



Ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili vapping proizvoda (EVALI)

E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI)

Renata Vrsalović¹✉, Iva Mihatov Štefanović^{1,2}

¹Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

AKUTNA OZLJEDA PLUĆA; E-CIGARETE; VAPING; EVALI; UPALA PLUĆA

Key words

ACUTE LUNG INJURY; E-CIGARETTES; VAPING; EVALI; PNEUMONIA

SAŽETAK. Ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili vapping proizvoda (EVALI, od engl. *e-cigarette or vaping product use-associated lung injury*) akutna je ili subakutna respiratorna bolest koju karakterizira niz kliničko-patoloških nalaza koji oponašaju različite plućne bolesti. Prema kriterijima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, od engl. *Centers for Disease Control and Prevention*), EVALI je klinička dijagnoza koja zahtijeva korištenje e-cigarete tijekom 90 dana prije pojave početnih simptoma, plućne infiltrate na rendgenskoj snimci ili CT-u prsnog koša i odsutnost bilo koje druge moguće etiologije, poput infekcije. U ovom članku raspravljamo o elektroničkim sustavima za dostavu nikotina, kao i o etiologiji, kliničkoj slici, dijagnostici, liječenju i komplikacijama EVALI-ja.

SUMMARY. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI), is an acute or subacute respiratory illness characterized by a spectrum of clinicopathologic findings mimicking various pulmonary diseases. According to the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) criteria, EVALI is a clinical diagnosis that requires the use of an e-cigarette in the 90 days preceding the appearance of initial symptoms; pulmonary infiltrates on a plain chest radiograph or chest CT, and the absence of any other possible etiology, such as infection. In this article, we discuss electronic nicotine delivery systems as well as the etiology, clinical presentation, evaluation, treatment, and complications of EVALI.

„Vaping“ je proces udisanja aerosola koji nastaje zagrijavanjem tekućine ili voska koji sadrži različite tvari, kao što su nikotin, kanabinoidi (npr. tetrahidrokanabinol, kanabidiol), arome i aditivi (npr. glicerol, propilen glikol).¹ Dostupno je nekoliko uređaja za stvaranje ovakvog aerosola, uključujući elektroničke cigarete na baterije (koje se nazivaju i e-cigarete), vape olovke ili vape modove.² Ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili vapping proizvoda (EVALI, od engl. *e-cigarette or vaping product use-associated lung injury*), prvi put opisana 2019. godine, akutna je ili subakutna respiratorna bolest koja može biti teška i po život opasna.^{3,4,5}

Elektroničke cigarete (e-cigarete)

Elektroničke ili e-cigarete najčešći su proizvod iz grupe sustava elektroničke dostave nikotina (engl. *electronic nicotine delivery systems*, ENDS). Inicijalno su dizajnirane kao sredstvo za odvikavanje od pušenja. One omogućuju udisanje nikotina u pari umjesto u dimu, uz znatno manje štetnih tvari koje su posljedica izgaranja duhana, papira, ljepila i ostalih dodataka koji se nalaze u klasičnim cigaretama. Dok ih jedni smatraju pomagalom u odvikavanju od pušenja, drugi ih vide kao proizvode koji bi mogli predstavljati prijetnju i potkopati napore u borbi protiv pušenja.

Moderne e-cigarete izumljene su 2003. godine, a na međunarodno tržište ušle su 2007.; različitog su oblika i dizajna, a do sada postoje četiri generacije e-cigareta.⁶ Dok neke podsjećaju na konvencionalne cigarete, cigare ili lule, druge su u obliku kemijske olovke, USB *stickova* i slično. ENDS se sastoji od četiri osnovne komponente: spremnika (uložak ili kapsula) za držanje e-tekućine, izvora energije (najčešće litijska punjiva baterija), grijaćeg elementa (raspršivača) i nastavka za usta. Glavni sastojci otopine e-cigareta jesu: nikotin, propilen glikol s glicerolom ili bez glicerola te različita sredstva za poboljšanje okusa. Ugrađena baterija omogućuje zagrijavanje e-tekućine, pri čemu nastaje aerosol nalik dimu, koji se udiše. Razlike u naponu baterije i elektroničkim sklopovima rezultiraju i bitno različitim mogućnostima ovih proizvoda da zagriju otopinu u aerosol, a time i različitim količinama isporučenog nikotina i drugih sastojaka, odnosno stvaranja toksičnih tvari u emisijama.

Kao i kod konvencionalnih cigareta, na količine isporučenog nikotina i drugih sastojaka u aerosolu utje-

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Renata Vrsalović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-6700-8061>,
Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: renata.vrsalovic@kbcsm.hr; rvrsalovic@gmail.com

če i ponašanje samih korisnika – dužina i dubina inhalacije te učestalost njenog ponavljanja. Uz razlike u mogućnostima različitih proizvoda, korisnici mogu i sami jednostavno mijenjati pojedine karakteristike elektroničkih cigareta, poglavito količinu isporučenog nikotina i drugih sastojaka odnosno sadržaja otopine.

