simptom idiopatskega rinitisa, so uspeli dokazati s provokacijskim testom z mrzlim suhim zrakom, ki je sprožil zamašenost nosu, ne pa izcedka ali kihanja (23). Nosna sluznica bolnikov z idiopatskim rinitisom ima preveč vzdražljivo signalno pot substance P, ki posreduje nociceptivne dražljaje trigeminusnim peptidergičnim vlaknom (7).

## 3. DIAGNOSTICIRANJE NEALERGIJSKEGA RINITISA

Diagnoza NAR in določitev fenotipa NAR temeljita na anamnezi. Izključiti je potrebno:

- alergijski rinitis s kožno vbodnim testiranjem in / ali določanjem specifičnih IgE v serumu,
- lokalni alergijski rinitis (LAR), pri katerem so specifični IgE v nosnem izcedku ali nosni sluznici (5),
- infekcijski rinitis,
- kronični rinosinuzits z endoskopijo nosu.

V anamnezi je pomembna starost, trajanje in pogostnost simptomov, hormonsko stanje, poklicna ali okoljska izpostavljenost dražečim snovem, uporaba nosnih dekongestivnih kapljic ter sistemskih zdravil (4).

Z endoskopijo nosu poleg znakov kroničnega rinosinuzitisa iščemo tudi morebitne anatomske nepravilnosti nosnega pretina in nosnih školjk, izrazito hiperplastično sluznico na spodnjih in srednjih nosnih školjkah ter povečano žrelnico v epifarinksu. Pri običajnem pregledu nosu brez endoskopa (anteriorni in posteriorni rinoskopiji) lahko odkrijemo le zelo očitne znake infekcije ali le povsem

anteriorne anatomske deformacije, zato ne zadostuje za diagnostiko NAR. Računalniška tomografija (CT) obnosnih votlin pri diagnosticiranju kroničnega rinitisa ni potrebna (4,6).

Provokacijski test se izjemoma izvaja ob sumu na poklicni rinitis z vzročno snovjo, ki ji je bolnik pri delu izpostavljen.

Mikrobiološka analiza brisa ali nosnega izcedka pri neinfekcijskem kroničnem rinitisu ni indicirana (4,6). Citološka analiza nosnega izcedka ali biopsija sluznice pri NAR ni nujno potrebna (4), lahko pa odkrije vnetje kot vzrok simptomov (7). Pomnoženi eozinofilci v nosnem izcedku ali biopsiji sluznice pri bolniku brez sistemskih preobčutljivosti lahko pomenijo LAR. (6).

Pri enostranskem bistrem izcedku je potrebno izključiti rinolikvorejo skozi defekt kosti lobanjske baze, tako da v nosnem izcedku in v serumu izmerimo nivo  $\beta$ -trace proteina (6).

## 4. DIFERENCIALNE DIAGNOZE NAR

### 4.1. Lokalni alergijski rinitis (LAR)

Lokalni alergijski rinitis (LAR) je entopija, lokaliziran alergijski odziv nosne sluznice pri bolnikih z negativnimi kožno-vbodnimi testi za inhalatorne alergene in brez specifičnih IgE v serumu. Ob stiku z alergenom imajo bolniki simptome alergijskega rinitisa. V sluznici se tvorijo sIgE protitelesa, prisotna je infiltracija z eozinofilci, bazofilci, mastociti in limfociti T, ki izločajo mediatorje vnetja tipa 2. Diagnosticiranje LAR je zamudno in drago, potreben je dokaz specifičnih IgE v nosni sluznici ali pozitiven nosni provokacijski test, ki mora vsebovati več različnih alergenov (5); Rondon in soavtorji so na ta način ocenili, da ima LAR v Španiji kar ena tretjina bolnikov s kroničnim rinitisom (24). Pozitiven je serumski test aktivacije bazofilcev (BAT) za specifični alergen, kar bi lahko pomenilo, da so bazofilci prva ali celo edina tarča sluzničnih specifičnih IgE pri LAR (25). Zdravljenje LAR je enako kot pri AR (5).

### 4.2. Rinolikvoreja

Na rinolikvorejo posumimo pri anamnezi poškodbe glave ali pri enostranskem vodenem izcedku, ki se ne zmanjša po nobenem zdravljenju. Diagnostika obsega meritev nivoja  $\beta$ -trace proteina v serumu in v nosnem izcedku (6).

### 4.3. Konični rinosinuzitis

Z endoskopijo nosu najdemo znake koničnega rinosinuzitisa v srednjih nosnih hodnikih; CT obnosnih votlin je indiciran le v primeru, da ob značilnih simptomih koničnega rinosinuzitisa ni endoskopskih znakov.

## 5. NOSNA HIPERREAKTIVNOST

Nosna hiperreaktivnost je pojav enega ali več nosnih simptomov ob stiku z dražečimi snovmi - iritanti ali nespecifičnimi stimulusi, kot so mrzel suh zrak, dim, spremembra temperature, spremembra vlage, močan vonj itd. Gre za ključno klinično značilnost bolnikov z AR in NAR, ki jo izvemo iz anamneze (26). Provokacijski test z mrzlim suhim zrakom je fiziološki, varen in tolerabilen stimulus za nosno sluznico ter je dobro diagnostično orodje z visoko senzitivnostjo in specifičnostjo. Eksperimentalno so skušali opredeliti nosno hiperreaktivnost tudi z aplikacijo hiperosmolarne raztopine v nos (23).

## **6. ENDOTIPI NAR**

NAR lahko v grobem razdelimo na nevrogeni endotip, vnetni in idiopatski endotip (4).

### **6.1. Nevrogeni endotip kroničnega rinitisa**

Velik del bolnikov z NAR nima zvišanega števila vnetnih celic v sluznici, zato sklepamo, da gre za nevrogeno patogenezo pri senilnem, gustatornem in poklicnem rinitisu ter nekaterih oblikah z zdravili povzročenega rinitisa. Nevroregulacija v sluznici zgornjih dihal je zelo kompleksna; senzorna, parasympatična in simpatična živčna vlakna oživčujejo in vplivajo na sluznico, žilne stene in mukozne žleze (12). To je pomembno za čiščenje in vlaženje zraka, preden ta vstopi v pljuča.

Neravnovesje med parasympatično in simpatično aktivacijo v nosni sluznici je verjetno vzrok za senilni rinitis, pri katerem pomaga antiholinergik ipratropijev bromid.

Disregulacija  $\alpha$ -adrenergičnih receptorjev v nosni sluznici je posledica povratnega učinka dekongestivnih kapljic pri medikamentoznem rinitisu (21).

V nosni sluznici so solitarni kemoreceptorji, za okušanje specializirane epitelijske celice, ki odgovorijo na dražeče snovi s stimulacijo trigeminusnih (peptidergičnih) bolečinskih vlaken. Peptidergična vlakna poleg stimulacije trigeminusnega jedra premočno vzdražijo parasympatikus (14).

### **6.2. Vnetni endotip**

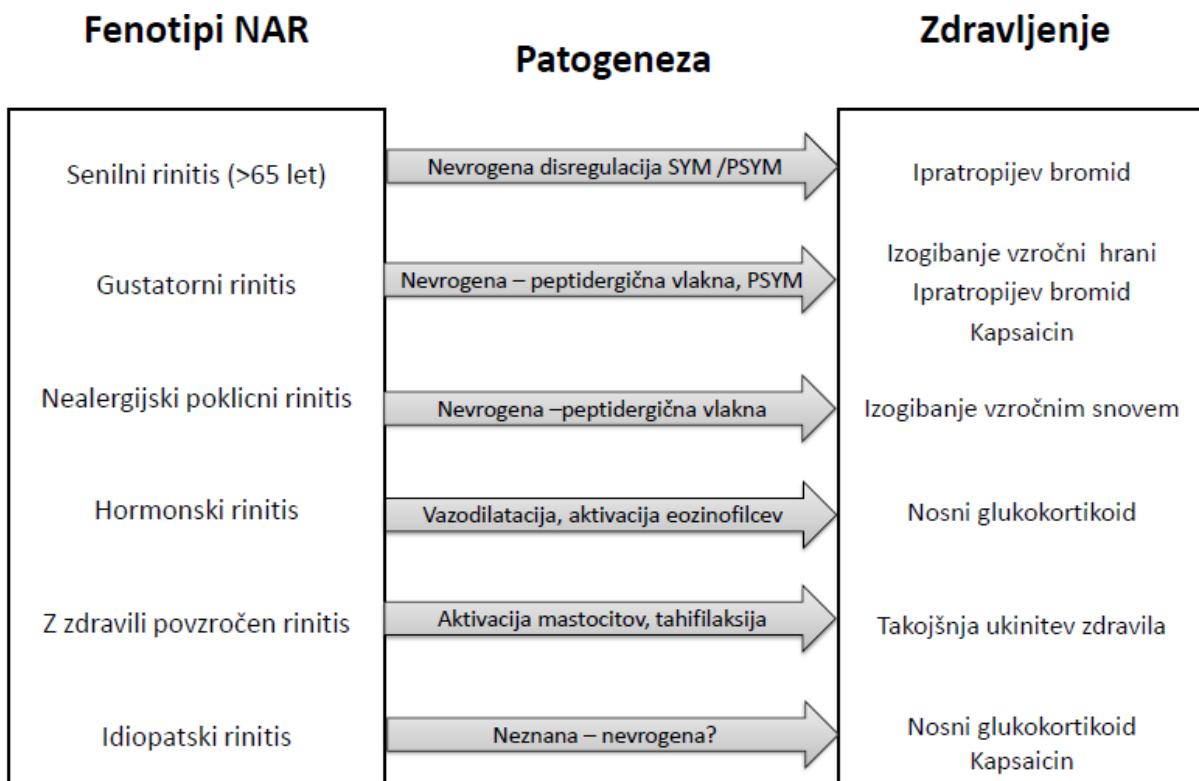
Vnetna patogeneza je pri hormonskem rinitisu (8,20) in nekaterih oblikah z zdravili povzročenega rinitisa (stranski učinek sistemskega zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatiki, beta blokatorji, sedativi, antidepresivi ali zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije, peptidergična zdravila) (21).

### **6.3. Idiopatski endotip**

Idiopatska motnja peptidergičnih živčnih vlaknen (neadrenergičnih neholinergičnih) v sluznici in perivaskularno posreduje idiopatski kronični rinitis. Ta senzorična vlakna so večinoma nemielinizirana C vlakna, ki se aktivirajo pa se z nespecifičnimi stimulusi (nikotin, formaldehid, klorin, kapsaicin) in vnetnimi mediatorji (histamin, bradikinin). Peptidergična živčna vlakna v nosno sluznico antidromno sproščajo neuropeptide VIP, substanco P in s kalcitonin genom povezani peptid (angl. *calcitonin gene related peptide*, CGRP), ki posredujejo lokalno vnetje z degranulacijo mastocitov in edemom (7,27).

## **8. ZDRAVLJENJE NAR**

Bolniki z NAR imajo različne etiološke dejavnike, patogenezo in težo simptomov. Zdravljenje je prilagojeno patogenezi (Slika 2).



Slika 2: Fenotipi nealergijskega kroničnega rinitisa (NAR), njihova patogeneza in njej prilagojeno zdravljenje (prirejeno po (4)).

### **8.1. Izogibanje dražečim snovem in cigaretнемu dimu**

Predvsem morajo bolniki opustiti kajenje (28) in se izogibati iritantom.

### **8.2. Opustitev vzročnega zdravila**

Z zdravili povzročen rinitis zdravimo s takošnjo opustitvijo oz. zamenjavo vzročnega zdravila.

### **8.3. Nosni glukokortikoidi**

Izkazali so se za učinkovitejše od fiziološke raztopine pri NAR le v eni raziskavi na 60 bolnikih (29), v treh raziskavah pa za neučinkovite pri NAR (30–32). Indicirani so pri hormonskem rinitisu, kjer gre za degranulacijo eozinofilcev (4,8), in pri idiopatskem rinitisu, kjer gre za aktivacijo in degranulacijo mastocitov (4).

### **8.4. Ipratropijev bromid**

Ipratropijev bromid je antiholinergik, ki je priporočen pri zdravljenju senilnega rinitisa (4,13) in gustatornega rinitisa (4,14).

### **8.5. Kapsaicin**

Kapsaicin je naravni irritant (alkaloid), zaslužen za pekoč okus plodov pekočih paprik rodu Capsicum, koncentracija je najvišja v mesnatem delu zraven semen. Veže se na sluznične vaniloidne receptorje s tranzitornim potencialom podtipa 1 (angl. *transient potential receptors vanilloid 1*, TRPV1), ki jih sicer aktivira visoka temperatura ( $>43^{\circ}\text{C}$ ); ob vezavi kapsaicina se receptor aktivira že pri sobni temperaturi in posreduje pekoč občutek. Kapsaicin je edinstven, ker začetnemu vzdraženju živčnih končičev sledi dolga refraktarna doba, med katero prej vzdraženi živčni končiči ne reagirajo več na druge stimuluse in

iritante. Ob ponavljanju draženju s kapsaicinom lahko živčni končiči ostanejo nevzdražni več tednov ali mesecev (7,33).

## 8.6. Kirurško zdravljenje

S kirurškim zdravljenjem odpravimo anatomske nepravilnosti nosnega pretina in nosnih školjk. Ko so izčrpane možnosti medikamentoznega zdravljenja, je možno še kirurško zdravljenje, predvsem zmanjševanje hiperplastične sluznice spodnjih školjk oz. njihovega volumna z različnimi kirurškimi tehnikami (4).

## 9. DILEME PRI NEALERGIJSKEM RINITISU

NAR predstavlja zelo heterogeno skupino rinitisov različnih fenotipov in endotipov. Točna prevalenca NAR ni znana, potrebne so epidemiološke raziskave. Nejasno je tudi, kako velik delež bolnikov z NAR ima težjo kronično bolezen zgornjih dihal (SCUAD). Patogeneza, endotipi, mehanizmi nosne hiperaktivnosti in endotipu prilagojeno zdravljenje še vedno niso dovolj raziskani. Indikacije za kirurško zdravljenje niso jasno postavljene, prav tako ni znano, kakšen učinek lahko bolniki z NAR od kirurškega zdravljenja pričakujejo.

## LITERATURA

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008\*. Allergy [Internet]. 2008 Apr;63:8–160. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
2. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy [Internet]. 2013 Jan;68(1):1–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12040>
3. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2009 Sep;124(3):428–33. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674909009828>
4. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy [Internet]. 2017 Nov;72(11):1657–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.13200>
5. Rondón C, Campo P, Togías A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2012 Jun;129(6):1460–7. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674912003624>
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Allobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology [Internet]. 2012 Mar;50(1):1–12. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469599>
7. Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, Hox V, Hauben E, Jorissen M, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2014 May;133(5):1332–1339.e3. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674913013407>
8. Settipane RA. Other Causes of Rhinitis: Mixed Rhinitis, Rhinitis Medicamentosa, Hormonal Rhinitis, Rhinitis of the Elderly, and Gustatory Rhinitis. Immunol Allergy Clin North Am

- [Internet]. 2011 Aug;31(3):457–67. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856111000658>
9. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2010 Sep 1;31(5):365–9. Available from:  
<http://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2010.31.3380>
  10. Morais-Almeida M, Pite H, Pereira AM, Todo-Bom A, Nunes C, Bousquet J, et al. Prevalence and classification of rhinitis in the elderly: a nationwide survey in Portugal. *Allergy* [Internet]. 2013 Aug;n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12207>
  11. Rodriguez K, Rubinstein E, Ferguson BJ. Clear anterior rhinorrhea in the population. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2015 Nov;5(11):1063–7. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/alr.21583>
  12. Baroody FM. Nonallergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2016 May;36(2):279–87. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856115001162>
  13. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 1983 Aug;8(4):273–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6228347>
  14. Georgalas C, Jovancevic L. Gustatory rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2012 Feb;20(1):9–14. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143339>
  15. Hox V, Steelant B, Fokkens W, Nemery B, Hellings PW. Occupational upper airway disease: how work affects the nose. *Allergy* [Internet]. 2014 Mar;69(3):282–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12347>
  16. Shusterman D. Nonallergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2016 May;36(2):379–99. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856115001241>
  17. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, Saarinen K, Uitti J. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest* [Internet]. 2003 Jan;123(1):283–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527633>
  18. Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzmán R. Correlation Between Cytological Characteristics of the Nasal Epithelium and the Menstrual Cycle. *Arch Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2003 Apr 1;129(4):460. Available from:  
<http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archotol.129.4.460>
  19. Orban N, Maughan E, Bleach N. Pregnancy-induced rhinitis. *Rhinology* [Internet]. 2013 Jun;51(2):111–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671891>
  20. Hamano N, Terada N, Maesako K, Ikeda T, Fukuda S, Wakita J, et al. Expression of Histamine Receptors in Nasal Epithelial Cells and Endothelial Cells – The Effects of Sex Hormones. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 1998;115(3):220–7. Available from:  
<https://www.karger.com/Article/FullText/23904>
  21. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2010 Mar;40(3):381–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2222.2009.03450.x>
  22. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Sep;138(3):700–10. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167491630450X>
  23. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Jorissen M, Fokkens W, Hellings PW. Short-time cold dry air exposure: A useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness. *Laryngoscope* [Internet]. 2012 Dec;122(12):2615–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.23495>

24. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodriguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* [Internet]. 2012 Oct;67(10):1282–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913574>
25. Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Oct;132(4):975–976.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674913011196>
26. Segboer CL, Holland CT, Reinartz SM, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW, et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* [Internet]. 2013 Nov;68(11):1427–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12255>
27. Saunders CJ, Christensen M, Finger TE, Tizzano M. Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2014 Apr 22;111(16):6075–80. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1402251111>
28. Eriksson J, Ekerljung L, Sundblad B-M, Lötvall J, Torén K, Rönmark E, et al. Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis in men. *Allergy* [Internet]. 2013 Mar;68(3):347–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12095>
29. Varricchio A, Capasso M, De Lucia A, Awisati F, Varricchio AM, Bettonecelli G, et al. Intranasal Flunisolide Treatment in Patients with Non-Allergic Rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2011 Apr;24(2):401–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463201102400213>
30. Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, KleinJan A, Mulder PG, Rijntjes E. The effect of nasal steroid aqueous spray on nasal complaint scores and cellular infiltrates in the nasal mucosa of patients with nonallergic, noninfectious perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1997 Dec;100(6 Pt 1):739–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9438480>
31. Jacobs R, Lieberman P, Kent E, Silvey M, Locantore N, Philpot EE. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2009 Mar 1;30(2):120–7. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2009.30.3206>
32. Lundblad L, Sipilä P, Farstad T, Drozdiewicz D. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of perennial non-allergic rhinitis: a nordic, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2001 Jun;121(4):505–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508513>
33. Fokkens W, Hellings P, Segboer C. Capsaicin for Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2016 Aug 3;16(8):60. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-016-0638-1>

# **KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ALERGIJSKEGA IN NEALERGIJSKEGA RINITISA**

Jure Urbančič

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo

Univerzitetni klinični center Ljubljana

## **POVZETEK**

Kirurško zdravljenje kroničnega rinitisa je indicirano pri bolnikih, kjer z zdravili ne dosežemo pričakovanega uspeha. Ni enovitega, priporočenega tipa operacije, niti univerzalne kirurške tehnike. Izbera terapije mora upoštevati bolnikovo anatomijo, stopnjo težav in sočasne bolezni. Napredek tehnologije in nove kirurške tehnike omogočajo učinkovitejše, kraje in manj invazivne postopke z manj neželenimi učinki. Prave primerjave učinkovitosti medikamentoznega in kirurškega zdravljenja ni. Prav tako ni pravila kdaj natančno preiti na kirurško terapijo. Odločitev je pogojena tudi z bolnikovo oceno kvalitete življenja. Glavni simptom, ki ga zdravimo kirurško je nosna obstrukcija. Pri ostali simptomatiki kroničnega rinitisa je učinek lahko bistveno manj izrazit.