Procjenjuje se da je danas na tržištu prisutno više od 500 različitih proizvoda i oko 8.000 različitih aroma, a globalna vrijednost tržišta ovih proizvoda je gotovo 10 milijardi dolara.⁷ Beskonačna je kombinacija kemikalija koje se koriste za stvaranje e-tekućina dostupnih na tržištu. Velik dio aroma koje se upotrebljavaju u tim proizvodima Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) deklarirala je kao sigurne za ingestiju, odnosno probavni sustav, te su svrstani u skupinu GRAS (engl. *generally recognized as safe*) spojeva.⁸ Unatoč tomu što se ova deklaracija ne odnosi na konzumaciju inhalacijom, brojni proizvođači jamče bezopasnost tih proizvoda pozivajući se na oznaku GRAS. O inhalacijskoj toksičnosti e-tekućina i aerosola malo se zna. Sve je više dokaza da konzumacija e-cigareta znatno šteti plućima i dišnome sustavu.⁹

ENDS se smatraju sigurnijom alternativom klasičnom pušenju zbog jednostavnog sastava i nesagorijevanja, no e-tekućine su podvrgnute temperaturama do 350°C, što je dovoljno visoko da izazove kemijske reakcije između različitih sastojaka te rezultira stvaranjem produkata razgradnje. Osim nikotina, udisanjem para ENDS-a udišu se i produkti zagrijavanja propilen glikola i glicerina odnosno aldehidi poput formaldehida, acetaldehida, propanala i akroleina. Formaldehid je klasificiran kao karcinogen, a akrolein može pridonijeti razvoju kardiovaskularnih bolesti.¹⁰

Uređaji za zagrijavanje duhana (HNBT, od engl. *heat-not-burn tobacco*) drugačija su vrsta uređaja za zagrijavanje duhana bez sagorijevanja u svrhu stvaranja pare infuzirane nikotinom. Uređaj zagrijava duhan na znatno nižoj temperaturi nego kod konvencionalne duhanske cigarete.¹¹

Epidemiologija

Epidemija ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili *vaping* proizvoda započela je u ožujku 2019. godine kada se u SAD-u pojavila skupina oboljelih koji su imali ozljede pluća povezane s korištenjem e-cigareta.^{3,12,13,14,15} Do veljače 2020. godine više od 2.800 bolesnika primljeno je u bolnice diljem SAD-a zbog ozljede pluća povezane s korištenjem e-cigareta ili proizvoda za *vaping* (EVALI), s ukupno 68 prijavljenih smrtnih slučajeva. Otprilike 66% oboljelih bili su muškarci, a gotovo 80% bili su mlađi od 35 godina (raspon od 13 do 85 godina).⁵ Oko 22% oboljelih imalo je astmu.³ Između lipnja i rujna 2019. godine zabilježeno je najviše oboljelih. U Europi su prijavljeni spora-

dični slučajevi EVALI-ja kod pojedinaca koji su putovali iz Sjedinjenih Američkih Država u Europu.^{16,17,18} Zbog zabrane raznih proizvoda za *vaping*, broj novih slučajeva u SAD-u značajno je smanjen.

U pedijatrijskoj populaciji najmlađi prijavljeni bolesnik s EVALI-jem bio je u dobi od samo 13 godina.¹⁹

Patogeneza i čimbenici rizika

Patogeneza bolesti još uvijek je slabo shvaćena. Čini se da je EVALI oblik akutne ozljede pluća. Butt i suradnici opisali su široki spektar histopatoloških nalaza nađenih u EVALI-ju, uključujući akutni fibrinozni pneumonitis, difuzno oštećenje alveola ili organiziranu pneumoniju, obično bronhiolocentričnu i praćenu bronhiolitisom.²⁰ EVALI može odražavati spektar bolesti, a ne jedan proces. Pojedinačna izvješća o plućnim bolestima povezanim s e-cigaretama opisala su akutnu eozinofilnu upalu pluća,²¹ difuznu alveolarnu hemoragiju,²² lipoidnu upalu pluća^{23,24,25} i respiratorni bronhiolitis u sklopu intersticijske bolesti pluća, što sugerira da može biti uključeno više mehanizama ozljede. Nisu nađeni dokazi o infektivnoj etiologiji, a istraživanja tekućina za e-cigarete koje su koristili bolesnici s EVALI-jem nisu otkrila bakterijsku kontaminaciju.²⁶

Histološki nalazi vjerojatnije upućuju na kemijski pneumonitis usmjeren na dišne putove zbog jedne ili više udahnutih toksičnih tvari pronađenih u parama.

Ključni čimbenik rizika za EVALI jest uporaba e-cigarete ili sličnih proizvoda.²⁷ Ispitivanjem proizvoda koje su koristili oboljeli bolesnici i uzoraka bronhoalveolarnog lavata (BAL) u većine oboljelih pronađen je tetrahidrokanabinol (THC) i/ili acetat vitamina E.^{3,8,20,26,28,29} Međutim, mogu biti uključeni i drugi aditivi, uključujući nikotin, kanabinoidna (CBD) ulja i druge tvari kao što su kokosovo ulje i limonen.^{26,28} Također je moguće da su odgovorni i drugi nepoznati aditivi te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila eventualna povezanost i mehanizam nastanka ozljede pluća.

- **Tetrahidrokanabinol** – Većina bolesnika s EVALI-jem navodi korištenje proizvoda koji sadrže THC (75 – 80%).^{3,12,29} Jedno istraživanje usporedilo je uzorke BAL-a 51 bolesnika s potvrđenim ili vjerojatnim EVALI-jem s uzorkom BAL-a 99 zdravih osoba; zdravu kontrolnu skupinu činili su asimptomatski bolesnici koji nisu imali EVALI, od kojih 52 nisu pušila niti koristila proizvode za *vaping*, a 47 ih je pušilo cigarete ili e-cigarete. THC (ili njegovi metaboliti) identificirani su u 94% bolesnika s EVALI-jem, a u BAL-u zdravih kontrola THC nije nađen.³⁰

- **Acetat vitamina E** – Acetat vitamina E, sintetski oblik vitamina E, prvobitno je identificiran u uzorcima BAL-a 29 bolesnika s EVALI-jem.³¹ U većem istraživanju 51 bolesnika s EVALI-jem, acetat vitamina E iden-

tificiran je u 48 (94%) bolesnika, dok nije pronađen u BAL-u nijedne zdrave kontrole, od kojih je polovica bila pušača duhana ili korisnika e-cigareta, a polovica nepušača.³⁰ Mehanizam toksičnosti acetata vitamina E nije poznat, ali može biti povezan s nusproduktima pirrolize.³² Acetat vitamina E korišten je kao razrjeđivač u više ilegalnih, jeftinih uložaka s THC-om. Njegova uporaba kao razrjeđivača u ulošcima na bazi THC-a postala je uobičajena 2019., što se poklopilo s izbijanjem EVALI-ja.³³

- **Nikotin** – Otprilike 13 – 58% bolesnika s EVALI-jem navodi da su koristili proizvode koji sadrže nikotin s THC-om ili bez THC-a unutar 90 dana prije pojave simptoma.^{3,12} U istraživanju u kojem je uspoređivan BAL bolesnika s EVALI-jem, nikotin ili njegovi metaboliti otkriveni su u 64% bolesnika u usporedbi s nijednim uzorkom kod zdravih nepušača. Međutim, nikotin je također identificiran u uzorcima BAL-a asimptomatskih osoba koje su pušile duhan ili koristile e-cigarete.

- **Ostalo** – Ostala ulja za koja se smatra da su potencijalno štetni faktori u nastanku EVALI-ja (npr. CBD ili druga biljna ulja, trigliceridi srednjeg lanca, naftni destilati, terpeni) nisu dosljedno pronađena u proizvodima koje bolesnici puše niti u BAL-u bolesnika s EVALI-jem.³⁰

Većina oboljelih je koristila proizvode dobivene iz nelegalnih (s ulice) ili neformalnih (npr. prijatelji i članovi obitelji) izvora.^{6,28} Drugi su bolesnici izvijestili o korištenju komercijalno dostupnih proizvoda e-cigareta (tj. boca, uložaka ili kapsula) uz dodavanje tekućine pripremljene u kućnoj radinosti u prethodno korištene uloške ili kapsule. Dok je većina koristila proizvode u obliku aerosola, neki su kapali tvar na grijaći element (zvano „kapanje“, engl. „*dripping*“), a drugi su koristili visoko koncentrirani nikotin ili THC pripremljen u tvari sličnoj vosku i pušili u luli (zvano „tapkiranje“, engl. „*dabbing*“). Moguće je da proces miješanja i zagrijavanja aktivnih i neaktivnih komponenti može dovesti do stvaranja novih toksičnih supstanci.²⁶

Klinička slika

Bolesnici s ozljedom pluća povezanom s korištenjem e-cigareta ili proizvoda za *vaping* (EVALI) mogu imati širok raspon simptoma, od respiratornih poput kašlja, bolova u prsima, otežanog disanja (kratkoca daha), gastrointestinalnih poput bolova u trbuhu, mučnine, povraćanja, proljeva do općih simptoma kao što su vrućica, zimica ili gubitak težine. Detaljna anamneza ključna je za postavljanje dijagnoze s fokusom na težinu simptoma.^{2,3,15,27,29,34–38} Preporučuje se uzimanje detaljne anamneze koja uključuje i detaljne informacije o vrsti korištenog uređaja za *vaping*, vrsti korištene tvari, učestalosti *vapinga* i gdje su e-cigareta ili proizvodi za *vaping* nabavljeni. Većina bolesnika

navodi korištenje proizvoda iz neformalnih izvora, uključujući prijatelje, obitelj, *online* ili osobne trgovce. Poznavanje korištene tvari je važno jer većina EVALI bolesnika navodi da su koristili proizvode koji sadrže THC.

Prosječna dob bolesnika bila je 21 godina; 78% bili su muškarci, a 68% imalo je barem jedan komorbiditet.

Fizikalni pregled treba se usredotočiti na vitalne znakove, pulsnu oksimetriju i detaljan pregled prsnog koša, uključujući auskultaciju. Fizikalnim pregledom vrućica je bila prisutna u 33%, tahikardija u 63%, a tahipneja u 43% oboljelih.³ Približno 58% bilo je hipoksemično, a u 25% oboljelih saturacija kisikom je bila ≤ 88%.

Česta je progresija do respiratornog zatajenja.

Procijena (evaluacija)

Procijena bolesnika vođena je kliničkom slikom i težinom simptoma. Svi bolesnici s poviješću korištenja proizvoda za *vaping* u zadnjih 90 dana trebali bi napraviti barem rendgensku snimku prsnog koša, čak i ako su simptomi blagi. Osobe koje imaju značajan respiratorni distres i nisku zasićenost kisikom (< 95%) trebaju učiniti kompjutoriziranu tomografiju prsnog koša (CT) ako postoji sumnja na EVALI. Važno je naglasiti da je EVALI dijagnoza isključenja. Stoga je potrebno isključiti druge moguće uzroke oštećenja pluća kao što su virusna upala pluća, izvanbolnička upala pluća i bilo koji kronični upalni proces koji je u tijeku, a koji bi mogao zahvatiti pluća.