## **Ključne besede**

Kronični rinitis, alergijski rinitis, nosni pretin, spodnja nosna školjka, srednja nosna školjka, nosna kongestija, vprašalniki kvalitete življenja

## **UVOD**

Kronični rinitisi s simptomi nosne obstrukcije so pogosto vzrok za obisk bolnika pri družinskom zdravniku, alergologu in otorinolaringologu (1). Alergijski rinitis (AR) je daleč najpogostejši, a ne edini podtip kroničnega rinitisa (2–5). Nosna obstrukcija je pogosto težko obvladljiv simptom z različnimi, tudi sočasnimi vzroki. Ob odsotnosti izboljšanja po medikamentozni terapiji, pa postane glavni povod za kirurško intervencijo (6). Obenem nosna obstrukcija najbolj korelira z bolnikovo kvaliteto življenja, ne glede na osnovni vzrok (6,7). Obstrukcijo definiramo kot neprijeten občutek nezadostnega pretoka zraka skozi nos (8). Možni vzroki zajemajo spremembe na nivoju sluznice, nosne infrastrukture in tudi psihološke težave. Gre v osnovi za subjektivno zaznavanje, z vrsto deloma uspešnih poskusov objektivizacije (9). Tako je sicer mogoče oceniti potencialno aerodinamsko pomembne anatomske spremembe v nosu, ki pa se njuno ne odražajo v stopnji subjektivnih težav bolnika. Za zaznavo kvalitete življenja, ocene obremenitve in uspeha terapije, največkrat uporabljamo orodja kot je vprašalnik NOSE. Meri subjektivno zaznano, z nosno obstrukcijo pogojeno spremembo kvalitete življenja, torej realno obremenitev bolnika (10). Ustrezno kulturno prilagojeno orodje je na voljo tudi v slovenskem jeziku (11). Pri objektivni oceni prehodnosti nosu sta anteriorna rinoskopija in endoskopija nosu pravzaprav zlati standard, saj omogočata diagnostiko osnovnih vzrokov obstrukcije (12,13). V izjemnih primerih je smiselno nosni prostor oceniti tudi na sliki računalniške tomografije (CT) (14). Le tako je mogoče ustrezno opredeliti dominantne vzroke nosne obstrukcije, ki jih ne vidimo pri endoskopiji nosu ter načrtovati ustrezno kirurško terapijo.

Tabela 1. Pregled možnih kirurških tehnik za zdravljenje kroničnega rinitisa

Anatomska lokacija	Tehnika
Spodnja nosna školjka	Lateralizacija spodnje nosne školjke Radiofrekvenčna mukotomija Koblacijska mukotomija Laserska mukotomija (CO <sub>2</sub> , Ho:YAG-Laser, diodni laser) Submukozna resekcija z mikrodebriderjem Submukozna resekcija spodnjih nosnih školjk Mukotomija z mikrodebriderjem Klasična mukotomija
Srednja školjka	Stisnjene bulozne srednje školjke Parcialna resekcija bulozne srednje školjke Radiofrekvenčna ablacija edematozne srednje školjke Odstranitev edematozne sluznice z mikrodebriderjem
Nosni pretin	Radiofrekvenčna ali koblacijska ablacija sluznice pretina Endoskopska delna resekcija nosnega pretina Klasična submukozna resekcija nosnega pretina
Žrelница	Radiofrekvenčna ablacija žrelnice Koblacija žrelnice Odstranitev žrelnice z mikrodebriderjem Klasična odstranitev žrelnice s hladnimi inštrumenti

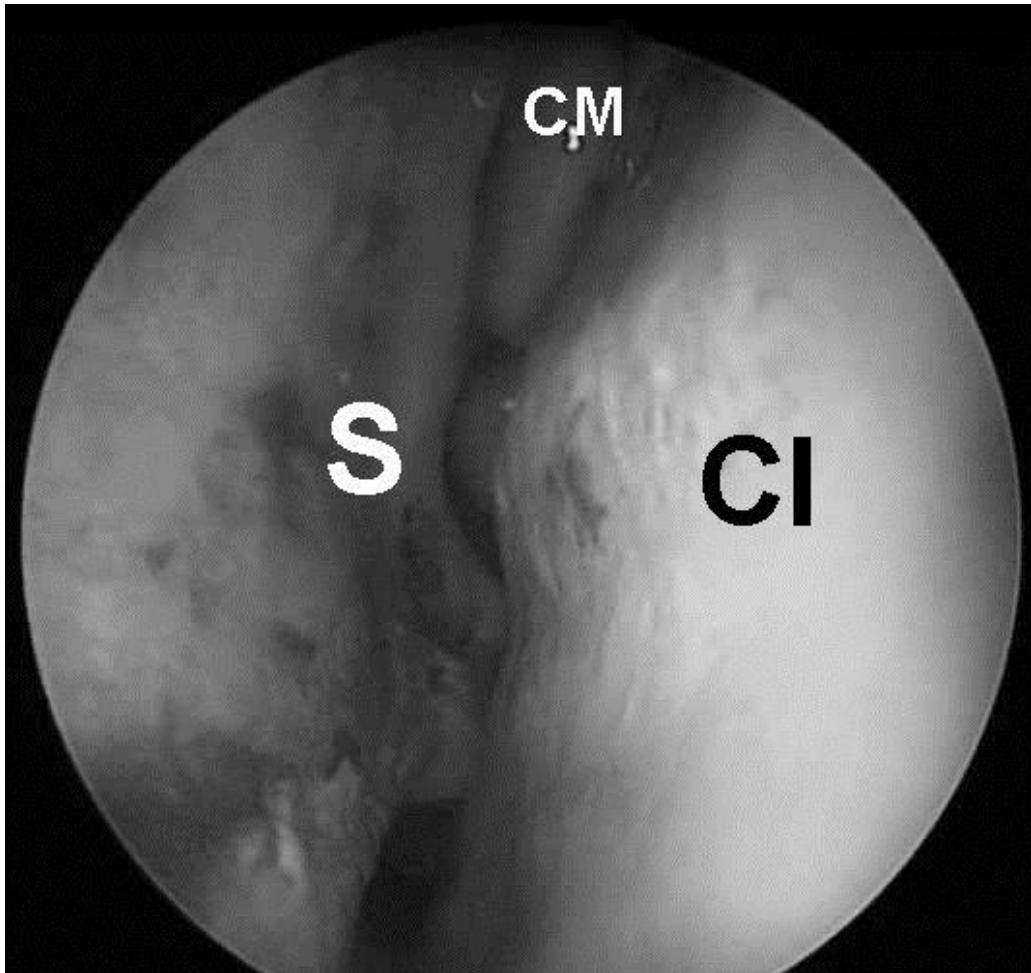
### Etiologija nosne obstrukcije

Kirurško obvladljivi vzroki za nosno kongestijo so deviacija nosnega pretina, medialno premaknjeni kosti spodnjih nosnih školjk, votla srednja nosna školjka (bulozna srednja nosna školjka), hiperplastična sluznica nosnega pretina, spodnjih nosnih školjk, redkeje srednjih nosnih školjk, povečana žrelница, nosna polipoza v sklopu kroničnega rinosinuzitisa z nosno polipozo (KRSzNP) in ostale nosne mase (benigni in maligni tumorji) (15–17). Vsak je lahko prisoten sam in s tem glavni vzrok za obstrukcijo. Večkrat pa gre za kombinacijo različnih povezanih ali nepovezanih vzrokov (18).

### Nosni pretin

Operacije nosnega pretina so bile zgodovinsko pri bolnikih s kroničnim rinitisom, posebej AR, sprva indicirane precej redko. Vzrok je zaradi slabši uspeh posega in vztrajanje nosne obstrukcije. Manj izrazite deviacije nosnega pretina ne prekinjajo laminarnega tok zraka skozi nos. Na sluznici nosnega pretina ne opažamo tako dinamičnih sprememb kot na primer na spodnjih nosnih školjkah (14). Pri izrazitejših deviacijah pretina ob alergijskem rinitisu pričakujemo po resekciji nosnega pretina vsaj izboljšan vzorec administracije nosnega glukortikoida, kar pa ne pojasni slabših rezultatov posega pri bolnikih z AR (15,16). Vsekakor je resekcija nosnega pretina kot edini kirurški poseg manj priporočljiva. Posebej zadovoljstvo bolnikov z AR s kvaliteto življenga po posegu je bistveno manjše kot pri tistih brez AR (14,19). Operacija nosnega pretina uspešno izboljša prehodnost nosu pri bolnikih s fiksno anatomsko oviro v nosu. Pri kroničnem rinitisu pa je potrebno natančneje opredeliti vse vzroke obstrukcije in poleg operacije nosnega pretina načrtovati še druge posege.

Slika 1. Endoskopska slika deviacije nosnega pretina s spino pretina (S), že nekoliko lateralizirano spodno školjko (CI) in srednjo nosno školjko (CM).



### **Spodnja školjka**

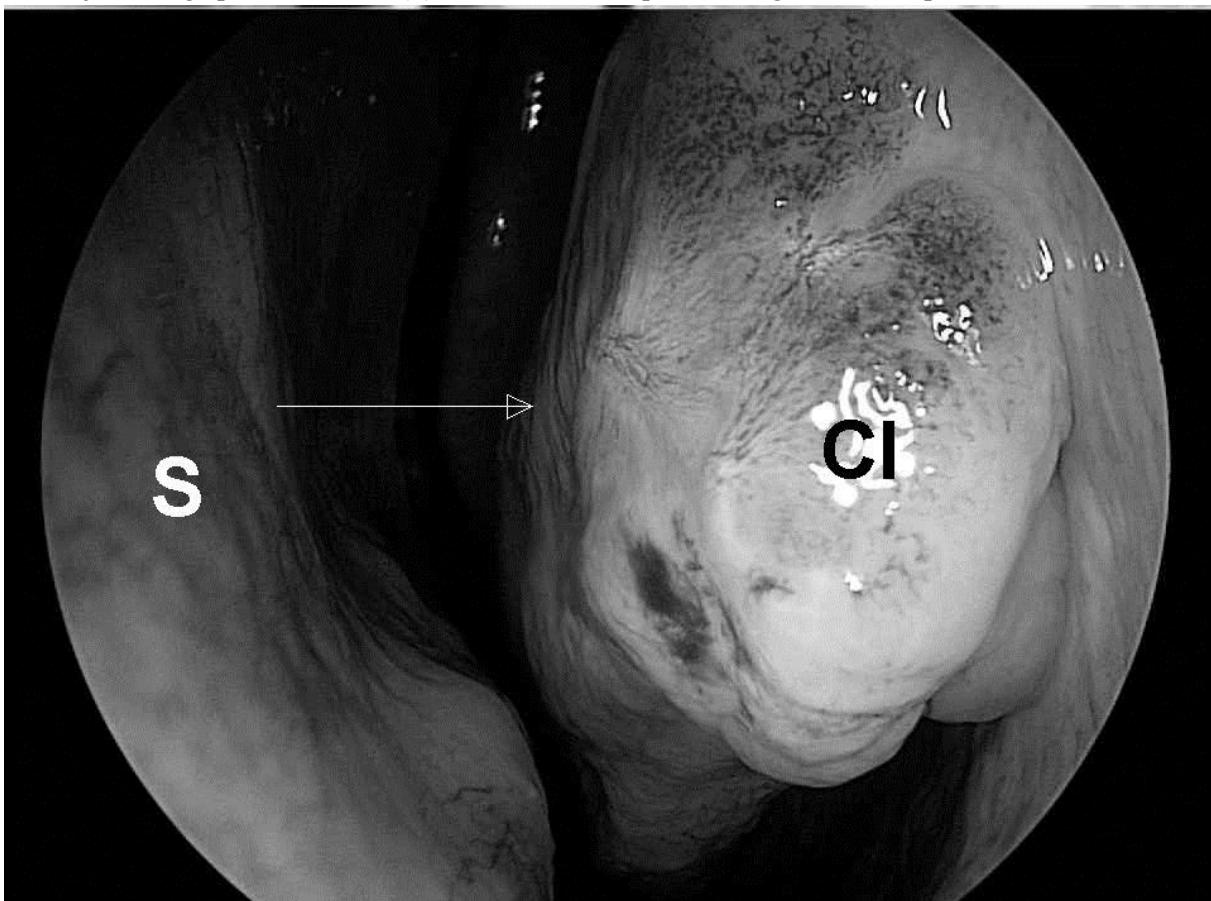
Spodnja nosna školjka velja za centralni vzrok simptomatske nosne obstrukcije pri AR (14). Vnetno dogajanje povzroči vazogeno povečanje volumna sluznice spodnje školjke. Na njej se odvija glavnina preko IgE povzročenih reakcij v nosu (20). Za razumevanje dogajanja na sluznici in v neposredni okolici spodnje nosne školjke je potrebno poznati njeno zgradbo. Osnova je koščena, pokrita s psevdostratificiranim epitelijem, zgrajenim iz stebričastih ciliarnih in mukoznih časastih celic. Submukozna lamina proprija podpira površinski sloj in vsebuje parasimpatična živčna vlakna, mukozne žleze, čaštaste celice in žile (21). Funkciji spodnje školjke sta modulacija nosne rezistence in uravnavanje temperature vdihanega zraka. Zaradi tega je prva izpostavljenega toku vdihanega zraka in aerogenih alergenov, ki se nalagajo na njeno zunanjou površino. Pri tem zaradi vnetnih mediatorjev prihaja do hiperemije in edema sluznice, poveča se volumen le-te, kar povzroča nosno obstrukcijo (14,18).

### *Lateralizacija spodnjih školjk*

Lateralizacija spodnjih nosnih školjk ali prelom nosnih školjk je že zelo dolgo znana in uporabljana metoda terapije nosne obstrukcije. S premikom telesa nosne školjke lateralno pridobimo prostor med medialno ploskvijo spodnje nosne školjke in nosnim pretinom. Sprednja in spodnja površina spodnje

nosne školjke sta glavni determinanti nosnega upora. Zaradi Poiseuillovega zakona se majhne spremembe položaja spodnje školjke v teh delih kažejo kot dramatično spremenjen pretok zraka skozi nos (22). Med vsemi kirurškimi metodami je lateralizacija najbolj konzervativna. Opisal jo je Kilian v začetku 20. stoletja. Ne prinaša tveganja nastanka zarastlin s stransko steno nosu, enako majhno je tveganje za nastanek atrofičnega rinitisa (14,23). Tradicionalno so se porajali dvomi o dolgoročni učinkovitosti metode. Aksoy in sodelavci so dokazali, da vsaj 6 mesecev po posegu ne pride do ponovne medializacije spodnje nosne školjke (22). Lateralizacija običajno ni edini poseg, ampak se prepleta drugimi kirurškimi posegi (septoplastika, radiofrekvenčna ablacija).

Slika 2. Endoskopska slika zadebeljene, medialno pomaknjene spodnje nosne školjke (CI) in blage deviacije nosnega pretina s kripto (S). Puščica kaže na prostor, ki ga želimo še povečati.



#### *Radiofrekvenčna ablacija ali koblacija spodnjih školjk*

Radiofrekvenčna ablacija (RFA) je uveljavljena metoda zmanjševanja volumna tkiva, ki se uporablja v praktično vseh segmentih zgornje dihalne poti (24). Sonda se vstavi v submukozni del spodnje nosne školjke, električni tok pa stimulira ionsko draženje tkiva. Termični učinek poskrbi za skrčenje tkiva in submukozno brazgotino s fibrozo (25). Energija je omejena na submukozo, s tem pa zagotavlja ohranitev ciliarne funkcije (26). Sčasoma se fibroznata brazgotina resorbira, preostali del submukoze pa zlepi s periostom, kar zagotavlja trajno zmanjšanje volumna spodnje školjke (26,27). Običajna koblacijska metoda je primerljiva z RFA. Novejša submukozna koblacija pa je poseben postopek, kjer je mogoče s pomočjo elektrodisekcije z molekularno aktivacijo in sočasno aspiracijo odstraniti del submukoznega tkiva in sočasno doseči vse ostale, opisane, zapoznele učinke običajne RFA (28). Rezultati postanejo očitni po treh tednih. RFA je manj učinkovita v odpravi nosne kongestije od submukozne resekcijske mikrodebriderjem, zagotavlja pa manj neželenih učinkov. Največkrat opisana težava bolnikov je bila

bolečina ob posegu v lokalni anesteziji (26). Tveganje za zaplete v smislu krvavitve, nastajanja krust, nekroz in vnetja pooperativnega predela je tudi po naših izkušnjah izredno majhno. Dolgoročna učinkovitost RFA je v študiji Lina in sodelavcev po 6 mesecih 77,3% in po 5 letih 60,5% (29).

### *Laserska mukotomija spodnjih školjk*

Primerjave različnih laserskih metod so redke. Deloma gre razlike v izbiri metode in tehniki izvedbe. Obenem pa je posebej pri laserjih (CO<sub>2</sub>, Ho:YAG, diodnem laserju) težko ustrezno izbrati energijo, ki jo dovajamo tkivu, da bi dosegli ustrezno zmanjšanje volumna s čim manj neželenimi stranskimi učinki (23). Pri prospektivni primerjavi metod se je izkazalo, da je CO<sub>2</sub> laser najmanj primerna metoda, ki povzroča celo dolgotrajno poslabšanje mukociliarnega klirensa (30).

### *Submukozna resekcija spodnjih školjk*

Submukozna resekcija spodnje nosne školjke je skupno ime za vrsto različnih kirurških metod, ki predstavljajo zmanjšanje kostne sredice spodnje nosne školjke in različen obseg resekcije submukoznih struktur. Vsem tehnikam je skupna želja po čim večji ohranitvi površine sluznice spodnje nosne školjke (25). Najmanj agresivna je že opisana RFA ali koblacija spodnjih nosnih školjk. Bolj obširna je submukozna resekcija z mikrodebriderjem, najbolj radikalna pa popolna, klasična submukozna resekcija spodnje školjke (25,31). Ravno pri bolnikih z AR prekinitev avtonomnih in senzornih vlaken, ki potujejo iz sfenopalatinega foramna subukozno ali v periostalni regiji, spremeni fiziološke funkcije sluznice spodnje školjke (prekrvljenost, proizvodnja imunoglobulinov). Nekateri avtorji po treh letih opažajo odsotnost odziva na alergen kar pri 72,5% bolnikov (20).

### *Klasična mukotomija*

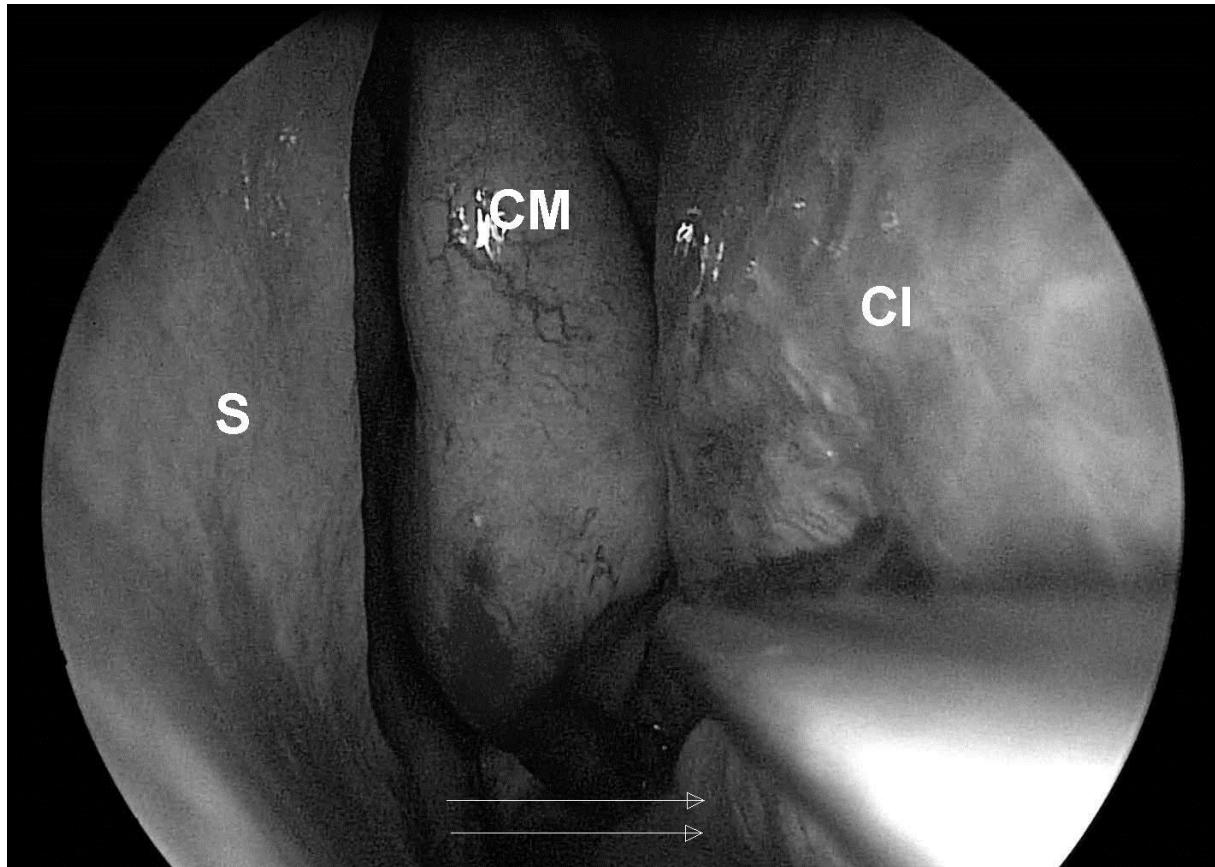
Klasična mukotomija, naj bo popolna ali nepopolna (subtotalna), pomeni odstranitev cele ali dela spodnje školjke. S tem sicer povečamo uporabni nosni prostor, torej del nosu, kjer prihaja do pretoka zraka iz zunanjosti do zgornjega žrela, tvegamo pa pojav tako imenovanega sindroma praznega nosu ali atrofičnega rinitisa (23). Z izrazitim zmanjševanjem površine sluznice spodnjih školjk se namreč zmanjšuje občutek zračnega toka skozi nos. Aktivacija trigeminalnih termoreceptorjev se zmanjša, navkljub objektivno povečanem nosnem prostoru in močnejšem toku zraka, bolnik subjektivno tega ne zazna. Obenem se zaradi povečanega toka zraka skozi nos zmanjša vlažnost nosne sluznice, kar vodi v suhost in atrofijo (32,33). Obsežna, klasična mukotomija zaradi tega ni priporočljiva.

## **Srednja školjka**

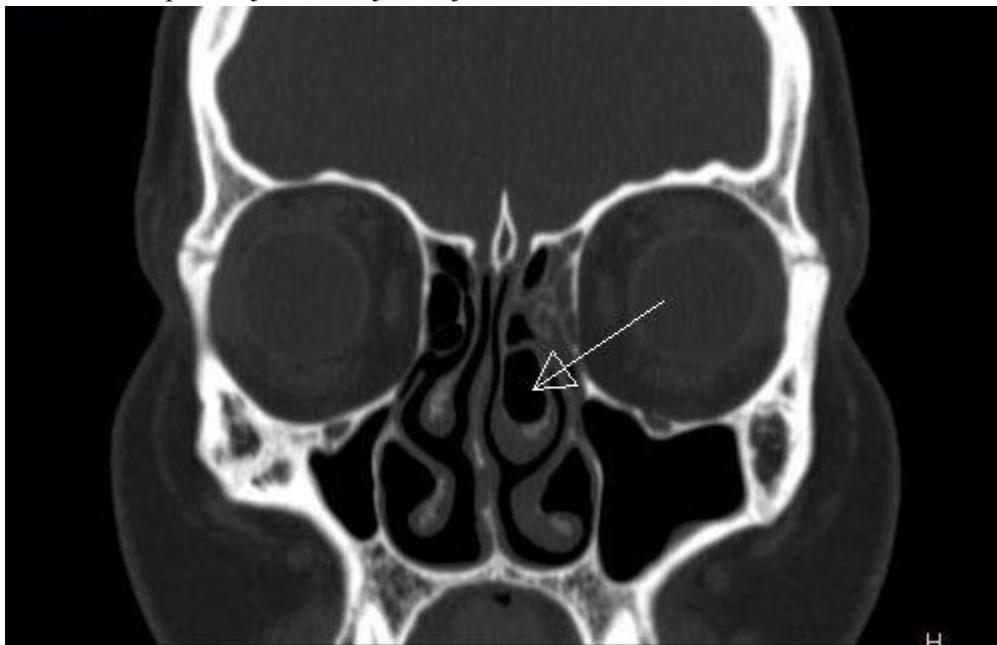
Srednji nosni školjki skrbita za segrevanje, filtracijo in vlaženje zraka, podobno kot spodnji nosni školjki. Obenem aktivno sodelujeta pri usmerjanju zračnega toka v predel olfaktorne fose na sprednji lobanjski bazi. V nasprotju s spodnjimi školjkami, normalni srednji školjki fiziološko ne regulirata nosnega upora (34). Bulozno spremenjena srednja školjka (CB) je anatomska variacija, kjer školjka vsebuje z zrakom napolnjeno odprtino ali sinus. Kot taka, predvsem zaradi svoje velikosti vseeno vpliva na prehodnost nosu (23). Filogenetsko so bulozne srednje školjke močno razvite pri kamelah, odtod teorija, da bi s takšnim povečevanjem površine v nosu lažje nadzirali pretok zraka in ščitili dihala. Prepričljivega mehanizma in pogosteje pojavnosti CB pri bolnikih z AR ni bilo mogoče dokazati (35). Ostale, precej redkejše spremembe srednje školjke so: podvojena, paradoksno ukrivljena, spongiozna, polipozna in edematozna srednja školjka (23,34). Vse omenjene spremembe je načeloma mogoče obravnavati tudi kirurško (36). Cilj kirurške terapije je anatomska prilagoditev srednje školjke, ki naj ostane intaktna (36). Resekcija CB sicer zniža skupni nosni upor, magnituda izboljšanja pa je izrazito variabilna in odvisna od ostalih anatomskega značilnosti nosu (37). Polipozno srednjo školjko najdemo v sklopu KRSzNP (23,38). Edematozno pa v tako pri KRS kot pri AR (39–41). Spremembe sluznice v področju srednje školjke sodijo v tako imenovano atopijsko bolezen centralnega kompartimenta, kjer

enake edematozne spremembe najdemo tudi na sluznici zgornje školjke in zadnjega dela nosnega pretina (42). V navedenih primerih KRS in AR kirurška terapija ni del primarnega zdravljenja.

Slika 3. Endoskopska slika nosnega pretina (S), bulozno spremenjene srednje školjke (CM) in že lateralizirane spodnje školjke (CI). Puščici kažeta na prostor, ki smo ga pridobili pri lateralizaciji spodnje nosne školjke.



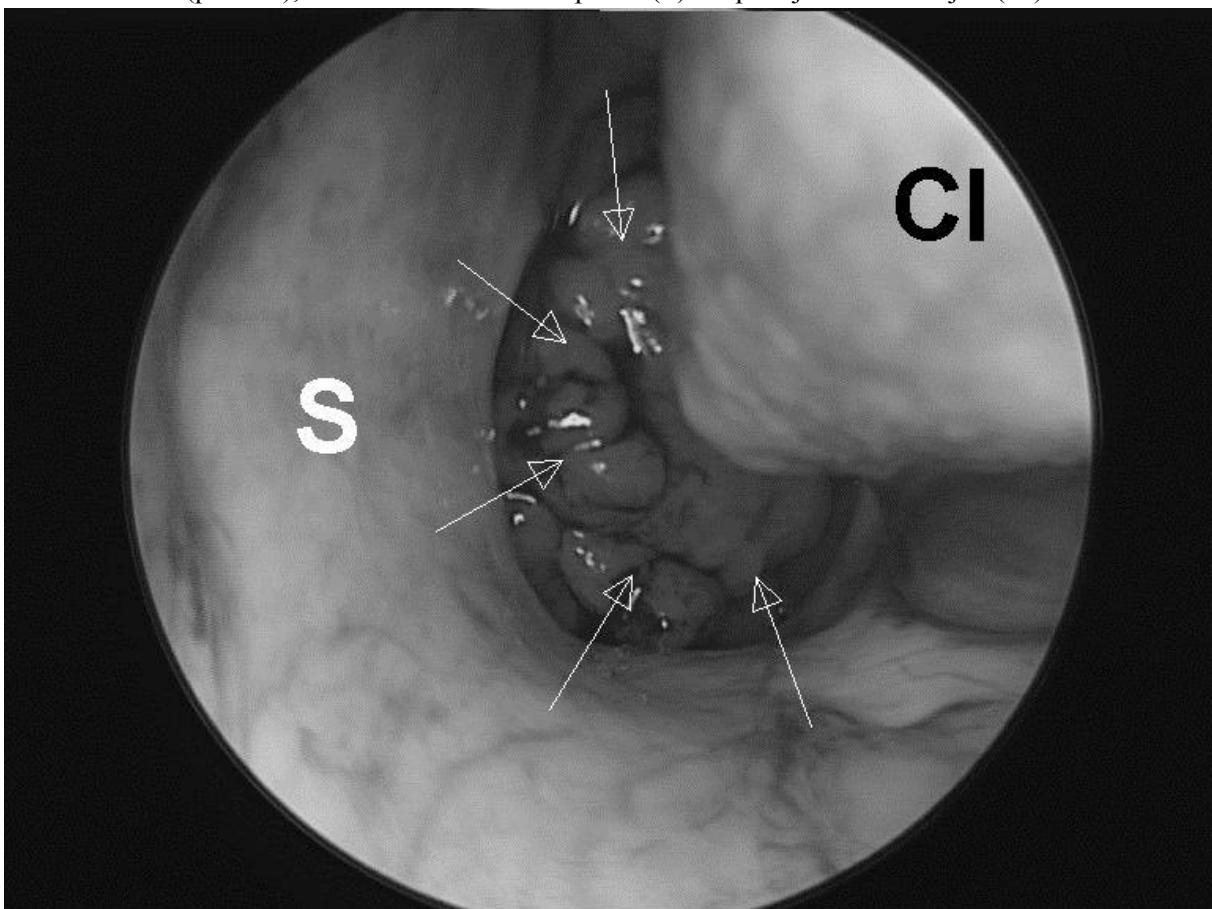
Slika 4. Računalniška tomografija nosu in obnosnih votlin v koronarni projekciji. Puščica kaže na levostransko bulozno spremenjeno srednjo školjko.



## Žrelница

Pri pediatrični populaciji je povečana žrelница običajna najdba (Slika ). Žrelnično limfoidno tkivo sodeluje pri prepoznavanju inhalatornih antigenov in imunološki funkciji organizma v zgodnjem življenu (43). V odraslem obdobju je aerodinamsko pomembno povečano žrelnično tkivo prisotno bistveno redkeje. Ob asimetriji svoda zgornjega žrela celo zbuja sum na malignom. Kljub temu je literaturi odstotek asimptomatski in simptomatskih odraslih z povečano žrelnicijo med 26 in 55 % (66% pri simptomatskih bolnikih z otežkočenim dihanjem skozi nos) (44,45). Povezanost povečane žrelnice in AR pri odraslih ni povsem jasna. Adenoidno tkivo žrelnice sodeluje v vnetnem dogajanju, ki ga sproži alergen pri bolnikih z AR (46). Vendar pri bolnikih z AR, posebej pri slabem odzivu na terapijo, iščemo tudi druge vzroke za kongestijo. Povsem izolirana indikacija za odstranitev povečane žrelnice pri odraslih je vsaj po naših izkušnjah redka.

Slika 5. Endoskopska slika nosu s prehodom v zgornje žrelo, ki ga izpoljuje normalno, hypertofrično adnoidno tkivo (puščice). Obenem vidimo nosni pretin (S) in spodnjo nosno školjko (CI).



### Nevrektomija Vidianovega živca

Vidianov živec nastane z združitvijo vlaken velikega petroznega živca in globokih petroznih živcev anteriorno od foramna laceruma. Po Vidianovem kanalu v dnu sfenoidnega sinusja preide v pterigopalatino kotanje in tvori parasimpatično sinapso v sfenopalatinem gangliju. Iz ganglija izhajajo tri veje, ki parasimpatično oživčujejo nosno sluznico, solzno žlezo in sluznico neba (16). Cilj posega je prekinitev Vidianovega živca za zmanjšanje produkcije sluzi in vazomotornega edema. Najbolj pogost pristop pa je transnazalen, endoskopski (14). Poseg je od prvega opisa v šestdesetih letih pridobival in izgubljal svojo priljubljenost (16). Učinek ni trajen, do največ 7 let (47). Stranski učinki so pogosti in neprijetni, predvsem suhe oči, spremenjen občutek na licu, v predelu neba, kruste v nosu in pretirana suhost nosu (14–16,18).

Slika 6. Računalniška tomografija nosu in obnosnih votlin v koronarni projekciji. Puščica kaže na oba Vidianova kanala v dnu različno pnevmatiziranih lateralnih recessusov sfenoidnih sinusov.



Ostali endoskopski posegi v obnosnih votlinah nimajo vloge v kirurški terapiji izoliranega kroničnega rinitisa. Vseeno AR ostaja pogosto opažena bolezen pri bolnikih, ki KRS. Otroci s KRS naj bi kar v 38-60% imeli tudi AR (48). Endoskopske posege je pri bolnikih s KRS in AR mogoče kombinirati s praktično vsemi posegi opisanimi v Tabeli 1. Bolniki s KRS in AR imajo po endoskopskem posegu dalj časa slabšo kvaliteto življenja (49).

Primerjali smo rezultate vprašalnika glede z nosno obstrukcijo povezane kvalitete življenja(11) pri bolnikih z indikacijo za enega izmed kirurških posegov v nosu, vendar razlike med zdravimi bolniki in bolniki z AR nismo našli Tabela 2.

Tabela 2. Rezultati primerjave subjektivne ocene kvalitete življenja zaradi nosne obstrukcije pred posegom v nosu

Bolniki pred posegom v nosu zaradi nosne obstrukcije	n	Rezultat vprašalnika NOSE	p*
38	64,87	0,884	
	64,09		

\* T-test

Menimo, da pri bolnikih z AR ne gre za subjektivno bolj izrazite težave kot pri drugih rinitisih in izoliranih anatomske spremembah. Glavni razlog za indikacijo kirurških posegov je nosna obstrukcija, poseg pa je izveden s ciljem izboljšati dihanje skozi nos (13). Izbran mora biti optimalen poseg, ki upošteva dejansko stanje v nosu. Pri bolnikih z AR je pooperativno okrevanje daljše, rezultati pa manj predvidljivi (18,19,49). Učinek vnetnih procesov in remodeliranje tkiva je pri bolnikih z AR in KRS bolj intenzivno (50).

## ZAKLJUČEK

Nosna obstrukcija je najpomembnejši simptom pri vrsti kroničnih rinitisov, tudi pri najpogostejšem, alergijskem rinitisu. Cilj kirurške terapije je optimizacija nosnih poti, torej zmanjšanje nosne

obstrukcije. Spodnja nosna školjka je anatomsko mesto v nosu, ki pri bolnikih s kroničnim rinitisom najbolj vpliva nosno obstrukcijo. V množici različnih posegov z enakim ciljem zmanjšati volumen spodnjih školjk ni univerzalno najboljšega. S kirurškega stališča je pomembno zadržati konzervativno stališče, s tem zmanjšati mogoče negativne stranske učinke in obenem povečati prostor za izmenjavo zraka v obeh nosnicah.

## LITERATURA

1. Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, Campbell UB, Stang PE, Corrao MA, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: Findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(6):600–8.
2. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy [Internet].* 2016;6(1):47. Available from: <http://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-016-0137-4>
3. Greiwe J. Nonallergic Rhinitis Diagnosis. *Immunol Allergy Clin NA [Internet].* Elsevier Inc; 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.006>
4. Bousquet J, Anto JM, Demoly P, Schünemann HJ, Togias A, Akdis M, et al. Severe Chronic Allergic (and Related) Diseases: A Uniform Approach – A MeDALL – GA2LEN – ARIA Position Paper. *Int Arch Allergy Immunol [Internet].* 2012;158(3):216–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382913>
5. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy [Internet].* 2017 Nov;72(11):1657–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.13200>
6. Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, Mesbah K, Bousquet J. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(4):393–400.
7. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2004;130(2):157–63.
8. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol.* 1983;97(8):705–9.
9. André RF, Vuyk HD, Ahmed a., Graamans K, Nolst Trenité GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol [Internet].* 2009;34(6):518–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-4486.2010.02167.x>
10. Van Oene CM, Van Reij EJF, Sprangers M a G, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: A systematic review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;62(12):1359–71.
11. Urbančič J, Soklič Košak T, Jenko K, Božanić Urbančič N, Hudoklin P, Delakorda M, et al. Cross-cultural adaptation and validation of nasal obstruction symptom evaluation questionnaire in Slovenian language. *Slov J Public Heal [Internet].* 2017 Jan 1;56(1):18–23. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/sjph.2017.56.issue-1/sjph-2017-0003/sjph-2017-0003.xml>
12. Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska kniga; 1984.
13. Urbančič J, Soklič Košak T, Hudoklin P, Delakorda M, Jenko K, Božanić Urbančič N, et al. Subjective evaluation of nasal patency in patients before and after surgery of nasal septum, radiofrequency or classical turbinectomy with NOSE questionnaire. *Med Razgl.* 2016;Suppl 2:61–6.
14. Chhabra N, Houser SM. The Surgical Management of Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Clin*

- North Am [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;44(3):779–95. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2011.03.007>
15. Chhabra N, Houser SM. Surgery for allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4(SUPPL.2):79–83.
  16. Wu AW, Ting JY. Indications for surgery in refractory rhinitis topical collection on rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14(2).
  17. Kimelman P. The problem of nasal obstruction. Otolaryngol Clin North Am. 1989;22(2):253–64.
  18. Chhabra N, Houser SM. Surgical options for the allergic rhinitis patient. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;20(3):199–204.
  19. Fjermedal O, Saunte C, Pedersen S. Septoplasty and/or submucous resection? 5 years nasal septum operations. J Laryngol Otol [Internet]. 1988 Sep;102(9):796–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3171372>
  20. Mori S, Fujieda S, Igarashi M, Fan GK, Saito H. Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 1999;29(11):1542–8.
  21. Guerreiro Fregnani JHT, Maria Liquidato B, Millas I, Lutaif Dolci JE, Rafael Macéa J. Histological analysis of the distribution pattern of glandular tissue in normal inferior nasal turbinates. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervico-Facial; 2015;75(4):507–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30488-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30488-2)
  22. Aksoy F, Yildirim YS, Veyseller B, Ozturan O, Demirhan H. Midterm outcomes of outfracture of the inferior turbinate. Otolaryngol - Head Neck Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;143(4):579–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2010.06.915>
  23. Scheithauer MO. Surgery of the turbinates and “empty nose” syndrome. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2010;9:Doc03. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3199827/>
  24. Bäck LJJ, Hytönen ML, Malmberg HO, Ylikoski JS. Submucosal bipolar radiofrequency thermal ablation of inferior turbinates: a long-term follow-up with subjective and objective assessment. Laryngoscope [Internet]. 2002 Oct;112(10):1806–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1097/00005537-200210000-00019>
  25. Chang CWD, Ries WR. Surgical treatment of the inferior turbinate: new techniques. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2004 Feb;12(1):53–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14712123>
  26. Hytönen ML, Bäck LJJ, Malmivaara A V., Roine RP. Radiofrequency thermal ablation for patients with nasal symptoms: A systematic review of effectiveness and complications. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2009;266(8):1257–66.
  27. Ye T, Zhou B. Update on surgical management of adult inferior turbinate hypertrophy. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2015 Feb;23(1):29–33. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00020840-90000000-99528>
  28. Siméon R, Soufflet B, Souchal Delacour I. Coblation turbinate reduction in childhood allergic rhinitis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2010;127(2):77–82.
  29. Lin HC, Lin PW, Friedman M, Chang HW, Su YY, Chen YJ, et al. Long-term results of radiofrequency turbinoplasty for allergic rhinitis refractory to medical therapy. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 2010;136(9):892–5.
  30. Şapçı T, Şahin B, Karavus A, Günter Akbulut U. Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO<sub>2</sub> laser ablation, and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary

- functions. *Laryngoscope*. 2003;113(3):514–9.
- 31. Chen Y-L, Tan C-T, Huang H-M. Long-term efficacy of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with lateralization for hypertrophic inferior turbinates in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* [Internet]. 2008 Jul;118(7):1270–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18401269>
  - 32. Sozansky J, Houser SM. The physiological mechanism for sensing nasal airflow: A literature review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(10):834–8.
  - 33. Sozansky J, Houser SM. Pathophysiology of empty nose syndrome. *Laryngoscope*. 2015;125(1):70–4.
  - 34. Kennedy DW. Middle turbinate resection: evaluating the issues--should we resect normal middle turbinates? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1998 Jan;124(1):107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440792>
  - 35. Worrall DM, Campbell RG, Palmer JN, Kennedy DW, Adappa ND. Concha bullosa: A shield against allergens? *Orl*. 2015;77(5):281–6.
  - 36. Kennedy DW. Middle Turbinate Resection. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2013;124(1):107.
  - 37. Alam S, Li C, Bradburn KH, Zhao K, Lee TS. Impact of Middle Turbinectomy on Airflow to the Olfactory Cleft: A Computational Fluid Dynamics Study. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;
  - 38. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Allobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* [Internet]. 2012 Mar;50(23):3 p preceding table of contents, 1-298. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607>
  - 39. Hamizan AW, Christensen JM, Ebener J, Oakley G, Tattersall J, Sacks R, et al. Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(1):37–42.
  - 40. White LJ, Rotella MR, DelGaudio JM. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(5):376–80.
  - 41. Marcus S, Roland LT, DelGaudio JM, Wise SK. The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;(February):13–7.
  - 42. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central compartment atopic disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(4):228–34.
  - 43. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* [Internet]. 2008 Apr;63 Suppl 8:8–160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331513>
  - 44. Kapusuz Z. The prevalence of adenoid hypertrophy in adults in a rural area of Turkey. *Turkish J Ear Nose Throat*. 2012;225–7.
  - 45. Hamdan A, Sabra O, Hadi U. Prevalence of adenoid hypertrophy in adults with nasal obstruction. *J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2008 Aug;37(4):469–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128578>
  - 46. Loesel LS. Detection of allergic disease in adenoid tissue. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1984 Feb;81(2):170–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6364780>
  - 47. Jang TY, Kim YH, Shin S-H. Long-term effectiveness and safety of endoscopic vidian neurectomy for the treatment of intractable rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol* [Internet]. 2010 Dec;3(4):212–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217963>
  - 48. Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;78(2):343–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.12.006>
  - 49. Lee TJ, Liang CW, Chang PH, Huang CC. Risk factors for protracted sinusitis in pediatrics after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(6):655–60.