Na EVALI treba posumnjati kod bolesnika koji su koristili *vaping* uređaje ili druge proizvode povezane s e-cigaretama i imaju sindrom nalik upali pluća, progresivnu dispneju i/ili pogoršanje hipoksemije.

Specifični koraci u procjeni ovise o težini bolesti, drugim izloženostima (npr. gripa, koronavirusna bolest 2019 [COVID-19], kokcidioidomikoza, putovanja, lijekovi za koje se zna da uzrokuju toksičnost pluća, zanimanja ili druge aktivnosti povezane s hipersenzitivnim pneumonitisom), postojanju osnovne bolesti (npr. zatajenje srca, reumatske bolesti, imunodeficijencije) i prisutnosti zamućenja na radiografskim snimkama.

Laboratorij – laboratorijska obrada treba uključiti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom, ureu i kreatinin, jetrene transaminaze i upalne parametre (npr. brzina sedimentacije eritrocita i C-reaktivni protein). Kod svih oboljelih treba provesti toksikološko testiranje urina, uključujući testiranje na THC. Mikrobiološka analiza uzoraka dišnog sustava temelji se na težini respiratornog oštećenja i mjestu liječenja.

Slikovne pretrage – većina bolesnika (83%) sa sumnjom na EVALI na radiografskim snimkama prsnog koša ima difuzna maglovita zamućenja ili konsolidaciju parenhima.^{3,37,39}

Ako je prisutna progresivna dispneja ili hipoksemija, sljedeći korak često je kompjuterizirana tomografija plućnih arterija (CTPA) kako bi se isključila plućna embolija ili CT visoke rezolucije (HRCT) ako ne postoje čimbenici rizika za plućnu emboliju.

Bilateralna zamućenja tipična su za EVALI.^{37,40–44} U seriji od 98 bolesnika bilateralna zamućenja zabilježena su u 100% oboljelih, bilo na radiografiji prsnog koša ili na CT-u.³ CT zamućenja su tipično tipa zrnatog stakla (engl. *ground glass opacities*), ponekad uz pošteđu subpleuralnog prostora. Pleuralni izljevi rijetko su prisutni. Ova su radiološka obilježja u skladu s difuznim alveolarnim oštećenjem, kao što se vidi u akutnom respiratornom distress sindromu.

Sporadično su opisani spontani pneumotoraks i pneumomediastinum.^{45,46}

Opisani su i različiti radiografski nalazi koji upućuju na jedan od sljedećih procesa:^{40,41,47} difuzno alveolarno oštećenje, akutna eozinofilna pneumonija, hipersenzitivni pneumonitis, organizirajuća pneumonija i lipoidna pneumonija.³⁴

Fleksibilna bronhoskopija i bronhoalveolarna lavaža – Fleksibilna bronhoskopija s BAL-om može biti korisna u isključivanju drugih uzroka perzistentnog ili progresivnog pneumonitisa (npr. infekcije i akutne eozinofilne pneumonije) i obično se izvodi u bolesnika s progresivnim ili teškim simptomima. Uzorke BAL tekućine treba poslati na citološku, patološku i mikrobiološku analizu.

Broj stanica u BAL-u kod EVALI-ja je varijabilan, najčešće je nađen povećan broj neutrofila, i u izoliranim slučajevima nađeni su eozinofili. Nalaz lipidima opterećenih alveolarnih makrofaga (npr. pozitivno *Oil-red-O* bojenje) čest je, ali nespecifičan nalaz.³

Patologija – Svega je nekoliko bolesnika s EVALI-jem podvrgnuto biopsiji pluća ili autopsiji, tako da potpuni opis histopatoloških značajki zahtijeva dalje istraživanje. Opisani nalazi su u skladu s akutnom ozljedom pluća i uključuju akutni fibrinozni pneumonitis, difuzno oštećenje alveola, pjenaste (lipidima opterećene) makrofage i organiziranu upalu pluća.^{3,4,20,48}

Dijagnoza

Dijagnostički kriteriji za EVALI za sada nisu opće prihvaćeni, a različiti prikazi bolesnika sugeriraju da EVALI obuhvaća nekoliko različitih oblika ozljede pluća. EVALI je dijagnoza isključenja. Kriteriji koji se koriste u definiranju EVALI-ja razlikuju „vjerojatan slučaj“ ili „potvrđeni slučaj“, a prikazani su u tablici 1.^{3,5}

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnu dijagnozu EVALI-ja čine različite bolesti dišnog sustava. U svih bolesnika sa sumnjom na EVALI treba isključiti izvanbolničku upalu pluća (engl.

community-acquired pneumonia, CAP) i COVID-19, koji su mnogo češći.

- Izvanbolnička upala pluća – važno je isključiti CAP kod sumnje na EVALI jer je brzo i usmjereno antimikrobno liječenje ključno za uspješno liječenje. Klinička slika CAP-a preklapa se s EVALI-jem i kreće se od blage upale pluća s vrućicom i produktivnim kašljem do teške upale pluća s akutnim respiratornim distress sindromom i sepsom. Kao i kod EVALI-ja, gastrointestinalni simptomi česti su kod bolesnika s CAP-om.

Odabir mikrobioloških testova i početak empirijske antibiotske terapije za CAP ovisi o težini bolesti, čimbenicima rizika za rezistentne ili atipične patogene, komorbiditetima i lokalnim obrascima rezistencije na antibiotike.