50. Xiang R, Zhang Q ping, Zhang W, Kong Y gang, Tan L, Chen S ming, et al. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2019;276(1):115–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-018-5195-x>

# **RINOSINUZITIS PRI NEKATERIH REDKIH SISTEMSKIH BOLEZNIH**

asist. dr. Klemen Jenko, dr.med.

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

## **1. CISTIČNA FIBROZA**

Cistična fibroza (CF) je avtosomno recesivno dedna genetska bolezen z okvarjenim transportom klorovih ionov ( $\text{Cl}^-$ ) preko celičnih membran, zaradi mutacije gena CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene) (1). Zmanjšan transport kloridov povzroči zmanjšan transport vode iz epitelija v sluz, ki se izloča iz sluznice. Sluz je posledično bolj gosta, kar ovira oziroma upočasnuje mukociliarni transport (MCT), sluz zastaja, pogosta je sekundarna bakterijska kolonizacija in ponavljajoči zagoni vnetja. Viskoznost sluzi se še poveča zaradi večje vsebnosti DNK, ki najverjetneje izvira iz mrtvih nevtrofilcev povezanih s kronično okužbo (2,3). Posledica stalno prisotnega vnetja sluznice nosu in obnosnih votlin je kronični rinosinuzitis (KRS) (4). Posameznim raziskavam je uspelo tudi dokazati, da obnosne votline delujejo kot rezervoar za patogene bakterije, kar lahko vodi do zagonov vnetja v spodnjih dihalih (5-7).

### **Nealergijski-neinfekcijski kronični rinosinuzitis pri cistični fibrozi**

Nealergijski-neinfekcijski KRS ima 11% do 94% otrok s cistično fibrozo (3, 8). Od subjektivnih simptomov so prisotni nosna obstrukcija, gnojen izcedek iz nosu, obrazna bolečina ter zmanjšan ali povsem odsoten voh. Med objektivnimi znaki so gnojen izcedek, edem nosne sluznice ali nosni polipi ob endoskopskem pregledu ali pa znaki vnetja sluznice obnosnih votlin na CT preiskavi (9). Pri bolnikih s CF in KRS pa ugotavljamo, da pogosto ni povezave med simptomi in objektivnimi kazalci vnetja. Pri 60-80% bolnikov s CF tako ugotavljamo radiološke značajke vnetja obnosnih votlin na CT, medtem ko manj kot 20% bolnikov spontano navaja simptome KRS (4, 10). Za oceno KRS pri bolnikih s CF se uporabljajo vprašalniki o kvaliteti življenja, endoskopski pregled nosu in nosnega žrela ter CT (11).

### **Klinična slika KRS pri cistični fibrozi**

Prevalenca KRS z nosnimi polipi je bila sprva ocenjena na 6-20%, če pa je v diagnostiko vključena endoskopija potem je prevalenca 45%. Povprečna starost ob odkritju nosnih polipov je 15 let (8, 12). Čeljustna votlina (maksilarni sinus) je skoraj vedno izpolnjena z gosto sluzjo in zadebeljeno sluznico in je največkrat prizadeta obnosna votlina. Mukopiosinuzitis maksilarnega sinusa nastane pri otrocih med tretjim mesecem in osmim letom starosti in lahko povzroči izbočenje medialne stene maksilarnega sinusa proti nosnemu pretinu, kar opisujejo pri 12% bolnikov s CF, v povprečni starosti 5 let (3, 12).

### **Zdravljenje KRS pri cistični fibrozi**

Začetno stopnjo nosne polipoze zdravimo lokalno s spiranjem s fiziološko raztopino in z nosnimi kortikosteroidi (3, 13). Kirurško zdravimo mukopiosinuzitis z medializacijo medialne stene maksilarnega sinusa in napredovalo nosno polipozo, ki povzročata nosno obstrukcijo (3, 12). Pri bolnikih s cistično fibrozo od druge stopnje naprej se odločimo za endoskopski kirurški poseg. Z radikalnejšim posegom, pri katerem naredimo srednjo meatotomijo in aspiriramo piomukus iz maksilarnega sinusa ter naredimo popolno etmoidektomijo in sfenoidotomijo, podaljšamo povprečni čas do naslednje operacije z 18 mesecev na 4 leta (3, 13). Zapleti so redki (3, 14). Otroke mora na operacijo pripraviti pediater pulmolog. Odrasle osebe s CF na poseg pripravi lečeči pulmolog. Če bolnik s CF še ne prejema antibiotika zaradi stanja pljuč, ga pred in po operaciji zdravimo s širokospektralnim antibiotikom. Po operaciji nos redno spiramo s fiziološko raztopino in predpišemo dolgoročno zdravljenje z nosnimi kortikosteroidi (3, 13).

### **Modificirana medialna maksilektomija**

Buras s sodelavci (15) je ugotovil, da standardno endoskopsko zdravljenje z medialno meatotomijo daje slabe rezultate zaradi suboptimalne drenaže čeljustne votline. Pogoste so ponovitve, ki potrebujejo dodatno kirurško zdravljenje. Maksilarni sinus je namreč pogosto prizadet v sklopu KRS pri CF, k čemur še dodatno prispeva otežena antigravitacijska drenaža skozi relativno ozek ostij. Predlagajo modifikacijo zdravljenja, ki vključuje odstranitev medialne stene maksilarnega sinusa, odstranitev sluznice maksilarnega sinusa in etmoidektomijo z odstranitvijo kostnih sept in sluznice etmoida v celoti. Nosne školjke ohranimo. Po posegu pride do osteogeneze, zaradi katere so po 12 – 18 mesecih na mestu kjer so bili prej veliki maksilarni sinusi, endoskopsko opisovali le še plitve vdolbine. Interval do potrebe po ponovnem kirurškem zdravljenju se je občutno podaljšal (15).

### **CT obnosnih votlin pri bolnikih s cistično fibrozo**

CT obnosnih votlin brez kontrastra je nepogrešljiva metoda v obravnavi KRS pri bolnikih s CF. Običajno lahko vidimo hipo- oziroma aplazijo sfenoidnih in frontalnih sinusov, izbočenje medialne stene maksilarnih sinusov, demineralizacijo uncinatnega procesusa, vnetje v sfenoetmoidnem recesusu, izpolnjene obnosne votline, ter osteitis, neogenezo in sklerozo kosti obnosnih votlin (16-18). Podobno kot izvid endoskopskega pregleda, pa tudi izvid CT slikanja pogosto ne korelira s simptomi, ki jih imajo bolniki s CF. V raziskavi Kanga s sodelavci je imelo 85% bolnikov s CF radiološke znake KRS, ni pa bilo statistično pomembne povezave med obsegom prizadetosti obnosnih votlin na CT in težo nosnih simptomov ocenjeno z vprašalnikom SNOT-22 (16). Pri odločanju o endoskopskem kirurškem zdravljenju obnosnih votlin se ne smemo zanašati izključno na CT, saj prav tako ni korelacije med CT izvidom in prisotnostjo gnojnega izcedka in patogenih bakterij v obnosnih votlinah (19). V Primerjavi z otroki brez CF, imajo otroci s CF med 0 in 17 leti izrazito bolj izpolnjene obnosne votline na CT (17) . Da se izognemo nepotrebnemu sevanju, se za CT odločimo samo v sklopu peri-operativne priprave ali za oceno zapletov KRS (20).

### **Toaleta nosu s hipertonično raztopino pri cistični fibrozi**

Glede toalete nosu s fiziološko raztopino ali hipertonično raztopino niso uspeli dokazati razlik v učinkovitosti. Obe vrsti zdravljenja sta imeli majhen učinek na izboljšanje SNOT-22. Hipertonična raztopina lahko povzroči večje draženje nosne sluznice (4, 21).

### **Antibiotično zdravljenje pri bolnikih s cistično fibrozo**

Pri bolnikih s CF je pogosta kronična okužba s *P. aeruginosa* in *S. aureus*. Možno je lokalno antibiotično zdravljenje (22). V eni od raziskav so dokazali, da je pooperativno dvotedensko intavenozno prejemanje širokospikalnega antibiotika ter 6 mesečno spiranje nosu s kolistinom in vsaj 6 mesečno prejemanje lokalnega nosnega kortikosteroida, rezultiralo v negativnih kulturah vsaj 6 mesecev pri polovici bolnikov. Težko je oceniti koliko je to na račun kirurškega in koliko na račun lokalnega antibiotičnega zdravljenja (23). V raziskavi Mossa s sodelavci so s pooperativnim izpiranjem s tobramicinom dosegli zmanjšanje potrebnih reoperacij v enem letu iz 47% na 10% in v dvoletnem obdobju iz 72% na 22% (24).

### **Modulatorji CFTR**

Glede zdravljenja z ivakaftorjem (modulator CFTR) ni veliko podatkov o vplivu na KRS. Chang s sodelavci je opisal primer bolnika s KRS ob CF in izredno slabim odgovorom na medikamentozno in endoskopsko kirurško zdravljenje, pri katerem pa so se po terapiji z ivakaftorjem obnosne votline izčistile, zmanjšali so se nosni simptomi in izboljšal se je FEV1 (25).

### **Dornaza alfa (dezoksiribonukleaza)**

Kot je bilo že omenjeno, je polimerizirana DNK (produkt razpadlih nevtrofilcev) ena glavnih komponent goste sluzi v nosu in obnosnih votlinah bolnikov s CF. Dornaza alfa selektivno cepi izvencelično DNK, zmanjša viskoznost sputuma, izboljša mukociliarni transport in izboljša pljučno funkcijo. Učinek dornaze pri KRS bolnikov s CF je manj pojasnjen (26). Posamezne opravljene raziskave so pokazale boljšo kontrolo nosnih simptomov ob uporabi dornaze po že opravljenem kirurškem zdravljenju v primerjavi s fiziološko ali hipertonično raztopino (27, 28, 29, 30). Vpliv pooperativnega zdravljenja KRS pri CF z dornazo na endoskopski izgled in CT oceno je različen v posameznih raziskavah. Cimminu s sodelavci (30) je uspelo dokazati izboljšanje ob uporabi dornaze, Lahiri s sodelavci (29) pa ni ugotovil razlike v endoskopskem izgledu in CT oceni ob pooperativni uporabi dornaze. Večini opravljenih raziskav tudi ni uspelo dokazati vpliva lokalnega zdravljenja KRS z dornazo na FEV1 (27, 29, 31, 32). Izboljšanje FEV1 so dokazali le v eni raziskavi (30). Standardni pripomočki za lokalno uporabo ne zagotavljajo zadostne dostopnosti za dornazo v področje obnosnih votlin (26). Pripomoček PARI-SINUS omogoči dostop vibrirajočih delcev aerosola v nos in obnosne votline in omogoča difuzijo aerosola v pasivno ventilirana področja (33, 34, 35). Potrebne so dodatne raziskave pred izdajo priporočil za uporabo dornaze pri KRS v rutinskih kliničnih obravnавi bolnikov s CF (26).

## **2. PRIMARNA CILIARNA DISKINEZIJA**

Primarna ciliarna diskinezija (PCD) je genetsko in klinično raznolika bolezen, ki se običajno deduje avtosomno recesivno (36). Moteno delovanje cilij povzroči počasi nastalo dihalno stisko pri novorojencih, stalen vlažen kašelj, bronhiekstazije, KRS, neplodnost in prevodno izgubo sluha. Nekaj pod 50% bolnikov ima situs inversus in 5% prirojeno srčno napako (37). Pri diagnostični obravnavi ne obstaja testiranje ki bi veljalo za zlati standard. Postavitev diagnoze temelji na kombinaciji izvidov nosnega NO, high-speed video mikroskopije, elektronske mikroskopije, genetskega testiranja in imunoflorescenčnega barvanja proteinov mitetalk (38). Z dokazi podprtih ugotovitev, ki bi narekovale zdravljenje bolnikov s PCD je malo. Priporočila in smernice večinoma temeljijo na kliničnih testiranjih pri bolnikih s CF in na manjših opazovalnih raziskavah bolnikov s PCD (39, 40, 41, 42).

### **Podobnosti in razlike s cistično fibrozo**

Pri bolnikih s CF je od rojstva dalje lahko prisotno vnetje, MCT pa je običajno še normalen saj je ohranjen v zgodnjem življenju in se okvari kasneje. Pri PCD je okvara MCT primarna motnja in je MCT okvarjen že od rojstva dalje (43, 44). Pri primerjavi sluzi bolnikov s CF in PCD so pri bolnikih s PCD ugotovili višje vrednosti IL-8, ni pa bilo razlik v fizikalnih ali transportnih lastnostih sluzi (45). Pri otrocih z akutnim zagonom vnetja dihal so v sputumu otrok s PCD dokazali več nevtrofilcev z višjo aktivnostjo nevtrofilne elastaze, kot pri otrocih s CF (46). Število nevtrofilcev se je po antibiotičnem zdravljenju znižalo le pri bolnikih s PCD (46).

### **Timska obravnavna bolnikov s PCD**

PCD je neozdravljava bolezen, katere zdravljenje je usmerjeno k optimizaciji zdravstvenega stanja in psihološkemu ravnovesju, pri čemer preprečujemo nadaljnje poškodbe pljuč. Opravljenih je bilo malo kliničnih raziskav in zato zdravljenje izkustveno temelji na izkušnjah pri bolnikih s CF in pri bolnikih s KRS (39, 40). Bolniki naj bi se vodili v specialističnih centrih za PCD, s strani pediatra pulmologa oziroma pulmologa, otorinolaringologa in respiratornega fizioterapevta (38, 39).

## **Osnove transmisijske elektronske mikroskopije pri PCD**

Leta 1976 je Afzelius s sodelavci dokazal, da lahko transmisijsko elektronsko mikroskopijo (TEM) uporabimo za dokaz ularstrukturnih sprememb mitotalk pri bolnikih s PCD (47). Dolgo je TEM veljala za zlati standard pri diagnozi PCD. Številne genetske raziskave so dokazale, da s TEM ne moremo uspešno dokazati vse večjega števila znanih genetskih podtipov PCD (48). S TEM torej ne moremo izključiti diagnoze PCD (41). Respiratorni epitel za TEM odvzamemo običajno s spodnje nosne školjke s krtačenjem ali biopsijo ali pa iz spodnjih dihal med bronhoskopijo. S TEM ocenjujemo prečno narezane mitotalki zdravih celic (49, 50). Različni centri pregledajo različno število celic in različno število mitotalk; če ne pregledajo zadostnega števila, lahko spregledajo spremembe, ki jih povzročajo mutacije genov, ki povzročajo intermitentne napake. Potrebna je velika ekspertiza za izvedbo in interpretacijo TEM (41). Obstaja več ultrastrukturnih fenotipov, ki so povezani z diagnozo PCD. Pri večini je prisotno pomanjkanje dineinskih ročic; pri preostalih pa je prisotna dizorganizacija mikrotubulov ali izguba centralnega para mikrotubulov. Nekateri bolniki s PCD imajo na TEM normalno ultrastrukturo strukturo mitotalk. Ob sekundarni ciliarni diskineziji so pri TEM lahko prisotne prehodne ultrastrukturne spremembe, ki jih ne smemo zamenjati s PCD (41).

## **Priporočila evropskega respiratornega združenja za uporabo TEM**

Glede na priporočila moramo TEM uporabiti kot del diagnostične obravnave bolnikov s sumom na PCD. TEM je visoko specifičen test in kot tak je ključnega pomena pri diagnostiki PCD. Imajo pa bolniki s PCD lahko na TEM normalno ularstrukturo mitotalk in samo z uporabo TEM ne moremo izključiti PCD. Pri bolnikih z normalno ultrastrukturo mitotalk in z velikim kliničnim sumom na PCD, moramo opraviti preostale diagnostične postopke za PCD. Pri bolnikih, ki imajo na TEM jasne ultrastrukturne nepravilnosti mitotalk, nadaljnji diagnostični postopki niso potrebnii (41).

## **Nos in obnosne votline pri PCD**

Pri PCD gre vedno tudi za bolezen v področju nosu in obnosnih votlin, najbolj pogosto imajo bolniki KRS, ki je značilen za >70% bolnikov s PCD (51 – 55). Simptomi so nosna obstrukcija, motnje voha, bolečina, kašelj in nosni izcedek. KRS zelo ovira bolnike in znatno zmanjša kvaliteto življenja (56, 57). Nenormalen razvoj obnosnih votlin s hipo ali aplazio je prisoten pri >50% odraslih bolnikov s PCD (58). Nosne polipe ima do polovica odraslih s PCD in se lahko pojavi že v otroštvu (51, 59, 60).

## **Spiranje - toaleta nosu pri PCD**

Toaleta (spiranje) nosu in obnosnih votlin s fiziološko ali hipertonično raztopino je varna metoda, ki olajša čiščenje zgornjih dihal pri bolnikih s PCD. Spiranje nosu lahko odstrani sluz, ki zastaja in je poceni praktična metoda, ki jo bolniki dobro prenašajo (61 – 63).

## **Nosni kortikosteroidi pri PCD**

Nosni kortikosteroidi imajo dokazan učinek pri zdravljenju KRS (61, 62) in lahko torej sklepamo, da njihova uporaba zmanjša tudi vnetje in nosne polipe pri bolnikih s PCD. Nimajo pa nosni kortikosteroidi jasno dokazanega delovanja pri bolnikih s CF in z nosnimi polipi, najverjetneje zato ker gre za pretežno nevtrofilno vnetje (64) in enako velja tudi za bolnike s PCD in nosnimi polipi (45, 46).

## **Antibiotično zdravljenje PCD**

Zdravljenje akutnih poslabšanj KRS bolnikov s PCD temelji na antibiotični terapiji, ki jo lahko usmerjamo glede na izolirane bakterije in njihov antibiogram, kar dobimo z brisom srednjega nosnega hodnika. Učinek profilaktičnega jemanja antibiotikov (sistemske ali lokalne) z namenom dolgoročnega zdravljenja nosu in obnosnih votlin, ni bil natančno ocenjen pri bolnikih s PCD. Zdravljenje z makrolidi je učinkovito pri zdravljenju KRS brez nosne polipoze v splošni populaciji in

zato nekateri domnevajo, da je potencialno učinkovito tudi pri zdravljenju KRS pri bolnikih s PCD (38, 61).

### **Endoskopsko kirurško zdravljenje PCD**

Endoskopska kirurgija obnosnih votlin lahko pri bolnikih s KRS vključno s tistimi, ki imajo tudi CF, in pri katerih medikamentozno zdravljenje ne da zadovoljivih rezultatov, vzpostavi ventilacijo in drenažo obnosnih votlin ter je splošno priznana kot vrsta zdravljenja pri teh bolnikih in izboljša kvaliteto življenja (61, 62). Le posamezne raziskave so poskušale opredeliti pomen kirurškega zdravljenja pri bolnikih s PCD in vse so dokazale subjektivne koristi (60, 65, 66). Raziskave nakazujejo možnost, da obnosne votline lahko delujejo kot rezervoar za bakterije, ki povzročajo ponavljajoče okužbe spodnjih dihal. Če bi z endoskopskim kirurškim zdravljenjem lahko eradicirali te bakterije, bi lahko zavarovali spodnja dihal (60, 67).