- COVID-19 – COVID-19, uzročnik CAP-a, ima kliničke značajke slične EVALI-ju, poput kašlja, dispneje, vrućice i proljeva.⁴⁹

- Akutna eozinofilna pneumonija (AEP) – AEP ima sličan vremenski tijek pojave simptoma i obično je povezan s eozinofilijom BAL-a (>25 % eozinofila), pušenjem cigareta i upotrebom duhanskih proizvoda koji se zagrijavaju, ali ne gore (engl. *heat-not-burn*), kao i niza drugih potencijalnih iritansa i toksina.

- Organizirajuća pneumonija – difuzna intersticijska bolest pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD) koja zahvaća distalne bronhiole, respiratorne bronhiole, alveolarne kanale i alveolarne stijenke, opisana je kod nekoliko bolesnika nakon uporabe e-cigareta. Organizirajuća upala pluća dijagnostificirana je kirurškom biopsijom pluća nakon što su manje invazivne pretrage bile negativne. Poboljšanje je uslijedilo nakon primjene sistemskih glukokortikoida i apstinencije od e-cigareta.

- Lipoidna pneumonija – Lipoidna pneumonija najčešće se javlja nakon aspiracije progutanog mineralnog ulja,⁵⁰ ali je prijavljena i nakon *vapinga* proizvoda koja sadrže biljna ulja.^{23,24,25,51} Nalazi lipoidne pneumonije na CT-u visoke rezolucije obično uključuju konsolidaciju parenhima, zamućenja tipa zrnatog stakla i ludog popločenja („*crazy paving*“), interlobularno zadebljanje septuma i nodularnu konsolidaciju.⁵²

- Difuzna alveolarna hemoragija (DAH) – DAH je diferencijalna dijagnoza EVALI-ja, ali se može javiti i kao posljedica EVALI-ja.

- Hipersenzitivni pneumonitis (HP) – HP može se javiti kao posljedica *vapinga* iako je u literaturi rijetko opisan.^{40,53}

- Respiratorni bronhiolitis ILD (RBILD) – RBILD je općenito povezan s kroničnim udisanjem duhanskog dima.⁵⁴

- Pneumonitis divovskih stanica – pneumonitis divovskih stanica, obično povezan s izloženošću teškim metalima, opisan je kod bolesnika s progresivnom ILD-om tijekom šestomjesečnog razdoblja pušenja.

TABLICA 1. PREDLOŽENI KRITERIJI ZA EVALI (PRILAGOĐENO I MODIFICIRANO PREMA [3, 10])
 TABLE 1. PROPOSED CRITERIA FOR EVALI (BASED ON [3, 10])

Potvrđen slučaj / Confirmed case
Korištenje e-cigareta („vaping“) ili „tapkanje“ (engl. „dabbing“) u prethodnih 90 dana / Use of an e-cigarette (“vaping”) or “dabbing” in the previous 90 days
Zamućenja pluća na radiografiji ili kompjutoriziranoj tomografiji prsnog koša / Lung opacities on chest radiograph or computed tomography
Isključivanje infekcije pluća na temelju: / Absence of pulmonary infection on initial workup: Negativan PCR ili brzi test na SARS-CoV-2 i influencu (osim ako nije izvan sezone) / Negative SARS-CoV-2 and influenza PCR or rapid test (unless out of season) Negativan respiratorni virusni panel / negative respiratory viral panel Negativno testiranje na klinički indicirane respiratorne infekcije (npr. test antigena u urinu na <i>Legionella</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i> , hemokulture, kulture sputuma i bronhoalveolarnog lavata ako su uzete) / Negative testing for clinically-indicated respiratory infections (eg. urine antigen test for <i>Legionella</i> and <i>Streptococcus pneumoniae</i> , blood cultures, sputum cultures if producing sputum, and bronchoalveolar lavage if performed) Negativno testiranje na oportunističke respiratorne infekcije povezane s HIV-om (ako je prikladno) / Negative testing for HIV-related opportunistic respiratory infections (if appropriate)
Nedostatak prihvatljive alternativne dijagnoze (npr. kardiološke, onkološke, reumatološke) / Absence of a plausible alternative diagnosis (eg. cardiac, neoplastic, rheumatologic)
Vjerojatn slučaj / Probable case
Korištenje e-cigarete („vaping“) ili „tapkanje“ (engl. „dabbing“) u prethodnih 90 dana / Use of an e-cigarette (“vaping”) or “dabbing” in the previous 90 days
Zamućenja pluća na radiografiji prsnog koša (difuzna maglovita zasjenjenja ili konsolidacija) ili kompjutoriziranoj tomografiji (uzorak zrnatog stakla ili konsolidacija parenhima) / Lung opacities on chest radiograph (diffuse hazy or consolidative opacities) or computed tomography (ground glass or consolidative opacities)
Infekcija utvrđena kulturom ili PCR-om, ali klinički tim vjeruje da ova infekcija nije jedini uzrok podležee ozljede pluća / Infection identified via culture or PCR, but clinical team believes this infection is not the sole cause of the underlying lung injury ILI / OR Minimalni kriteriji za isključivanje plućne infekcije nisu ispunjeni (testiranje nije provedeno) i klinički tim vjeruje da infekcija nije jedini uzrok podležee ozljede pluća / Minimum criteria to rule out pulmonary infection not met (testing not performed) and clinical team believes infection is not the sole cause of the underlying lung injury
Nedostatak prihvatljive alternativne dijagnoze (npr. kardiološka, onkološka, reumatološka) / Absence of a plausible alternative diagnosis (eg. cardiac, neoplastic, rheumatologic)