### **Rinološko spremljanje bolnika s PCD**

Redne letne kontrole so minimum spremljanja bolezni nosu in obnosnih votlin pri bolnikih s PCD. Slikovne diagnostike obnosnih votlin ne izvajamo rutinsko ali v diagnostične namene. CT obnosnih votlin je indiciran pred endoskopskim kirurškim zdravljenjem. Še posebej v primeru nosnih polipov nekateri bolnikom ponudijo tudi možnost funkcijskih testov (rinomanometrija, vohalni testi) z namenom, da se objektivno določi nosna kongestija in njen vpliv na voh (42).

## **3. VASKULITISI MALIH ŽIL**

Manifestacije bolezni v ORL področju pogosto vidimo pri bolnikih z vaskulitisom malih žil (68). Pri vaskulitisih malih žil je vnetno dogajanje prisotno na arteriolah, kapilarah in venulah. Na podlagi značilne histološke slike ločujemo med vaskulitis ANCA ter imunskokompleksnimi vaskulitisi malih žil (69).

### **Granulomatoza s poliangitiisom in mikroskopski poliangitis**

Pri granulomatozi s poliangitiisom (GPA) vnetni proces zajame predvsem zgornja in spodnja dihal, spremlja ga nekrotizirajoč vaskulitis malih do srednje velikih žil, skoraj vedno v pljučih, po navadi pa je pridružen še fokalni nekrotizirajoč glomerulonefritis. Pri večini bolnikov so prisotna ANCA, najpogosteje citoplazemskega tipa (c-ANCA), uperjena proti proteinazi 3 (PR3) (69). Vnetje v nosni ali ustni votlini (razjede, gnojen ali krvavkast izcedek iz nosu) je eden od kriterijev, ki lahko prispevajo k postavitvi diagnoze (69).

Pri mikroskopskem poliangitiisu (MPA) nekrotizirajoči vaskulitis drobnega žilja prizadene ledvice, lahko tudi kožo, pljuča, črevesje in periferno živčevje. Za bolezen je značilna prisotnost ANCA, najpogosteje objedrnega (perinuklearnega) tipa (p-ANCA), usmerjenih proti mieloperoksidazi (MPO) (69).

Protitelesa ANCA (c-ANCA ali p-ANCA) so prisotna pri 96% bolnikov s hudo granulomatozo in pri 83 % bolnikov z omejeno granulomatozo (70).

Manifestacije v ORL področju so pogoste, zlasti pri bolnikih z GPA, vendar so prisotne tudi pri bolnikih z MPA. Manifestacije v ORL področju se tipično pokažejo preden se postavi diagnozo vaskulitisa in preden ta preide v sistemsko, pogosto ogrožajočo bolezen. Po eni od raziskav so se simptomi v ORL področju pojavili 14 mesecev (1 mesec do 36 mesecev) pred postavitvijo diagnoze vaskulitisa malih žil. Najpogosteje so v ORL področju prizadete obnosne votline. Najpogosteje so prvi simptomi ponavljajoče epistikse in rinosinuzitis ki ne odgovori na standardno zdravljenje (68).

Pri večini bolnikov se na začetku pojavijo nespecifični splošni znaki (slabo počutje, hujšanje, vročina in nočno potenje), ki se jim nato pridružijo znaki prizadetosti zgornjih dihal. Razvije se kronični

rinosinuzitis z gnojnim izcedkom iz nosu, z razjedami v nosu (s krvavkastim izcedkom iz nosu), prisotne so bolečine, granulomi v obnosnih votlinah, ki so lahko lokalno razdiralni (nastajajo fistule), nastane lahko perforacija nosnega pretina s končno sedlasto deformacijo nosu (68, 69). Kot posledica kroničnega gnojnega sinuzitisa se lahko razvije tudi dakriocistitis ali tromboza kavernoznega sinusa z motnjami vida (69).

Pri histološkem pregledu tkiva vidimo tri karakteristične spremembe: nekrozo, intra- ali ekstravaskularne granulome in vaskulitis. Vse tri tipične spremembe hkrati vidimo pri 15-20% vzorcev iz ORL področja, samo eno od treh značilnih sprememb pa vidimo pri 65% pregledanih vzorcev (71).

### **Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom**

Za eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (Churg-Strauss syndrome (CSS)) je značilna kombinacija astme, eozinofilije in vaskulitisa. Z eozinofilci bogato granulomatozno vnetje zajame dihala, pridružen pa mu je nekrotizirajoč vaskulitis malih in srednje velikih žil, ki prizadene predvsem pljuča, manj pa tudi druge organe. ANCA so prisotna pri 25–40 odstotkih bolnikov, po navadi p-ANCA (proti MPO). V tretji fazi bolezni se razvije vaskulitis, lahko v večorgansko prizadetostjo in med drugimi organi so v tej fazi pogosteje prizadete še obnosne votline (69). Prizadetost obnosnih votlin je eden od kriterijev, ki lahko prispevajo k postaviti diagnoze (71).

CSS se lahko manifestira kot alergijski rinitis, rekurentni rinosinuzitisi ali kot nosna polipoza. Nosno polipozo opisujejo pri do polovici bolnikov s CSS (72). Polovica bolnikov s CSS ima izražena p-ANCA (proti MPO) protitelesa, lahko so prisotna tudi c-ANCA, uperjena proti proteinazi 3 (PR3) (73). Negativna ANCA protitelesa ne izključujejo diagnoze CSS, kadar obstaja visok klinični sum. Histološka potrditev ni nujna za diagnozo. Kadar odvzamemo biopsijo nosne sluznice, lahko v njej histološko vidimo nekrotizantni vaskulitis, ekstravaskularne granulome in tkivno eozinofilijo. Histološki kriteriji so redko prisotni in jih lahko ne najdemo v nosnih polipih (73).

### **S kokainom povzročena midline destruktivna lezija**

V diferencialni diagnozi obolenj obnosnih votlin v sklopu vaskulitisa upoštevamo pri rednih uživalcih kokaina tudi s kokainom povzročeno midline destruktivno lezijo, ki se kaže z epistaksami, ki spontano prenehajo, izcedkom iz nosu in zasušenimi krustami v nosu. Lezije tipično prizadenejo samo nos in obnosne votline, ne pa tudi drugih področij ORL, ki so lahko zajeta v sklopu vaskulitisa (74). Pogosto so prisotna tudi ANCA protitelesa in sicer p-ANCA usmerjena proti elastazi ali drugim nespecifičnim antigenom (75). Histološka preiskava pokaže obsežne nekroze in lahko akutne ali kronične perivaskularne infiltrate. Ni pa za GPA značilnih granulomov, večjedrnih celic velikank, leukocitoklazije in fibrinoidnih sprememb (74). Bolezenske spremembe se ne odzivajo na zdravljenje z imunosupresivi (70).

## **LITERATURA**

1. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. Curr. Allergy Asthma Rep. 2012; 12:163–174.
2. Rey MM, Bonk MP, Hadjiliadis D. Cystic Fibrosis: Emerging Understanding and Therapies. Annu. Rev. Med. 2019; 70:197–210.
3. Borinc Beden A, Breclj J, Bratanič N, HomanM, HomšakM, Jenko K,et. al. Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. Zdrav Vestn 2008; 77: 679–92
4. Tipirneni KE, Woodworth BA. Medical and surgical advancements in the management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. Curr. Otorhinolaryngol. Rep. 2017; 5:24–34.

5. Illing EA, Woodworth BA. Management of the upper airway in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20:623–631.
6. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, Nielsen KG, Fisker J, Skov M, et. al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11:525–531.
7. Alanin MC, Aanaes K, Høiby N, Pressler T, Skov M, Nielsen KG, et. al. Sinus surgery postpones chronic Gram-negative lung infection: Cohort study of 106 patients with cystic fibrosis. *Rhinology* 2016; 54:206–213.
8. Kostuch M, Klatka J, Semczuk A, Wojcierowski J, Kulczycki L, Oleszczuk J. Analysis of most common CFTR mutations in patients affected by nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005 Dec; 262(12):982-6. Epub 2005 Jun 17.
9. Orlandi R, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et.al. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6:S22–S209.
10. Berkhout MC, Van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens W.J, El Bouazzaoui LH, Heijerman HG. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibros.* 2014; 1: 442–448.
11. Safi C, Zheng Z, Dimango E, Keating C, Gudis DA. Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci (Basel).* 2019 Feb; 7(2): 32.
12. Clement P. managment of sinusitis in infants and young children. In: Schaefer SD, eds. *Rhinology and sinus disease; a problem orientated aproach.* Mosby, Inc. 1989. P. 115-8.
13. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002 Dec; 111(12 Pt 1):1081-6.
14. Albritton FD, Kingdom TT. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: an analysis of complications. *Am J Rhinol* 2000; 14: 379–85.
15. Buras M, Simoncini A, Gungor A. Auto-obliteration of maxillary sinuses through osteoneogenesis in children with cystic fibrosis: A possible new way to reduce morbidity. *Am J Otolaryngol.* 2018 Nov - Dec;39(6):737-740.
16. Kang S, Piltcher O, de Tarso Roth Dalcin P. Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: A literature review of observational studies. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4:223–231.
17. Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, Nuijsink M, van Aalderen WM, Heijerman HG. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15:816–824.
18. Orlandi RR, Wiggins RH. Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2009; 23:307–311.
19. Rasmussen J, Aanæs K, Norling R, Nielsen KG, Johansen HK, von Buchwald C. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11:93–99.
20. Gergin O, Kawai K, MacDougall RD, Robson CD, Moritz E, Cunningham M, Adil E. Sinus Computed Tomography Imaging in Pediatric Cystic Fibrosis: Added Value? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016; 155:160–165.

21. Mainz JG, Schumacher U, Schädlich K, Hentschel J, Koitschev C, Koitschev A, et. al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis—Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15:e57–e66.
22. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, et. al. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64:535–540.
23. Aanaes K, von Buchwald C, Hjuler T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2013; 27:e1–e4.
24. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 May; 121(5):566–72.
25. Chang EH, Tang XX, Shah VS, Launspach JL, Ernst SE, Hilkin B, et. al. Medical reversal of chronic sinusitis in a cystic fibrosis patient with ivacaftor. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015, 5, 178–181.
26. Shah GB, De Keyzer L, Russell JA, Halderman A. Treatment of chronic rhinosinusitis with dornase alfa in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Jun;8(6):729–736. doi: 10.1002/alr.22082. Epub 2018 Jan 11.
27. Mainz JG, Schien C, Schiller I, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *J Cyst Fibros.* 2014;13:461–470.
28. Mainz JG, Schumacher U, Schadlich K, et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis—results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Cyst Fibros.* 2016;15:e57–e66.
29. Lahiri T, Herrington H, Diehl S, Landrigan G. The effect of intranasal dornase alfa on chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:354.
30. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:1097–1101.
31. Haynes F, Dewar J. Control of sinonasal symptoms improves quality of life. *Journal of Cystic Fibrosis Conference: 36th European Cystic Fibrosis Conference Lisbon Portugal Conference Start.* 12(pp S104).
32. Raynor EM, Butler A, Guill M, Bent IJP. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:581–583.
33. Kang SH, Dalcin Pde T, Piltcher OB, Migliavacca Rde O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2015;41:65–76.
34. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cystic Fibros.* 2009;8(Suppl 1):S10–4.

35. Mainz JG, Schien C, Schaedlich K, et al. Sinonasal inhalation of mucolytic and antibiotic agents in CF. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:298.
36. Lucas JS, WT Walker, CE Kuehni, R Lazor. Primary Ciliary Dyskinesia (Chapter 12) . In: Cordier J-F editor. *Orphan Lung Diseases*. European Respiratory Society Monograph 2011. 54, p. 1- 19.
37. Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*, 146(5), 1176- 1186 (2014).
38. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch.Dis.Child.*, 99(9), 850-856 (2014).
39. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur.Respir.J.*, 34(6), 1264-1276 (2009).
40. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* , 51(2), 115-132 (2016).
41. Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur.Respir.J.*, 49(1) (2017).
42. Lucas JS, Alanin MC, Collins S, Harris A, Johansen HK, Nielsen KG, et. al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med*. 2017 Oct;11(10):779-790.
43. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* , 184(1), 75-81 (2011).
44. Robinson M, Bye PT. Mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* , 33(4), 293- 306 (2002).
45. Bush A, Payne D, Pike S, Jenkins G, Henke MO, Rubin BK. Mucus properties in children with primary ciliary dyskinesia: comparison with cystic fibrosis. *Chest*, 129(1), 118-123 (2006).
46. Ratjen F, Waters V, Klingel M et al. Changes in airway inflammation during pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Eur.Respir.J.*, 47(3), 829-836 (2016).
47. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science*. 1976; 193:317– 319.
48. Schwabe GC, Hoffmann K, Loges NT, Birker D, Rossier C, de Santi MM, et. al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum. Mutat*. 2008; 29:289–298.
49. Sturgess JM, Turner JA. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect. Pediatr. Pathol*. 1984; 8:133–161.
50. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J. Clin. Pathol*. 1982; 35:357–359.
51. Frija-Masson J, Bassinet L, Honore I et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*, 72(2), 154-160 (2017).

52. Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *Journal of paediatrics and child health*, 51(7), 722-726 (2015).
53. Morgan LC, Birman CS. The impact of Primary Ciliary Dyskinesia on the upper respiratory tract. *Paediatric Respiratory Reviews*, 18, 33-38 (2016).
54. Sommer JU, Schafer K, Omran H et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 268(3), 383-388 (2011).
55. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur.Respir.J.*, 48(4), 1081-1095 (2016).
56. Dell SD, Leigh MW, Lucas JS et al. Primary Ciliary Dyskinesia: First Health-related Quality-of- Life Measures for Pediatric Patients. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 13(10), 1726-1735 (2016).
57. Lucas JS, Behan L, Dunn Galvin A et al. A quality-of-life measure for adults with primary ciliary dyskinesia: QOL-PCD. *Eur.Respir.J.*, 46(2), 375-383 (2015).
58. Pifferi M, Bush A, Caramella D et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur.Respir.J.*, 37(3), 566-571 (2011).
59. Boon M, Smits A, Cuppens H et al. Primary ciliary dyskinesia: critical evaluation of clinical symptoms and diagnosis in patients with normal and abnormal ultrastructure. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 11 (2014).
60. Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N et al. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. *Int Forum Allergy Rhinol*, 7(3), 240-247 (2017).
61. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitisand nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50(1), 1-12 (2012).
62. Orlandi RR, Smith TL, Marple BF et al. Update on evidence-based reviews with recommendations in adult chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 4 Suppl 1, S1-s15 (2014).
63. Gutierrez-Cardona N, Sands P, Roberts G et al. The acceptability and tolerability of nasal douching in children with allergic rhinitis: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 98, 126-135 (2017).
64. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (6), Cd008253 (2015).
65. Mygind N, Pedersen M. Nose-, sinus- and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *European Journal of Respiratory Diseases. Supplement*, 127, 96-101 (1983).
66. Parsons DS, Greene BA. A treatment for primary ciliary dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*, 103(11 Pt 1), 1269-1272 (1993).
67. Alanin MC, Johansen HK, Aanaes K et al. Simultaneous sinus and lung infections in patients with primary ciliary dyskinesia. *Acta oto-laryngologica*, 135(1), 58-63 (2015).

68. Wojciechowska J, Kręcicki T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2018;38:517-527.
69. Tomšič M, Praprotnik S. Revmatske bolezni. In: Košnik M, Štajer D eds. Interna medicina Peta izdaja: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotrštvo Buča d.o.o. 2018. 1303 – 424.
70. Armengot M, García-Lliberós A, Gómez MJ, Navarro A, Martorell A. Sinonasal involvement in systemic vasculitides and cocaine-induced midline destructive lesions: Diagnostic controversies. *Allergy Rhinol (Providence)* 2013 Summer; 4(2): e94–e99.
71. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 44:227–233, 2006.
72. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope* 118:325–329, 2008.
73. Fuchs HA, and Tanner SB. Granulomatous disorders of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17:23–27, 2009.
74. Rachapalli SM, and Kiely PD. Cocaine-induced midline destructive lesions mimicking ENT-limited Wegener's granulomatosis. *Scand J Rheumatol* 37:477– 480, 2008.
75. Peikert T, Finkelman JD, Hummel AM, et al. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis Rheum* 58:1546 –1551, 2008.



## **Kožni vbodni testi alergije**

Bolnike s klinično sliko sugestibilno za alergijski rinitis ponavadi testiramo s standardno serijo inhalacijskih alergenov. Ta serija mora biti prilagojena geografskemu okolju, kajti prisotnost in razširjenost alergenov je različna v različnih geografskih in vremenskih okoljih. Ugotovili so, da v Sloveniji s serijo osmih alergenov ugotovimo senzibilizacijo pri 95,7 % bolnikov (2).

## **Testi alergije in vitro**

Kadar potrjujemo prisotnost specifičnih IgE s testi in vitro, ponavadi testiramo manjše število alergenov. Testi, ki merijo profil senzibilizacije proti epitopom alergenov, na primer ISAC test, so zaradi visoke cene in nekoliko manjše občutljivosti manj primerni za namen primarne diagnostike. Koristne informacije pa dobimo pri selekciji alergenov za imunoterapijo. S temi testi namreč lahko ločimo, kateri kožni testi so pozitivni zaradi primarne senzibilizacije z alergenom, kateri pa le zaradi senzibilizacije s navzkrižnimi alergeni, na prime kalpolcinom, profilinom, Bet v1 ipd. V tem primeru za imunoterapijo izberemo le alergen, ki je povzročil senzibilizacijo. Pokazali so, da so z upoštevanjem rezultatov komponentne diagnostike spremenili kar 40% odločitev glede izbire alergena za imunoterapijo, ki so ga izbrali na osnovi anamneze in rezultatov kožnih testov (3).

## **Nosni provokacijski testi**

Provokacijski testi (nosni ali konjunktivalni) so klinično uporabni predvsem v diagnostiki poklicne alergije.

Pokazali so, da ima kar nekaj bolnikov s sugestibilno klinično sliko alergijskega rinitisa negativne kožne teste in sIgE, pač pa nekateri reagirajo pri nosnem provokacijskem testu. Razlog za lokalni alergijski rinitis bi lahko bila lokalna tvorba sIgE le v nosni sluznici (4-7).

## **Citologija**

Čeprav je za alergijski rinitis značilno eozinofilno vnetje, preiskava nosne citologije nima velike diagnostične vrednosti za razlikovanje alergijskega od nealergijskega rinitisa. Bolniki z alergijskim rinitisom imajo signifikantno večje število eozinofilcev v vzorcih nosnega sekreta, vendar številne študije pokažejo veliko prekrivanje rezultatov med skupinama alergijskih in nealergijskih rinitisov (8,9).

## **Mediatorji v nosu**

V diferencialni diagnostiki rinitisov bi si lahko pomagali tudi z zapletenimi metodami, kot so merjenje NO v zraku in nosne votline ter raznih mediatorjev (histamin, ECP, nevropeptidi) ter citokinov v nosnem sekretu. Na ta način rinitise razvrstimo v endotipe, kar pomaga izbrati najbolj optimalen terapevtski pristop (5).

## **Terapevtski poskus**

Bolniki z alergijskim rinitisom se veliko pogosteje odzovejo na zdravljenje z antihistaminiki ali lokalnimi nosnimi glukokortikoidi, kot bolniki z nealergijskim rinitisom (10).

## **SKLEP**

Alergijski rinitis je najpogostejša oblika kroničnega rinitisa. Postavitev diagnoze temelji na značilni klinični sliki, torej povezavi med intenzivnostjo simptomov in izpostavljenostjo alergenom, za katere je bolnik senzibiliziran. Koristen diagnostični kriterij je tudi zelo dober odziv na zdravila (antihistaminiki,

lokalni glukokortikoidi). Pri diagnostiki moramo upoštevati precejšnjo podobnost klinične slike nealergijskega rinitisa (na primer intenziviranje simptomov ob izpostavljenosti dražljivcem, prisotnost klinično nepomembne alergijske senzibilizacije) in pogosto sovpadanje alergijskega in nealergijskega rinitisa.