EVALI – ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili vaping proizvoda / e-cigarette or vaping product use-associated lung injury; PCR – lančana reakcija polimerazom / polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 / severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; HIV – virus humane imunodeficijencije / human immunodeficiency virus

Biopsija pluća otkrila je pneumonitis divovskih stanica za koji se smatra da je posljedica izloženosti kobaltu iz vape olovke koju je oboljeli koristio.⁴⁰

Liječenje

Optimalno liječenje EVALI-ja nije poznato. Najvažniji korak u pristupu liječenju jest isključiti CAP i COVID-19, budući da su infektivne upale pluća mnogo češće od EVALI-ja. Preporučuje se hospitalizacija svakog bolesnika sa sumnjom na EVALI koji ima respiratorni distress, smanjenu zasićenost kisikom (<95% na sobnom zraku), značajan komorbiditet koji ugrožava rezervu pluća i/ili suboptimalan pristup praćenju unutar 24 do 48 sati.⁵⁵ Bolesnike koji nisu hospitalizirani treba upozoriti na rizik od brzog pogoršanja i uputiti ih na prekid korištenja cigareta i javljanje liječniku u slučaju pogoršanja simptoma. Osnova liječenja ozljede pluća povezane s korištenjem e-cigareta ili vaping proizvoda (EVALI) je suportivna njega.

Empirijski antibiotici – za većinu bolesnika s EVALI-jem antibiotici se uvode empirijski te su usmjereni na vjerojatne uzročnike CAP-a, do prispjeća rezultata laboratorijskih i mikrobioloških pretraga i odgovora na terapiju. U nekim slučajevima prikladna je antivirusna terapija (npr. COVID-19, gripa).

Sistemske glukokortikoidi – sistemske glukokortikoidi korišteni su kod većine bolesnika s EVALI-jem,^{3,25,34,55} iako njihova učinkovitost nije dokazana. Čini se da EVALI odražava spektar odgovora na ozljedu pluća, te je moguće da različiti oblici EVALI-ja različito reagiraju na terapiju glukokortikoidima.

Odluka o započinjanju terapije glukokortikoidima jest izazovna i zahtijeva individualizirani pristup.^{2,3,20} Ne savjetuje se rutinska primjena glukokortikoida. Međutim, s obzirom na potencijalno životno ugrožavajuću prirodu EVALI-ja, predlaže se početak primjene sistemskih glukokortikoida za bolesnike koji ispunjavaju kriterije za EVALI i imaju progresivno po-

goršanje simptoma i/ili hipoksemije. Kod bolesnika s blažim simptomima ne preporučuje se uvoditi glukokortikoide zbog veće vjerojatnosti infektivnog uzroka bolesti.

Iznimke su bolesnici s dokazanom akutnom eozinofilnom pneumonijom ili kriptogenom organiziranom pneumonijom čija je dijagnoza postavljena slikovnim pretragama, BAL-om ili biopsijom, a koje treba liječiti sistemskim glukokortikoidima prema smjernicama za liječenje tih dijagnoza.

Ako se donese odluka o primjeni glukokortikoida, daje se prednost kratkotrajnoj primjeni, počevši s dozom ekvivalentnom 0,5 do 1 mg/kg metilprednizolona dnevno; postupno smanjujući dozu tijekom 5 do 10 dana, ovisno o kliničkom tijeku.^{2,3,25} Uobičajena je primjena 40 do 60 mg prednizona u periodu od tri dana do dva tjedna.³⁷

Potporna njega – Oko 95% bolesnika s EVALI-jem zahtijeva hospitalizaciju.¹⁴ Potporna njega u početku se sastoji od suplementacije kisika s ciljnom saturacijom O₂ od 88 do 92%. Ako nosna kanila nije dovoljna za postizanje ciljne saturacije, visoki protok kisika može se osigurati preko maske za lice ili nosne kanile visokog protoka (HFNC, od engl. *high-flow nasal cannula*). Ako se hipoksemija pogorša pristupa se liječenju akutnoga respiratornog distres sindroma. U najvećoj seriji bolesnika s EVALI-jem mehanička ventilacija je bila potrebna u otprilike 26% bolesnika; rijetko je bila potrebna izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO).^{3,34}

Otpust i praćenje – Zbog mogućnosti recidiva bolesti, uz povlačenje simptoma bolesti preporučuje se da su 24 do 48 sati prije otpusta stabilni vitalni znakovi, saturacija kisikom i tolerancija napora.⁵⁶ Preporučuje se kontrolni pregled unutar 48 sati od otpusta, a u slučaju pogoršanja i ranije. Ponovnu hospitalizaciju zahtijevalo je 2,7% bolesnika otpuštenih nakon epizode EVALI-ja, a sedam bolesnika je umrlo.⁵⁶ Bolesnicima s EVALI-jem savjetuje se izbjegavanje *vapinga* u budućnosti.

Prognoza

EVALI je ozbiljna respiratorna bolest.^{3,12,13,14} Do 18. veljače 2020. godine u Sjedinjenim Američkim Državama više od 2.800 bolesnika je hospitalizirano, a 68 od njih je umrlo.⁵ Među 1.604 bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja, 36% je zahtijevalo intubaciju i mehaničku ventilaciju, a 7% ECMO; većina bolesnika (93%) preživjela je do otpusta.⁵⁵

Udio smrtnih slučajeva bio je veći među bolesnicima starijim od 35 godina i među onima s komorbiditetima (astma, kardiološke bolesti, poremećaji mentalnog zdravlja).⁵⁷ Među umrlima 52% je bilo pretilo.