## LITERATURA

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
2. Zidarn M. Sensitization to inhalant alergens in patients with allergic airway disease in Slovenia. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 378–85.
3. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012 May;67(5):709-11.
4. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet*. 1975; 2(7926): 148-150.).
5. Meng Y, Lou H, Wang Y, Wang X, Cao F, Wang K, Chu X, Wang C, Zhang L. Endotypes of chronic rhinitis: A cluster analysis study. *Allergy*. 2018 Oct 24. doi: 10.1111/all.13640. [Epub ahead of print]
6. Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, Sewell WA, Kalish L, Sacks R, Harvey RJ. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:868-877.
7. Rondón C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, Torres MJ, Blanca M. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1192-7.
8. Kovalhuk LCS, Telles EQ, Lima MN, Rosario Filho NA. Nasal lavage cytology and mucosal histopathological alterations in patients with rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 Feb 22. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.01.005. [Epub ahead of print]
9. Wang X, Du K, She W, Ouyang Y, Sima Y, Liu C, Zhang L. Recent advances in the diagnosis of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:957-964.
10. Di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, Leto-Barone MS, La Piana S, D'Alcamo A, Ditta V, Martinelli N, Di Bona D. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):263-70.

# **POSEBNOSTI OBRAVNAVE ALERGIJSKEGA RINITISA PRI OTROCIH**

Anja Koren Jeverica

Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

## **ALERGIJSKI RINITIS**

Alergijski rinitis (AR) je ena izmed najpogostejših kroničnih bolezni, saj prizadene kar 10 – 20 % vseh ljudi v razvitem svetu<sup>1</sup> in je tudi najpogostejša kronična bolezen pri otrocih in mladostnikih. Pogosto se prvič pojavi že v obdobju otroštva ali adolescence in ponavadi perzistira celo življenje. Prevalenco pri 6-7 letih ocenjujejo na 8,5%, pri 13-14 letih pa na 14,6%<sup>2</sup>. AR je pri otrocih nekoliko pogostejši pri fantkih, v adolescentnem obdobju pa pri dekletih<sup>3</sup>. Je pogost razlog za obisk izbranega pediatra oz. drugih specialistov (alergologov, pulmologov, specialistov ORL).

Za bolezen so značilni simptomi in znaki povzročeni zaradi kroničnega vnetja nosne sluznice (srbečica, kihanje, izcedek iz nosu, zamašen nos), ki ga sprožijo imunski mediirani (najpogosteje IgE-odvisni) procesi kot posledica izpostavitve alergenom iz okolice. AR klasificiramo glede na trajanje simptomov (na »**intermitentni**« ali »**perzistentni**«) in glede na težo simptomov (na »**blag**« ali »**srednje hud-hud**«)<sup>1</sup>. V praksi pa še vedno pogosto govorimo o »**sezonskem**« AR (kot posledica pelodov) in »**celoletnjem**« AR (kot posledica pršice hišnega prahu, živalske dlake oz. plesni).

Bolezen je pogosto neprepoznana in nezadostno oz. nepravilno zdravljena. Kadar so simptomi izraziti, lahko bolezen negativno vpliva na otrokove vsakodnevne aktivnosti, spanje, šolski uspeh in kvaliteto njegovega življenja.

## **MULTIMORBIDNOST**

Pri atopikih pogosto vidimo istočasno prisotnost večih alergijskih bolezni hkrati (najpogosteje atopijski dermatitis, alergijski rinitis in astma), govorimo o komorbidnostih oz. **multimorbidnosti**. »**Alergijski pohod**« se ponavadi začne v prvem letu življenja z atopijskim dermatitisom in se kasneje nadaljuje z alergijskimi boleznimi dihal (AR, astma).

Tako imajo otroci z AR lahko pridružene druge težave, kot npr. konjunktivitis, astma, atopijski dermatitis, izlivno vnetje srednjega ušesa (slabši sluh, upočasnjen razvoj govora), hipertrofija žrelnice (smrčanje, obstruktivna apnea v spanju), anatomske spremembe v nosu (defekt nosnega pretina, povečane nosne školjke, nosni polipi), kronični rinosinusitis, oralni alergijski sindrom (srbečica v ustih ob zaužitju hrane rastlinskega izvora), alergija na hrano, eozinofilni ezofagitis.

Simptomi in znaki **alergijskega konjunktivitisa** (srbečica, rdečica, izcedek iz oči) so pogosto pridruženi AR pri otrocih in srbečica oči pogosto predstavlja najbolj motečo težavo. Pojavljajo se predvsem pri otrocih s sezonskim AR, ki so alergični na pelode in pri tistih z alergijo na živalsko dlako (predvsem mačjo), manjkrat pa pri otrocih s celoletnim AR alergičnim na pršico hišnega prahu.

Otroci z AR imajo pogosto pridruženo tudi **alergijsko astmo** (koncept enotne dihalne poti)<sup>4</sup>. Številne študije so pokazale, da je AR pri otroku rizičen dejavnik za razvoj piskanja, bronhialne hiperaktivnosti in astme<sup>5,6,7</sup>. Prisotnost AR, posebej če je le-ta slabo zdravljen, vpliva na slabšo kontrolo astme pri otrocih<sup>8,9</sup>. Astma je pogosto prisotna pri otrocih z alergijo na pršico hišnega prahu, manjkrat pri tistih z alergijo na pelode<sup>10</sup>. Otroci, ki so senzibilizirani ne več različnih alergenov (polisenzibilizacija) imajo pogosteje pridruženo astmo v primerjavi s tistimi, ki so senzibilizirani le na en alergen<sup>10</sup>.

**Hipertrofija žrelnice** je pogost pojav pri majhnih otrocih. Kar 12% otrok z AR ima hipertrofijo žrelnice v primerjavi s 3% otrok brez AR<sup>11</sup>. Najpogosteje gre za majhne otroke s celoletnim AR in alergijo na pršico hišnega prahu. Otroci s hipertrofijo žrelnice večkrat slabo odreagirajo na standardno zdravljenje

AR. Za zmanjšanje žrelnice so se pokazali kot uspešni intra-nazalni kortikosteroidi (Scadding), najuspešnejša terapija je odstranitev žrelnice.

Pri otrocih z AR se lahko pojavi tudi **serozni otitis z izlivom**. Možni mehanizmi, ki pripeljejo do stanja so: vnetje v predelu vstopa v eustachijev cev ter posledično disfunkcija cevi, direktna vpletost sluznice v srednjem ušesu s strani alergijskega procesa. Otroci s seroznim otitisom z izlivom imajo lahko slabši sluh ter posledično upočasnjen razvoj govora<sup>12</sup>. Večkrat jim specialisti ORL za drenažo vstavijo cevčice v bobniče.

Zaradi multimorbidnosti otroke z AR večkrat spremljajo različni specialisti (pediatri, alergologi, pulmologi, specialisti ORL).

### Diferencialna diagnoza

Pri majhnih otrocih so zelo pogoste virusne okužbe zgornjih dihal, katerih simptome in znake je težko ločiti od tistih pri AR. Poleg infekcijskega rinitisa moramo v diferencialni diagnozi AR pri otroku pomisliti tudi na: vazomotorični rinitis, strukturne nenormalnosti (deviacija nosnega pretina, tujek v nosni votlini, nosni polipi), medikamentozni rinitis, pa tudi redkejše entitete kot so kongenitalne malformacije (npr. atrezija hoan), iztok cerebrospinalne tekočine, primarno imunodeficienco, cistično fibrozo, ciliarno diskinezijo, sarkoidozo, Wegenerjevo granulomatozo.

### Senzibilizacija na inhalacijske alergene

AR je lahko sprožen tako s strani »**notranjih**« alergenov (pršica hišnega prahu, živalska dlaka, plesni) kot s strani »**zunanjih**« alergenov (pelodi dreves, trav, plevelov). Senzibilizacija na inhalacijske alergene se lahko pojavi že zgodaj v življenju, včasih že v prvem letu starosti<sup>13</sup>. Ponavadi se najprej pojavi senzibilizacija na »notranje« alergene, ki se ji pogosto kasneje pridruži senzibilizacija na pelode<sup>13</sup>. Zgodnja polisenzibilizacija je povezana z alergijsko multimorbidnostjo<sup>14</sup>.

## ZDRAVLJENJE

### Izogibanje alergenom in irritantom

Otrokom z AR oz. astmo, ki so alergični na **pršico hišnega prahu** svetujemo ukrepe za zniževanje nivoja pršic v bivalnem okolju (prevleke za posteljo, redno pranje posteljnine, odstranitev plišastih igrač in preprog, čiščenje tal...). Učinkovitost tovrstnih ukrepov sicer ni povsem jasno dokazana. Multicentrična randomizirana študija v katero je bilo vključenih 696 otrok ni pokazala učinka preventivnih ukrepov proti pršici<sup>15</sup>. Tudi Cochrane meta-analiza je sicer pokazala, da se koncentracijo pršic da zmanjšati z ustreznimi ukrepi, vendar ni jasno kako slednje vpliva na simptome AR<sup>16</sup>.

Otrokom alergičnim na **živalsko dlako** odsvetujemo dlakave živali v bivalnih prostorih, predvsem v prostoru kjer otrok spi. Kot uspešne metode so se pokazale tudi kopanje živali vsak drug teden, odstranitev tepihov iz spalnice in redno čiščenje tal<sup>17</sup>. Tudi v tem primeru sicer nimamo zadosti jasnih dokazov glede učinkovitosti tovrstnih ukrepov.

Otrokom alergičnim na **plesni** svetujemo sanacijo plesnivih površin v bivalnem okolju.

Izogibanje **pelodom** je v praksi zelo težko izvedljivo, odsvetujemo pa težje fizične napore v času ko je koncentracija pelodov visoka.

Vsem otrokom z AR oz. astmo odsvetujemo stik s **cigaretnim dimom**.

### Simptomatsko zdravljenje

Otrokom z AR svetujemo redno čiščenje oz. spiranje nosu, najbolje s fiziološko ali hipertonično raztopino<sup>18</sup>.

Simptomatsko farmakološko zdravljenje otrok in mladostnikov z AR se ne razlikuje od tistega pri odraslih.

Zdravila, ki so se pokazala kot učinkovita so:

- sistemski H1-antihistaminiki nove generacije (za sezonski in celoletni AR)
- intra-nazalni H1 antihistaminiki (za sezonski AR)
- sistemski antagonisti leukotrienskih receptorjev (montelukast, za sezonski AR in za celoletni AR pri predšolskih otrocih, posebno pri tistih s spremljajočimi se simptomi astme)
- intra-nazalni kortikosteroidi (za sezonski in celoletni AR)

Od vseh zdravil so se izkazali kot najbolj učinkoviti **intra-nazalni kortikosteroidi**, tako za celoletni kot tudi sezonski AR, saj delujejo močno proti-vnetno in s tem odpravljajo predvsem nosno kongestijo in izcedek iz nosu. Sistematski pregled 16 randomiziranih kontroliranih študij (2267 otrok in odraslih) je potrdil superiornost intra-nazalnih kortikosteroidov v primerjavi s sistemskimi H1-antihistaminiki za zdravljenje AR<sup>19</sup>.

**H1-antihistaminiki** so dobro učinkoviti proti srbečici in kihanju, manj pa proti zamašenosti nosu, saj nimajo pomembnejšega proti-vnetnega učinka. **Sistemski** in **intra-nazalni** antihistminiki so enako učinkoviti za zdravljenje AR<sup>20</sup>. Intra-nazalni antihistminiki imajo hitrejše učinkovanje v primerjavi s sistemskimi, vendar nimajo učinka na simptome in znake s strani oči. Intranazalni H1-antihistaminiki so manj učinkoviti kot intra-nazalni kortikosteroidi. Ne svetujemo uporabe starejših antihistminikov prve generacije, predvsem zaradi njihovega sedativnega učinka<sup>20</sup>.

**Antagonisti leukotrienskih receptorjev** (montelukast) so manj učinkoviti, omejuje jih tudi njihova višja cena. Svetujejo se za zdravljenje sezonskega AR (namesto antihistaminika), medtem ko so pri celoletnem AR antihistaminiki bolj učinkoviti. Uporabljamo jih predvsem pri predšolskih otrocih, ki imajo istočasno tudi astmo.

Kadar monoterapija ni dovolj učinkovita, svetujemo uporabo **kombinacije** različnih zdravil, npr. sistemski H1-antihistaminik in intra-nazalni kortikosteroid, predvsem za sezonski AR. Pri celoletnem AR se svetuje monoterapija z intra-nazalnim kortikosteroidom (možno je povišati odmerek), dodati antihistaminik ponavadi ne prinese dodatnega izboljšanja simptomov<sup>9</sup>. Možna je tudi uporaba kombiniranega pršila za nos (kortikosteroid in H1- antihistaminik), tako pri sezonskem kot tudi pri celoletnem AR.

Predvsem manjši otroci večkrat ne marajo uporabljati pršil za nos in imajo raje zdravila v obliki sirupa oz. tablet. Intra-nazalni antihistaminiki imajo neprijeten grenak okus. Kot najpogosteji stranski učinek intra-nazalnih kortikosteroidov vidimo krvavitev iz nosu. Nekateri starši imajo tudi strah pred kortikosteroidi. Uporaba intra-nazalnih kortikosteroidov ne vpliva na otrokovo rast in ne zavira osi hipotalamus-hipofiza-adrenalna žleza. Sistemskih kortikosteroidov za zdravljenje AR pri otrocih ne uporabljamo. Prav tako odsvetujemo dekongestive (v intra-nazalni ali oralni obliki).

Pri otrocih s spremljajočimi simptomi in znaki alergijskega konjunktivitisa pridejo v poštev kapljice za oči z antihistaminičnimi učinki in učinki na stabilizacijo mastocitov.

## Specifična imunoterapija

Pri otrocih, ki imajo zmeren-težji AR, pride v poštev zdravljenje s pomočjo specifične imunoterapije (SIT). Gre za vzročno zdravljenje, ki lahko potencialno modificira naravni potek bolezni. Za SIT se odločimo predvsem pri tistih, ki imajo težave kljub jemanju simptomatske farmakoterapije, ki imajo ob zdravilih stranske učinke oz. ki ne želijo jemati zdravil. Približno tretjina otrok je nezadovoljnih z učinkom simptomatske terapije<sup>13</sup>.

Priporočena je tako podkožna (subkutana) imunoterapija (SCIT) kot tudi podjezična (sublingvalna) imunoterapija (SLIT). Pri otrocih je dokazano učinkovita SCIT s pršico hišnega prahu ter z različnimi pelodi. Tudi učinkovitost SLIT s pelodi je bila dokazana, medtem ko so dokazi učinkovitosti SLIT s pršico hišnega prahu pri otrocih šibkejši<sup>1</sup>. Kljub temu uporabljamo SLIT s pršico tudi pri otrocih.

Za SIT se odločamo pri otrocih starih 5 ali več let in praviloma traja 3 leta. Težka oz. slabo kontrolirana astma predstavlja kontraindikacijo za SIT. Ponavadi izvajamo imunoterapijo z enim alergenom oz. s kombinacijo sorodnih alergenov (npr. pelodi dreves in trav). Izberemo tisti alergen, ki je klinično najbolj relevanten. Občasno se odločimo tudi za izvajanje dveh imunoterapij istočasno (npr. pršica in pelodi trav). Uporabljamo registrirane, standardizirane alergenske ekstrakte bodisi za podkožno ali podjezično uporabo. SCIT izvajamo pod nadzorom alergologa v ambulanti, medtem ko SLIT izvajajo otroci sami oz. pod nadzorom staršev (prvo aplikacijo SLIT izvedemo pod nadzorom alergologa v ambulanti).

Otroci se raje odločajo za SLIT, zaradi strahu pred injekcijami. Vendar pri SLIT predstavlja problem slabša komplianca, saj je treba imunoterapijo jemati dnevno.

Raziskave so pokazale dolgotrajno učinkovitost SIT tudi po končanem zdravljenju, ki je kot kaže še boljša pri otrocih<sup>2122</sup>. Nekatere raziskave so pokazale tudi, da deluje SIT pri otrocih preventivno in da zmanjša verjetnost pojava novih senzibilizacij in pojav astme pri otrocih<sup>232425</sup>. Slednje verjetno velja le kratkoročno, saj ni jasnih dokazov, da bi omenjena učinka perzistirala tudi na dolgi rok<sup>26272823</sup>.

## Kvaliteta življenja

Težave povezane z alergijskim rinitisom lahko negativno vplivajo na kvaliteto življenja otroka ali mladostnika ter njegove družine. Utrjenost, zaspanost, glavoboli, slabša koncentracija slabo vplivajo na otrokovo socialno življenje, uspeh v šoli, kvaliteto spanja, njegovo samopodobo<sup>29</sup>. Pri mladostnikih z AR so ugotavljali tudi večjo pojavnost depresije in anksioznosti<sup>30</sup>.

Za otroke in mladostnike so moteči simptomi in znaki bolezni (srbeče oči, stalno zamašen nos), stranski učinki zdravil, dejstvo da morajo redno uporabljati zdravila, da morajo redno obiskovati zdravnika (predvsem tisti, ki se zdravijo z imunoterapijo). Predvsem najstniki pogosto zdravil ne jemljejo redno (slaba komplianca).

Kvaliteto življenja lahko ocenjujemo z vprašalniki, najbolj uporabljen je t.i. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), obstaja tudi pediatrična različica (PRQLQ)<sup>29</sup>.

## Preventiva

Kot pri drugih alergijskih bolezni imajo pri nastanku AR pomembno vlogo tako genetski dejavniki, kot tudi dejavniki iz okolja. Prisotnost alergijskih bolezni pri starših oz. sorojencih je močan dejavnik tveganja za pojav AR pri otroku.

Nekatere raziskave so uspele prikazati povezano med določenimi dejavniki tveganja **med nosečnostjo** (okužbe, nekatera zdravila, stres) in kasnejšim razvojem alergijske bolezni dihal pri otroku<sup>31</sup>. Drugi so kot dejavnika tveganja prepoznali tudi način poroda (carski rez) in uporabo antibiotikov v neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju (zaradi vpliva na sestavo normalne črevesne flore)<sup>31</sup>.

Za nosečnice in doječe mame ne priporočamo izogibanje potencialno alergeni hrani<sup>32</sup>. Dokazi v prid jemanju **vitamina D** med nosečnostjo za preprečevanje alergijskih bolezni dihal zaenkrat niso dovolj prepričljivi<sup>33</sup>, podobno velja za jemanje **probiotikov**<sup>34</sup>.

Tudi prepričljivih dokazov, da **dojenje** zmanjša verjetnost kasnejšega razvoja AR oz. drugih alergijskih bolezni (alergi na hrano, atopijski dermatitis, astma) ni<sup>35</sup>. Za vse dojenčke (ne glede na atopijsko nagnjenost) svetujemo izključno dojenje prvih 4-6 mesecev življenja in uvajanje goste hrane (vključno s potencialnimi alergeni) od 4 meseca starosti naprej<sup>32</sup>. Tudi dokazi glede preventivne vloge hranjenja s **hidroliziranimi mlečnimi formulami** so šibki<sup>32</sup>.

Nekatere novejše študije prepričljivo kažejo na smiselnost **zgodnjega uvajanja potencialno alergene hrane** (arašidi, jajce) zgodaj v življenju (po 4 mesecu) za preprečevanje alergije na hrano<sup>3637</sup>. Dokazov, da bi to vplivalo tudi na kasnejši pojav alergijskih bolezni dihal ni.

**Kajenje** (med nosečnostjo, aktivno in pasivno kajenje) je rizični dejavnik za pojav alergijskih bolezni dihal (astme in AR) pri otrocih in mladostnikih<sup>38</sup>. Nosečnicam, otrokom in mladostnikom svetujemo popolno izogibanje cigaretнемu dimu<sup>1</sup>.

Nekatere raziskave so prepričljivo pokazale, da življenje na kmetiji v zgodnjem otroštvu predstavlja varovalen dejavnik pred alergijskimi boleznimi, kar so pripisovali stiku z živalmi oz. mikroorganizmi (t.i. »**higienska hipoteza**«).

Raziskave, ki so proučevale vlogo **izogibanja pršici hišnega prahu** za primarno preventivo alergijskih bolezni dihal imajo različne zaključke. Večim raziskavam ni uspelo dokazati uspeha z izvajanjem ukrepov proti pršici<sup>3940</sup>. ARIA smernice kljub temu za rizične dojenčke in majhne otroke (pozitivna družinska anamneza – alergije pri starših oz. sorojencih) svetujejo preventivne ukrepe za zmanjšanje izpostavitvi pršicam hišnega prahu (prevleke za posteljnino, pogosto sesanje, pranje posteljnine, plišastih igrač pri temperaturi nad 55°C, odstranitev tepihov...) <sup>1</sup>.

Tudi rezultati raziskav, ki so proučevale vlogo **izpostavitve alergenom dlakavih živali** ne govorijo v prid izogibanju. Meta-analiza 32 študij je celo prikazala nižjo prevalenco AR med osebami, ki imajo doma dlakave živali in nižjo prevalenco astme med osebami, ki imajo stike z mačkami<sup>41</sup>. ARIA smernice ne svetujejo preventivno izogibanje domačim živalim<sup>1</sup>.

**Alergijski pohod** se ponavadi začne z atopijskim dermatitisom (AD) in se kasneje nadaljuje z alergijskimi boleznimi dihal (AR, astma). Meta-analize kažejo, da je zgodnja senzibilizacija na hrano povezana s povečanim tveganjem za kasnejši razvoj piskanja in astme (OR 2,9), ekcema (OR 2,7) in alergijskega rinitisa (OR 3,1) med 4 in 8 leti starosti<sup>42</sup>. Otroci z AD, zgodnjo senzibilizacijo in pozitivno družinsko anamnezo imajo bistveno povišano verjetnost za kasnejši razvoj alergijske bolezni dihal<sup>43</sup>. Glavna značilnost AD je motena bariera kože in s tem olajšan prehod alergenov (tako prehrambnih kot inhalacijskih) iz okolice preko kože. Več študij je pokazalo, da je redno mazanje z **negovalnimi kremami** od prvih mesecev življenja dalje povezano z razpolovljeno verjetnostjo za razvoj AD<sup>44</sup>. Nekatere trenutno potekajoče raziskave testirajo hipotezo, da izboljšanje integritete kožne bariere z zgodnjim preventivnim mazanjem z negovalnimi mazili pri dojenčkih zmanjša ne le pojavnost AD, ampak tudi razvoj senzibilizacije na alergene in morda tudi kasnejši pojav alergijskih bolezni dihal<sup>4445</sup>.

## LITERATURA

1. Broek, J. L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2010). doi:10.1016/j.jaci.2010.06.047
2. Aït-Khaled, N. et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* (2009). doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x
3. Fröhlich, M. et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clinical and Translational Allergy* (2017). doi:10.1186/s13601-017-0176-5
4. Passalacqua, G., Ciprandi, G. & Canonica, G. W. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology* (2001). doi:10.1097/00130832-200102000-00003
5. Rochat, M. K. et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2010). doi:10.1016/j.jaci.2010.09.008
6. Kurukulaaratchy, R. J. et al. Characterisation of asthma that develops during adolescence; Findings from the Isle of Wight Birth Cohort. *Respir. Med.* (2012). doi:10.1016/j.rmed.2011.12.006
7. Kim, S. W., Han, D. H., Lee, S. J., Lee, C. H. & Rhee, C. S. Bronchial hyperresponsiveness in pediatric rhinitis patients: The difference between allergic and nonallergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy* (2013). doi:10.2500/ajra.2013.27.3877
8. De Groot, E. P., Nijkamp, A., Duiverman, E. J. & Brand, P. L. P. Allergic rhinitis is associated

- with poor asthma control in children with asthma. *Thorax* (2012). doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201168
9. Brozek, J. L. *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2017). doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050
  10. Bousquet, J. *et al.* Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? the MeDALL hypothesis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* (2015). doi:10.1111/all.12637
  11. Evcimik, M. F., Dogru, M., Cirik, A. A. & Nepesov, M. I. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* (2015). doi:10.1016/j.ijporl.2015.02.017
  12. Hurst, D. S. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* (2008). doi:10.1016/j.ijporl.2008.04.013
  13. Alexander N Greiner, Peter W Hellings, Giuseppina Rotiroti, G. K. S. & Lancet. Allergic rhinitis Alexander. *Lancet* 2011 (2011). doi:10.1016/S0140-6736(11)60130-X
  14. Gabet, S. *et al.* Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants. *Pediatr. Allergy Immunol.* (2016). doi:10.1111/pai.12622
  15. Horak, F. *et al.* Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study - 24 Months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. *Clin. Exp. Allergy* (2004). doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02024.x
  16. Nurmatov, U., Van Schayck, C. P., Hurwitz, B. & Sheikh, A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: An updated Cochrane systematic review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2012). doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02752.x
  17. Steina Björnsdottir, U., Jakobinudottir, S., Runarsdottir, V. & Juliusson, S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* (2010). doi:10.1016/s1081-1206(10)62176-x
  18. Gutiérrez-Cardona, N. *et al.* The acceptability and tolerability of nasal douching in children with allergic rhinitis: A systematic review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* (2017). doi:10.1016/j.ijporl.2017.04.040
  19. Weiner, J. M., Abramson, M. J. & Puy, R. M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* (2011). doi:10.1136/bmj.317.7173.1624
  20. Roberts, G. *et al.* Paediatric rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* (2013). doi:10.1111/all.12235
  21. Calderon, M. A. *et al.* Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement. *Pediatric Allergy and Immunology* (2012). doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01313.x
  22. Valovirta, E. *et al.* Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2018). doi:10.1016/j.jaci.2017.06.014
  23. Porcaro, F., Corsello, G. & Pajno, G. B. SLIT's Prevention of the Allergic March. *Current Allergy and Asthma Reports* (2018). doi:10.1007/s11882-018-0785-7
  24. Jacobsen, L. *et al.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-Year follow-up on the PAT study. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* (2007). doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x
  25. Novembre, E. *et al.* Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2004).

- doi:10.1016/j.jaci.2004.07.012
26. Kristiansen, M. *et al.* Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* (2017). doi:10.1111/pai.12661
  27. Roberts, G. *et al.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* (2018). doi:10.1111/all.13317
  28. Di Bona, D. *et al.* Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2017). doi:10.1111/all.13104
  29. Juniper, E. F., Howland, W. C., Roberts, N. B., Thompson, A. K. & King, D. R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (1998). doi:10.1016/S0091-6749(98)70380-X
  30. Lu, Y. *et al.* Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: A meta-analysis and meta-regression. *Pediatr. Allergy Immunol.* (2012). doi:10.1111/pai.12000
  31. Hofmaier, S. Allergic airway diseases in childhood: An update. *Pediatric Allergy and Immunology* (2014). doi:10.1111/pai.12322
  32. Muraro, A. *et al.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* (2014). doi:10.1111/all.12398
  33. Wei, Z., Zhang, J. & Yu, X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* (2016). doi:10.1111/pai.12593
  34. Wikstén, J., Toppila-Salmi, S. & Mäkelä, M. Primary Prevention of Airway Allergy. *Curr. Treat. Options Allergy* (2018). doi:10.1007/s40521-018-0190-4
  35. Lodge, C. *et al.* Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* (2015). doi:10.1111/apa.13132
  36. George Du Toit, M.B., B.Ch., Graham Roberts, D.M., Peter H. Sayre, M.D., Ph.D., Henry T. Bahnsen, M. P. H., Suzana Radulovic, M.D., Alexandra F. Santos, M.D., Helen A. Brough, M.B., B.S., Deborah Phippard, P. D., Monica Basting, M.A., Mary Feeney, M.Sc., R.D., Victor Turcanu, M.D., Ph.D., Michelle L. Sever, M.S.P.H., P. D. & Margarita Gomez Lorenzo, M.D., Marshall Plaut, M.D., and Gideon Lack, M.B., B. C. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy - NEJMoa1414850. *New England Journal of Medicine* (2015).
  37. Natsume, O. *et al.* Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (2017). doi:10.1016/S0140-6736(16)31418-0
  38. Saulyte, J., Regueira, C., Montes-Martínez, A., Khudyakov, P. & Takkouche, B. Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* (2014). doi:10.1371/journal.pmed.1001611
  39. Woodcock, A., Simpson, B. M., Custovic, A., Lowe, L. & Murray, C. S. The National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study. *Pediatr. Allergy Immunol.* (2003). doi:10.1034/j.1399-3038.13.s.15.3.x
  40. Marks, G. B. *et al.* Prevention of asthma during the first 5 years of life: A randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2006). doi:10.1016/j.jaci.2006.04.004
  41. Chen, C. M., Tischer, C., Schnappinger, M. & Heinrich, J. The role of cats and dogs in asthma and allergy - a systematic review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* (2010). doi:10.1016/j.ijheh.2009.12.003
  42. Alduraywish, S. A. *et al.* The march from early life food sensitization to allergic disease: A systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy: European Journal of*

- Allergy and Clinical Immunology* (2016). doi:10.1111/all.12784
- 43. Lau, S., Matricardi, P. M., Wahn, U., Lee, Y. A. & Keil, T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* (2019). doi:10.1016/j.anai.2018.05.012
  - 44. Lowe, A. J., Leung, D. Y. M., Tang, M. L. K., Su, J. C. & Allen, K. J. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* (2018). doi:10.1016/j.anai.2017.11.023
  - 45. Czarnowicki, T., Krueger, J. G. & Guttman-Yassky, E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2017). doi:10.1016/j.jaci.2017.04.004

# **FARMAKOTERAPIJA ALERGIJSKEGA RINITISA**

Maja Jošt

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## **UVOD**

Alergijski rinitis (AR) je vnetna reakcija v nosni sluznici, posredovana z imunoglobulini tipa E, ki jo povzročijo inhalacijski alergeni, kot npr. pršice, plesni, živalski epiteliji ali pelodi (1,2). Prvi ukrepi obvladovanja simptomatike AR so običajno nefarmakološki (izogibanje alergenom), sledijo pa jim zdravljenje AR z zdravili in, v primeru vztrajanja simptomov kljub maksimalni terapiji z zdravili, imunoterapija z inhalacijskimi alergeni (1,3). Izbira zdravil za zdravljenje alergijskega rinitisa (AR) je odvisna od več dejavnikov, kot so npr. starost, intenziteta in vzorec pojavljanja simptomov, nadzor nad AR, bolnikove želje in cena (4). Simptomi AR so pogosto v povezavi z izpostavljenostjo alergenom (4). V prispevku bomo povzeli priporočila glede zdravljenja AR z zdravili ter se dotknili poudarkov glede načina dajanja in odmerjanja zdravil za AR.

## **ZDRAVILA V TERAPIJI ALERGIJSKEGA RINITISA**

Glede na vzorec pojavljanja simptomov AR le-tega ločimo na t.i. sezonski (intermitentni) AR in celoletni (trajni) AR, pri obeh tipih pa uporabljamo zdravila iz istih farmakoloških skupin (1). Pri preprečevanju in zdravljenju sezonskega in celoletnega alergijskega rinitisa uporabljamo peroralne H<sub>1</sub> – antihistaminike, intranasalne H<sub>1</sub> – antihistaminike, intranasalne kortikosteroide in antagoniste levkotrienskih receptorjev, tako posamezno kot v kombinacijah. Zdravila se razlikujejo glede podatkov o učinkovitosti na posamezne simptome AR (npr. srbenje, otekanje nosne sluznice, izcedek iz nosu, simptomatiko na področju oči) in neželenih učinkov.

Pri zmerni do hudi simptomatiki AR so eno izmed prvih zdravil izbora običajno intranasalni kortikosteroidi. Delujejo protivnetno na nosno sluznico, učinkovito izboljšanje simptomatike pa nudijo tako ob redni uporabi kot krajši časovni uporabi ob nastopu simptomatike. Nastop učinka je od 7 do 12 ur, maksimalni učinek pa se razvije po približno dveh tednih redne uporabe (1). Najpogostejši neželeni učinki so predvsem lokalni (kravitev iz nosu, suha nosna sluznica, perforacija nosnega septuma) in pogosto posledica nepravilne tehnike jemanja. Sistemski učinki so v primerjavi z npr. inhalacijskimi glukokortikoidi, zaradi nižjega odmerka in manjše biološke uporabnosti, bolj redki. Med posameznimi učinkovinami, ki so v uporabi za obvladovanje simptomatike AR, razlike v kliničnem učinku niso ugotovili (1). Na voljo so v obliki kapljic ali nosnega pršila, odmerjajo se enkrat ali dvakrat dnevno, odvisno od posamezne učinkovine. Odmerki so lahko v začetni fazи ob bolj intenzivni simptomatiki višji, v vzdrževalni fazи, če je potrebna, pa običajno nižji.

Druga skupina pogosto uporabljenih zdravil pri obvladovanju simptomatike AR so antihistaminiki, peroralni in intranasalni. Antihistaminiki so učinkoviti pri simptomih, nastalih zaradi sproščanja histamina pri alergijski reakciji, kot npr. kihanje, srbenje in simptomi na področju oči. Pri izcedku iz nosu je njihova učinkovitost zelo različna, pogosto pa so manj učinkoviti tudi pri zmanjšanju kongestije nosne sluznice. Zato jih pri simptomih AR, ki zajemajo tudi kongestijo nosne sluznice običajno kombiniramo z intranasalnimi kortikosteroidi ali zdravili za zmanjšanje kongestije nosne sluznice (dekongestivi). Novejši t.i. anithistaminiki druge generacije, imajo manj neželenih učinkov, ki jih je imela prva generacija (sedacija, mentalna upočasnenost, suha usta, suhe oči, retanca urina, zaprtje), z daljšim trajanjem želenega učinka. Med intranasalnimi in peroralnimi antihistaminiki ni bistvene razlike v učinku na simptome AR, nastop učinka je pri obeh oblikah hiter, od približno 30 minut (intranasalni)

do 2 ur (peroralni). Peroralni antihistaminiki se uporablajo enkrat dnevno, pri intranasalnih antihistaminikih pa je priporočeno jemanje dvakrat dnevno (1).

Dekongestivi se najpogosteje uporablajo intranasalno, v tujini so sicer dostopne tudi peroralne oblike. Povzročajo vazokonstrikcijo, ki zmanjša vnetje in nosno kongestijo. Pri tem so intranasalne farmacevtske oblike bolj učinkovite od peroralnih (1). V Sloveniji so intranasalni dekongestivi dostopni brez recepta, zato so bolj podrobno opisani v drugem prispevku.

Antilevkotrieni zaradi zaviranja vnetnega učinka levkotrienov zmanjšajo kongestijo nosne sluznice. Na voljo so v peroralni obliki, uporablajo pa se predvsem pri bolnikih s sočasno astmo, bodisi samostojno ali v kombinaciji z antihistaminiki ali intranasalnimi kortikosteroidi (1).

Na slovenskem tržišču so med zdravili na recept na voljo zdravila iz vseh skupin, z izjemo peroralnih dekongestivov.

## **PRIPOROČILA GLEDE UPORABE ZDRAVIL PRI ZDRAVLJENJU AR**

Zadnje smernice ARIA (ang. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), posodobljene v letu 2016, podajajo tako posodobljena kot tudi povsem nova priporočila glede zdravljenja AR z zdravili. Smernice ARIA izpostavljajo, da je zanesljivost dokazov za posamezna priporočila sicer zelo šibka, šibka ali največ zmerna, zato so priporočila tudi pogojna in jih treba prilagoditi posameznemu bolniku, njegovim simptomom (trajanje, vzorec, intenzivnost, lokacija), željam ter tudi lokalni dostopnosti zdravil in cenovnemu vidiku (3).

ARIA smernice tako priporočajo (3):

### **Pri bolnikih s sezonskim AR uporabo:**

- intranasalnih kortikosteroidov samostojno ali v kombinaciji s peroralnimi antihistaminiki ali v kombinaciji z intranasalnimi antihistaminiki
- intranasalnih kortikosteroidov PRED uporabo intranasalnih antihistaminikov samostojno
- intranasalnih kortikosteroidov v kombinaciji s intranasalnimi antihistaminiki PRED intranasalnimi antihistaminiki samostojno
- antagonistov levkotrienskih receptorjev ali peroralnih antihistaminikov
- intranasalnih ali peroralnih antihistaminikov

### **Pri bolnikih s celoletnim AR uporabo:**

- intranasalnih kortikosteroidov PRED uporabo intranasalnih kortikosteroidov v kombinaciji s peroralnimi antihistaminiki
- intranasalnih kortikosteroidov samostojno ali v kombinaciji z intranasalnimi antihistaminiki
- peroralnih antihistaminikov PRED uporabo antagonistov levkotrienskih receptorjev
- intranasalnih kortikosteroidov PRED uporabo inhalacijskih antihistaminikov samostojno

Nagradnja priporočil ARIA so algoritmi za klinične odločitve pri mladostnikih in odraslih z AR, predstavljena v dokumentu MACVIA-CDSS (ang. Contre les Maladies Chroniques pour un Véillissement Actif en Langeudoc-Roussillon Clinical Decision support system) (4). V dokumentu se opredeljujejo predvsem do intenziviranja ali zmanjšanja intenzivnosti zdravljenja glede na simptome AR, ki jih je treba slediti z ocenami po vizualni analogni lestvici (VAL). Priporočila so predstavljeni tudi v slovenskem prispevku Tanje Soklič Košak in jih z povzemamo v Sliki 1 (5).

Priporočila ARIA in MACVIA se ne opredeljujejo natančno glede časovnega vidika preventivne uvedbe zdravil pri sezonskem alergijskem rinitisu pred nastopom same simptomatike, npr. ob napovedi intenziviranja cvetenja peloda, ki pri posameznem bolniku znano povzroča intenziviranje simptomatike AR. Svetujejo pa glede trajanja zdravljenja pri sezonskem AR, ki naj bi trajalo še približno dva tedna po zaključku sezone cvetenja (v primeru AR v povezavi s pelodi) ali po zaključku izpostavljenosti določenemu alergenu (4). V nekaterih drugih virih pa najdemo priporočila tudi glede uporabe intranasalnih kortikosteroidov približno dva tedna pred pričakovanim nastopom intenziviranja obremenitve s pelodi glede na napoved cvetenja (6).

## VIDIK BOLNIKA

Bolnikovo zadovoljstvo z zdravljenjem AR ni vedno v enostavni povezavi z oceno simptomov (4). Kljub številnim možnostim glede izbire zdravil pri zdravljenju z zdravili, raziskave kažejo, da bolniki pogosto z zdravljenjem niso zadovoljni in si želijo spremembo terapije. Nasprotno pa so tudi nekateri bolniki z zdravljenjem zadovoljni, kljub slabemu nadzoru nad simptomi. Priporočila svetujejo, da je treba upoštevati bolnikovo željo glede načina jemanja (intranasalno, peroralno), kot tudi glede pogostosti jemanja in neželenih učinkov (4).

Bolnike je treba glede pravilnosti jemanja, zlasti pripravkov z lokalno aplikacijo, dobro poučiti, zlasti, ker so neučinkovitost terapije in tudi nekateri lokalni neželeni učinki povezani z načinom aplikacije (1). Pred uporabo je treba pršilo pretresti, glavo skloniti (pogled na stopala), desno roko se uporabi za levo nosnico, nastavek vstavimo na začetek nosnice tako, da je usmerjen na zunanjo stran leve nosnice. Aktiviramo pršilo enkrat ali dvakrat (v dveh različnih smereh). Nato zamenjamo roki in z levo roko pršimo v zunanjo stran desne nosnice. Ob tem je pomembno normalno mirno dihanje (7). Kapljice so glede pravilne uporabe nekoliko bolj zahtevne. Slikovni prikaz pravilnega jemanja prilagamo v Sliki 2, povzeto po navodilih proizvajalca. Zdravila za zdravljenje AR v obliki nosnih pršil so v uporabi pogosteje od kapljic. Dostopna so tudi brez recepta, namenjena samozdravljenju bolnikov, kar je podrobneje opisano v drugem prispevku.

kleče na tleh naj se skloni naprej in vrh glave položi na tla;



ali

sede ali stoje naj se skloni naprej, dokler ni njegova glava v višini kolena.



Če sta ta dva položaja za bolnika pretežka,

naj se uleže na posteljo na hrbet, tako da mu glava visi čez rob postelje.