Prevenција

Dok se ne sazna više o specifičnom uzroku EVALI-ja, CDC savjetuje potpuno izbjegavanje e-cigareta ili proizvoda za *vaping* koji sadrže tetrahidrokanabinol (THC).¹² Savjetuju mladima, mladim odraslim osobama, trudnicama i odraslim osobama koje ne koriste duhanske proizvode izbjegavanje svih e-cigareta ili proizvoda za *vaping*.

Za one koji žele nastaviti s korištenjem e-cigareta koji sadrže duhan kao pomoć u procesu prestanka pušenja, smatra se sigurnijim korištenje komercijalno pripremljenih proizvoda nego kupnja neautoriziranih proizvoda, iako i legalno kupljeni proizvodi mogu sadržavati potencijalno štetne tvari.

Zaključno, aerosoli iz e-cigareta nisu samo „vodena para“, kako se često tvrdi u promidžbenim materijalima, već predstavljaju i ozbiljnu opasnost za zdravlje, posebno djece, adolescenata i trudnica. S druge strane, kao zamjena za konvencionalne cigarete i druge duhanske proizvode, za pušače e-cigarete ipak predstavljaju manje toksičnu varijantu, premda razina smanjenog rizika za sada još uvijek nije poznata.

LITERATURA

1. *Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R.* What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ.* 2019;366:l5275.
2. *Triantafyllou GA, Tiberio PJ, Zou RH, Lamberty PE, Lynch MJ, Kreit JW i sur.* Vaping-associated Acute Lung Injury: A Case Series. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(11):1430–1.
3. *Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW i sur.* Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;382(10):903–16.
4. *Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H i sur.* Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology.* 2020;294(3):491–505.
5. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. [pristupljeno 2022 Dec 06]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#latest-information
6. *Sood AK, Kesic MJ, Hernandez ML.* Electronic cigarettes: One size does not fit all. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):1973–82.
7. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Elektroničke cigarete.* 2017 Jul [pristupljeno 2022 Dec 28]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/elektronicke-cigarete/>
8. *Kaur G, Muthumalage T, Rahman I.* Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. *Toxicol Lett.* 2018;288:143–55.
9. *Vreeke S, Peyton DH, Strongin RM.* Triacetin Enhances Levels of Acrolein, Formaldehyde Hemiacetals, and Acetaldehyde in Electronic Cigarette Aerosols. *ACS Omega.* 2018;3(7):7165–70.

10. Bansal M, Sharma M, Bullen C, Svirskis D. A Stability Indicating HPLC Method to Determine Actual Content and Stability of Nicotine within Electronic Cigarette Liquids. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1737.
11. Kučić GD, Bičanić I, Čavarović N, Pohanić P, Očelić Bulatović V. Konvencionalne cigarete vs. alternativni uređaji – štetnost po zdravlje čovjeka i ekosustav. *Kem. Ind*. 2019;68(11–12):591–8.
12. Schier JG, Meiman JG, Layden J, Mikosz CA, VanFrank B, King BA *i sur*. Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use – Interim Guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(36):787–90.
13. Hswen Y, Brownstein JS. Real-Time Digital Surveillance of Vaping-Induced Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1778–80.
14. Chatham-Stephens K, Roguski K, Jang Y, Cho P, Jatlaoui TC, Kabbani S *i sur*. Characteristics of Hospitalized and Nonhospitalized Patients in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – United States, November 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(46):1076–80.
15. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest*. 2020;158(4):1555–65.
16. Casanova GS, Amaro R, Soler N, Sánchez M, Badía JR, Barberà JA *i sur*. An imported case of e-cigarette or vaping associated lung injury in Barcelona. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1902076.
17. Villeneuve T, Prevot G, Le Borgne A, Colombat M, Collot S, Ruiz S *i sur*. Diffuse alveolar haemorrhage secondary to e-cigarette “vaping” associated lung injury (EVALI) in a young European consumer. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000143.
18. Marière C, De Greef J, Gohy S, Hoton D, Wallemacq P, Jacquet LM *i sur*. Fatal e-cigarette or vaping associated lung injury (EVALI): a first case report in Europe. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000077.
19. Gonsalves CL, Zhu JW, Kam AJ. Diagnosis and Acute Management of E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury in the Pediatric Population: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2021;228:260–70.
20. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ *i sur*. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1780–1.
21. Thota D, Latham E. Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. *J Emerg Med*. 2014;47(1):15–7.
22. Agustin M, Yamamoto M, Cabrera F, Eusebio R. Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. *Case Rep Pulmonol*. 2018;2018:9724530.
23. Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018224350.
24. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*. 2012;141(4):1110–13.
25. Davidson K, Brancato A, Heetderks P, Mansour W, Matheis E, Nario M *i sur*. Outbreak of Electronic-Cigarette-Associated Acute Lipoid Pneumonia – North Carolina, July–August 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(36):784–6.
26. Christiani DC. Vaping-Induced Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2020;382(10):960–2.
27. Perrine CG, Pickens CM, Boehmer TK, King BA, Jones CM, DeSisto CL *i sur*. Characteristics of a Multistate Outbreak of Lung Injury Associated with E-cigarette Use, or Vaping – United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(39):860–4.
28. Ghinai I, Pray IW, Navon L, O’Laughlin K, Saathoff-Huber L, Hoots B *i sur*. E-cigarette Product Use, or Vaping, Among Persons with Associated Lung Injury – Illinois and Wisconsin, April–September 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(39):865–9.
29. Heinzerling A, Armatas C, Karmarkar E, Attfield K, Guo W, Wang Y *i sur*. Severe Lung Injury Associated With Use of e-Cigarette, or Vaping, Products–California, 2019. *JAMA Intern Med*. 2020;180(6):861–9.
30. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M *i sur*. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382(8):697–705.
31. Blount BC, Karwowski MP, Morel-Espinosa M, Rees J, Sosnoff C, Cowan E *i sur*. Evaluation of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients in an Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – 10 States, August–October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(45):1040–1.
32. Wu D, O’Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(12):6349–55.
33. Cherian SV, Kumar A, Estrada-Y-Martin RM. E-Cigarette or Vaping Product-Associated Lung Injury: A Review. *Am J Med*. 2020;133(6):657–63.
34. Maddock SD, Cirulis MM, Callahan SJ, Keenan LM, Pirozzi CS, Raman SM *i sur*. Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1488–9.
35. Blagev DP, Harris D, Dunn AC, Guidry DW, Grissom CK, Lanspa MJ. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2019; 394(10214):2073–83.
36. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA *i sur*. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med*. 2019;7(12):1017–26.
37. Aberegg SK, Cirulis MM, Maddock SD, Freeman A, Keenan LM, Pirozzi CS *i sur*. Clinical, Bronchoscopic, and Imaging Findings of e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury Among Patients Treated at an Academic Medical Center. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2019176.
38. Reddy A, Jenssen BP, Chidambaram A, Yehya N, Lindell RB. Characterizing e-cigarette vaping-associated lung injury in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):162–70.
39. Kligerman SJ, Kay FU, Raptis CA, Henry TS, Sechrist JW, Walker CM *i sur*. CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases. *Chest*. 2021;160(4):1492–511.
40. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1486–7.
41. Henry TS, Kligerman SJ, Raptis CA, Mann H, Sechrist JW, Kanne JP. Imaging Findings of Vaping-Associated Lung Injury. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(3):498–505.
42. Conuel EJ, Chieng HC, Fantauzzi J, Pokhrel K, Goldman C, Smith TC *i sur*. Cannabinoid Oil Vaping-Associated Lung Injury and its Radiographic Appearance. *Am J Med*. 2020;133(7):865–7.
43. Wang KY, Jadhav SP, Yenduri NJS, Lee SA, Farber HJ, Guillerman RP. E-cigarette or vaping product use-associated lung

- injury in the pediatric population: imaging features at presentation and short-term follow-up. *Pediatr Radiol.* 2020;50(9):1231–9.
44. Panse PM, Feller FF, Butt YM, Smith ML, Larsen BT, Tazelaar HD *i sur.* Radiologic and Pathologic Correlation in EVALI. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(5):1057–64.
 45. Ashraf O, Nasrullah A, Karna R, Alhajhusain A. Vaping associated spontaneous pneumothorax – A case series of an enigmatic entity! *Respir Med Case Rep.* 2021;34:101535.
 46. Adhikari R, Manduva D, Malayala SV, Singh R, Jain NK, Deepika K *i sur.* A Rare Case of Vaping-Induced Spontaneous Pneumomediastinum. *Cureus.* 2021;13(8):e17166.
 47. Thakrar PD, Boyd KP, Swanson CP, Wideburg E, Kumbhar SS. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury in adolescents: a review of imaging features. *Pediatr Radiol.* 2020;50(3):338–44.
 48. Reagan-Steiner S, Gary J, Matkovic E, Ritter JM, Shieh WJ, Martines RB *i sur.* Pathological findings in suspected cases of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): a case series. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1219–32.
 49. Callahan SJ, Harris D, Collingridge DS, Guidry DW, Dean NC, Lanspa MJ *i sur.* Diagnosing EVALI in the Time of COVID-19. *Chest.* 2020;158(5):2034–7.
 50. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Irion KL, Daltro PA, Hochegger B. Lipoid pneumonia in 53 patients after aspiration of mineral oil: comparison of high-resolution computed tomography findings in adults and children. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34(1):9–12.
 51. Alzghoul BN, Innabi A, Mukhtar F, Jantz MA. Rapid Resolution of Severe Vaping-induced Acute Lipoid Pneumonia after Corticosteroid Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(2):e32–e33.
 52. Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE, Truong MT, Carrillo J, Erasmus JJ. Lipoid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):103–9.
 53. Nair N, Hurley M, Gates S, Davies P, Chen IL, Todd I *i sur.* Life-threatening hypersensitivity pneumonitis secondary to e-cigarettes. *Arch Dis Child.* 2020;105(11):1114–6.
 54. Flower M, Nandakumar L, Singh M, Wyld D, Windsor M, Fielding D. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Rep.* 2017;5(3):e00230.
 55. Hayes D Jr, Board A, Calfee CS, Ellington S, Pollack LA, Kathuria H *i sur.* Pulmonary and Critical Care Considerations for e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *Chest.* 2022;162(1):256–64.
 56. Mikosz CA, Danielson M, Anderson KN, Pollack LA, Currie DW, Njai R *i sur.* Characteristics of Patients Experiencing Rehospitalization or Death After Hospital Discharge in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;68(5152):1183–8.
 57. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore PP, Armatas C, Byers P *i sur.* Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1589–98.