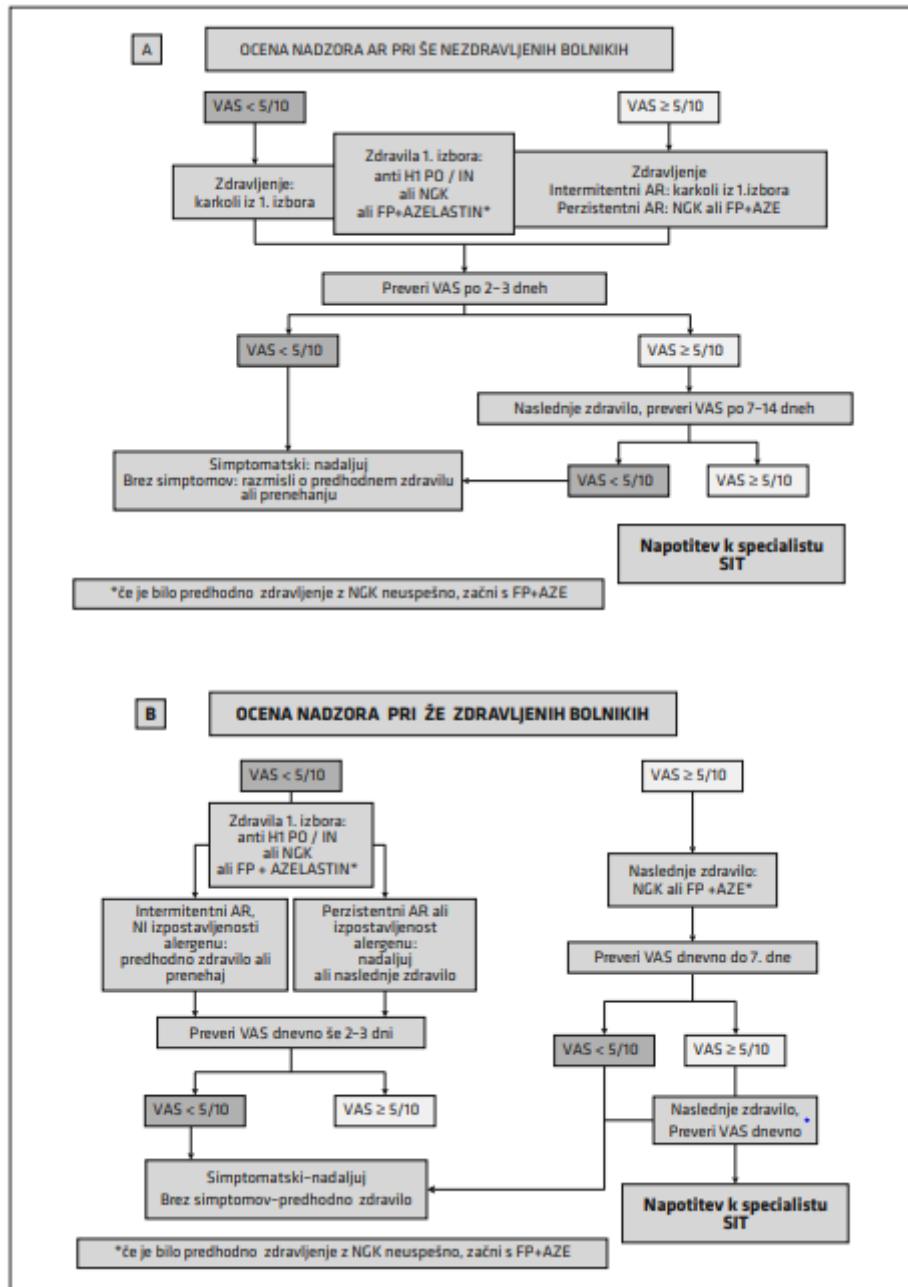
Slika 2: Prikaz pravilnega jemanja kapljic. Povzeto po navodilih proizvajalca (VIR: SMPC Flixonase 400 mikrogramov/ 0,4 ml)

## ZAKLJUČEK

Čeprav vsa priporočila v ospredje postavlja prilagoditev zdravljenja z zdravili pri AR posameznemu bolniki, njegovi simptomatični in željam, pa je treba bolnikove simptome za dobro vodene odločitve tudi čim bolj kvantitativno ocenili (VAL), da lahko zdravljenje prilagajamo po priporočenih algoritmih. Preden se odločimo za zamenjavo zdravila, je treba pomisliti tudi na morebitno napačno tehniko jemanja in neredno jemanje zdravil.

## LITERATURA

1. May JR, Dolen WK. Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist. Clinical Therapeutics. 2017.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008 Apr;63 Suppl 8:8–160.
3. Brožek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;
4. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2016;
5. Tanja Soklič Košak. Alergijski rinitis in posodobljene smernice. Med Razgl. 2018;57(2):113–7.
6. Chaplin S, Scadding G. Nasal steroids: concise guide to properties and recommended use. Prescriber. 2010;
7. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). Clin Exp Allergy. 2017;47(7):856–89.



Slika 1: Stopenjski algoritem za še nezdravljeni bolnike (najstnike in odrasle) z alergijskim rinitisom, ki se opira na bolnikovo oceno simptomov na vizualni analogni lestvici od nič do deset. V primeru očesnih simptomov dodamo še intraokularni antihistaminik (A). Stopenjski algoritem za že zdravljeni bolnike (najstnike in odrasle) z alergijskim rinitisom, ki se opira na bolnikovo oceno simptomov na vizualni analogni lestvici od nič do deset. V primeru očesnih simptomov dodamo še intraokularni antihistaminik (B)(6). AR – alergijskirinitis, VAS – vizualna analogna lestvica (angl. visual analgou scale), antiH1 – antagonist histaminskega receptorja H1, PO – peroralno, IN – intranasalno, NGK – nosni glukokortikoid, LTRA – antagonistreceptorja za levkotrien (angl. leukotriene receptor antagonist), FP – flutikazonpropionat, AZE – azelastin, SIT – specifična imunoterapija. Povzeto z dovoljenjem avtorice po T. Soklič Košak: Alergijski rhinitis in posodobljene smernice, Med. Razgledi 2018 (57), Suppl 2: 113-117.

# **IMUNOTERAPIJA Z ALERGENI PRI ALERGIJSKEM RINITISU – PREDLOG NACIONALNIH PRIPOROČIL ZA SLOVENIJO**

Mihaela Zidarn<sup>1,2</sup>, Mariana Paula Rezelj<sup>1</sup>, Tina Morgan<sup>1</sup>, Peter Kopač<sup>1</sup>, Nika Lalek<sup>1</sup>, Mitja Košnik<sup>1,2</sup>

1 Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

2 Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Imunoterapija z alergeni (AIT) je indicirana pri bolnikih s simptomi, ki so značilni za alergijski rinitis/rinokonjuktivitis (AR) in dokazano specifično IgE senzibilizacijo za enega ali več klinično relevantnih alergenov in sicer pri tistih bolnikih, ki imajo zmerne do težke simptome kljub izogibanju alergenu in redni ter primerni farmakoterapiji.(1) Uporabljati je treba standardizirane alergenske pripravke pri katerih je bila učinkovitost dokazana z kliničnimi študijami.(1) AIT je učinkovita s pelodom, pršico in živalskimi alergeni. Nimajo pa vsi alergenski pripravki zadostnih dokazov o učinkovitosti v klinični praksi.(2) Vsak alergenski pripravek za imunoterapijo z alergeni je potrebno oceniti glede dokazov o učinkovitosti preden začnemo zdravljenje s tem alergenskim pripravkom.

V Sloveniji so dostopni alergenski pripravki z dokazano klinično učinkovitostjo za pelod breze in sorodnih dreves ter za pelod trav. Zaenkrat na Slovenskem tržišču ni na voljo alergenskega pripravka z alergenom pršice z zadostnimi dokazi o klinični učinkovitosti.(3) Pri ostalih redkejših alergenih je potrebno individualno preveriti možnost uporabe proizvoda z dokazano klinično učinkovitostjo.

Značilni simptomi alergijskega rinitisa so nosni srbež, kihanje, nosni izcedek in obojestransko mašenje nosu. Značilna je tudi prisotnost očesnih simptomov (ščemenje, srbenje, solzenje), predvsem pri bolnikih alergičnih za alergene zunanjega okolja.

Klinično relevantnost pri sezonskih alergenih ocenimo glede na skladnost senzibilizacije in sezone pojavljanja težav. Pelod breze in dreves, ki so navzkrižno reaktivna z brezo (leska, jelša, bukev, kostanj, hrast) je v zraku prisoten od konca zime do konca aprila. Pelod trav ima vrhunc sezone maja in junija. Pri izbiri alergena je lahko v pomoč diagnostika z rekombinantnimi alergeni in provokacijski test v tarčnem organu (nos, oči). Zaenkrat ni nedvomnih dokazov, da je imunterapija bolj učinkovita, če alergen izberemo s pomočjo teh metod.

Najbolj učinkovito zdravilo za zdravljenje AR so lokalni nosni glukokortikoidi.(4)(5) Za optimalno učinkovitost je potrebna redna uporaba, za dosega maksimalnega učinka je potrebno vsaj 2 tedensko zdravljenje.(4) Pravilna tehnika uporabe je ključna za dosega terapevtskega učinka in zmanjšanje stranskih učinkov lokalne terapije.(6) Pogosto bolniki ne želijo uporabljati lokalne nosne glukokortikoide v obliki pršil.(7) Nekateri bolniki imajo stranske učinke pri uporabi lokalne terapije, predvsem epistakse,(4) Izobraževanje o prednostih lokalne terapije in pravilnem načinu uporabe lahko poveča adherenco in s tem učinkovitost zdravljenja.(4) Peroralni antihistaminiki so učinkoviti za lajšanje večine simptomov rinitisa, ne vplivajo pa pomembno na zamašenost nosu.(4) Imunoterapija z alergenom je indicirana, če je bolnik vsaj eno sezono (pri celoletnem rinitisu pa vsaj 2 meseca) redno in pravilno uporabljal farmakoterapijo za zdravljenje rinitisa in ima ob tem še vedno simptome, ki motijo običajne dnevne aktivnosti in/ali spanje.

O imunoterapiji se lahko razmisli tudi pri manj resnih simptomih, recimo pri bolnikih z dolgo sezono, ki potrebujejo velike odmerke zdravil za obvladovanje simptomov. Učinek imunterapije traja vsaj še nekaj let po končani imunoterapiji. Dolgoročna učinkovitost je bila potrjena za SCIT in SLIT z alergenom trav. O uvedbi imunoterapije se lahko razmisli, če želimo doseči dolgoročne ugodne učinke imunoterapije in potencial za preprečevanje astme pri imunoterapiji s pelodom trav.

Ključne kontraindikacije za imunoterapijo z alergeni so težka in neurejena astma, sistemske avtoimunske bolezni, aktivne maligne bolezni. Previdno je potrebno pretehtati koristi in tveganje pri terapiji z betablokatorji, težkih kardiovaskularnih boleznih, drugih avtoimunskih motnjah, težkih psihiatričnih boleznih, slabi adherenci in imunodeficiencah.

AIT lahko izvajamo v subkutani (SCIT) ali sublingvalni (SLIT) obliki.

SCIT za sezonske alergene se lahko izvaja samo pred sezono ali pa kontinuirano. V edini raziskavi, ki je neposredno primerjala oba načina so pokazali, da je kontinuirana terapija lahko bolj učinkovita.(8)

Priporoča se uporaba homolognih mešanic alergenov, kot je pelod več vrst trav ali pelod sorodnih dreves, ne pa mešanic nehomolognih alergenov. Pri polizenzibiliziranih bolnikih se priporoča uporaba enega alergena za imunoterapijo, če je možno opredeliti kateri alergen je ključen za nastanek simptomov. Uporabi se lahko tudi dva klinično najbolj pomembna nehomologna alergenska pripravka oz. dve različni homologni mešanici v razmaku 30 do 60 minut.

SLIT je priporočljiv za sezonski AR, priporoča se začetek najmanj 2 meseca (idealno 4 mesece) pred začetkom sezone. SLIT s sezonskimi alergeni torej traja od 4 – 6 mesecev. Dolgoročni učinek je dokazan za SLIT s pelodom trav. Za celoletni rinitis so priporočljive SLIT tablete z alergenom pršice, ki na slovenskem tržišču niso na voljo.

Pri bolnikih, ki imajo hkrati z AR tudi astmo se pričakuje, da bo AIT zmanjšala simptome astme. Neurejena ali težka astma je absolutna kontraindikacija za AIT.

Starejši od 65 let niso bili vključeni v večino študij AIT. Dve študiji pa sta potrdili učinkovitost tudi pri starejših.(1) Priporoča se, da še bolj skrbno preverimo diferencialno diagnozo rinitisa in druge bolezni, ki so absolutne in relativne kontraindikacije za AIT. Pri sicer zdravih osebah je AIT lahko priporočljiva tudi v tej starostni skupini.

V nosečnosti bi potencialno lahko ogrožale nosečnico in plod sistemske preobčutljivostne reakcije, ki so možne med izvajanjem AIT. AIT ne začnemo med nosečnostjo, lahko pa jo nadaljujemo med nosečnostjo in dojenjem, če AIT poteka brez zapletov.

Za uspeh AIT je ključna adherenca. Ugotovili so, da kontrole vsake tri mesece povečajo adherenco v primerjavi s kontrolami enkrat letno. Bolnike na SLIT kontroliramo pred začetkom sezone za predpis farmakoterapije. Bolniki, ki prejemajo SCIT so med izvajanjem terapije pod stalno kontrolo alergologa. Tudi po uvedbi AIT je v prvem letu potrebno nadaljevanje farmakoterapije. Kontrola je potrebna po koncu sezone cvetenja vzročnega alergena oz. po 1 letu pri celoletnih alergenih. Takrat ocenimo učinkovitost imunoterapije in se odločimo o nadaljevanju AIT.

Učinek AIT pričakujemo že v prvi sezoni ali po enem letu pri celoletnem rinitisu. Glede na to, da placebo v raziskavah zmanjša simptome za 20-30 %(9), upoštevamo, da je imunoterapija učinkovita, če dosežemo izboljšanje za več kot 30 % glede na izhodišče. Optimalen način ocene učinka imunoterapije še vedno ni opredeljen.(10) V klinični praksi je možna uporaba VAS lestvice za tipične simptome AR in beleženje porabe zdravil. Priloga 1 Če učinka ne potrdimo, je AIT smiseln prekiniti. Če AIT dokazano koristi, naj praviloma traja 3 leta oz. 3 sezone.

Če je AIT učinkovita, farmakoterapijo postopno zmanjšujemo.

Sistemski stranski učinki SCIT se pojavijo pri 0,1 % vseh injekcij. V preteklosti so bili zabeleženi tudi smrtni primeri. Več kot 80 % reakcije se zgodi v prvih 30 minutah po injekciji. Hujše sistemske reakcije več kot 30 minut po injekciji so izjema. Zaradi tega je potrebno opazovanje vsaj 30 minut po vsaki aplikaciji SLIT. V času prebolevanja akutne okužbe SCIT ni priporočljiva, ker se poveča verjetnost

stranskih učinkov. V primeru zapletov je potrebno prilagoditi odmerek ali terapijo prekiniti. Lokalne reakcije so pogoste. Pri večji lokalni reakciji (oteklina premera >10 cm) se priporoča profilaksa z antihistaminiki. V primeru pojava granulomov pri SCIT, ki vsebuje aluminij, se priporoča prehod na AIT brez dodatka aluminija.

Sistemske reakcije so pri pravilnem izvajanju SLIT redke, težje sistemske reakcije pa so izjema. Bolnik mora biti na opazovanju 30 minut po prejemu prvega odmerka. V primeru zapletov je potrebno prilagoditi odmerek ali terapijo prekiniti. Lokalne reakcije po SLIT so pogoste, predvsem v začetku zdravljenja. SLIT je potrebno začasno za teden dni prekiniti v primeru rane v ustih ali pri okužbi zgornjih dihal pri bolnikih z astmo.

Osebje, ki izvaja AIT mora biti usposobljeno in imeti ustrezno opremo za reševanje sistemskih preobčutljivostnih reakcij.

## LITERATURA

1. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(4):765–98.
2. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(11):1597–631.
3. Pfaar, O; Bachert, C; Buflé, A; Buhl , R; Ebner, C; Eng, P; Friedrichs, F; Fuchs, T; Hamelmann, E; Hartwig-Bade, D; Hering, T; Huttegger, I; Jung K. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association. *Allergo J Int.* 2014;23(8):282–319.
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 \*. *Allergy.* 2008;63:8–160.
5. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines — 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;1–9.
6. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy.* 2017;47(7):856–89.
7. Katelaris CH, Sacks R, Theron PN. Allergic rhinoconjunctivitis in the Australian population: Burden of disease and attitudes to intranasal corticosteroid treatment. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(6):506–9.
8. Tworek D, Bochenska-Marciniak M, Kuprys-Lipinska I, Kupczyk M, Kuna P. Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(4):304–8.
9. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):444–51.
10. Calderón MA, Casale TB, Demoly P. Validation of Patient-Reported Outcomes for Clinical Trials in Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Elsevier Inc; 2019;

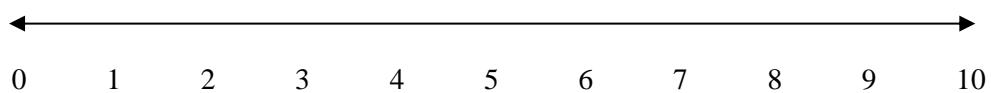
## Priloga 1

### Vprašalnik za oceno teže alergijskega rinitisa in pridružene astme

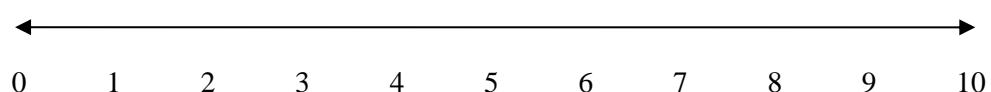
Naslednji vprašalnik nam pomaga ugotoviti težo vaše bolezni – alergijskega rinitisa.

Prosimo vas, da pri vsakem vprašanju ocenite na lestvici od 0 (popolnoma nemoteče) do 10 (izjemno moteče) kako moteči so bili simptomi vašega alergijskega rinitisa v celotni zadnji sezoni (ali v zadnje pol leta pri celoletnjem rinitisu):

Srbež oči:



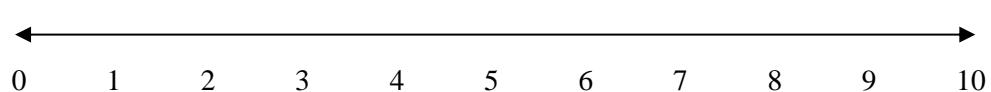
Rdečina oči:



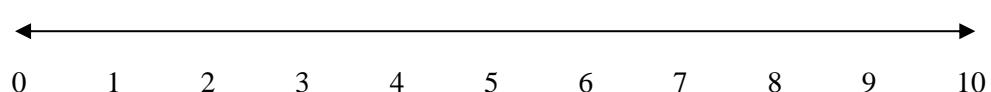
Solzenje oči:



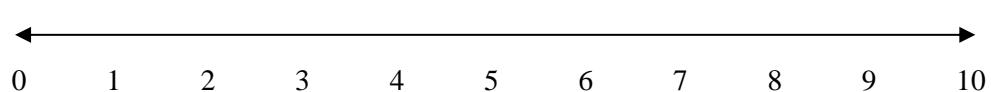
Srbenje nosu:



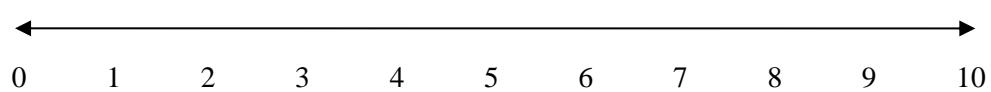
Zamašenost nosu:



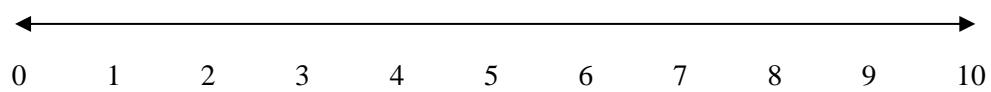
Izcedek iz nosu:



Kašelj



Težko dihanje



Katera zdravila ste v tem času jemali (v času zadnje sezone alergijskega rinitisa ali v zadnje pol leta, če imate celoletni rinitis). Za vsako zdravilo prosim ocenite kako pogosto ste ga vzeli:

Ime zdravila:

---

5 stalno      4 stalno      3 skoraj      2 občasno      1 občasno      maksimalen  
                      vsak dan      pogostoredko      odmerek