

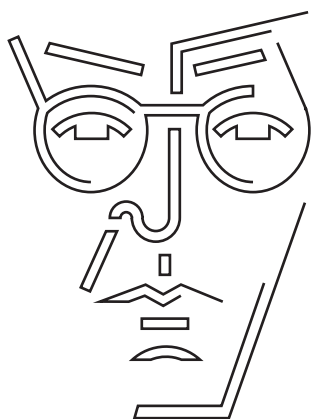
UNIVERZA V LJUBLJANI  
Medicinska fakulteta  
Katedra za interno  
medicino



# **Izbrana poglavja iz interne medicine**

Urednika  
ZLATKO FRAS  
in MITJA KOŠNIK





# **Izbrana poglavja iz interne medicine**

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

616.1/.4(082)  
616.98:578.834(082)

IZBRANA poglavja iz interne medicine : [strokovna monografija, učbenik]  
/ urednika Zlatko Fras in Mitja Košnik. - Ljubljana : Medicinska fakulteta,  
Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2020

ISBN 978-961-267-184-6 (Medicinska fakulteta)  
1. Fras, Zlatko  
COBISS.SI-ID 35773443

ISBN 978-961-267-184-6



9 789612 671846

UNIVERZA V LJUBLJANI  
Medicinska fakulteta  
Katedra za interno  
medicino



# **Izbrana poglavja iz interne medicine**

Urednika  
ZLATKO FRAS  
in MITJA KOŠNIK

# **IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE 2020**

## **strokovna monografija / učbenik**

### **Urednika**

Prof. dr. Zlatko FRAS, dr.med.  
Prof. dr. Mitja KOŠNIK, dr.med.

### **Recenzenta**

Prof. dr. Borut Štabuc, dr.med.  
Prof. dr. Samo Zver, dr.med.

### **Založnika**

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani – Katedra za interno medicino  
Slovensko zdravniško društvo

### **Leto izdaje**

2020

### **Naklada**

500 izvodov

### **Oblikovanje in priprava za tisk**

Zdravko Topolnjak

### **Tisk**

Tisk Žnidarič, Kranj

# KAZALO

|                                                                                                                       |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>I. PRIZADETOST NOTRANJNIH ORGANOV IN OBRAVNAVA BOLNIKOV S COVID-19.....</b>                                        | <b>13</b>  |
| <b>Prizadetost pljuč pri covid-19</b>                                                                                 |            |
| Matevž Harlander.....                                                                                                 | 15         |
| <b>Posebnosti mehanskega predihavanja pri covid-19</b>                                                                |            |
| Milica Lukič, Tomaž Vovko.....                                                                                        | 21         |
| <b>Ultrazvok pljuč pri obravnavi bolnikov s covid-19</b>                                                              |            |
| Robert Marčun, Veronika Podlogar.....                                                                                 | 25         |
| <b>Covid-19 in bolezni srca in žilja – mehanizmi in klinični vidiki</b>                                               |            |
| Zlatko Fras.....                                                                                                      | 31         |
| <b>Arterijska hipertenzija in covid-19</b>                                                                            |            |
| Jana Brguljan Hitij .....                                                                                             | 45         |
| <b>Hiperkoagulabilnost pri covid-19</b>                                                                               |            |
| Tjaša Vižintin Cuderman, Gregor Tratar .....                                                                          | 51         |
| <b>II. AKTUALNE TEME.....</b>                                                                                         | <b>59</b>  |
| <b>Aspirin v sodobnem primarnem preprečevanju z aterosklerozo povezanih bolezni srca in žilja</b>                     |            |
| Zlatko Fras.....                                                                                                      | 61         |
| <b>Sedanost in prihodnost tarčnega radionuklidnega zdravljenja</b>                                                    |            |
| Luka Ležaić .....                                                                                                     | 77         |
| <b>Model obvladovanja pogostih bolezni - organizacija tirolske službe v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana</b> |            |
| Simona Gaberšček, Edvard Pirnat, Katja Zaletel.....                                                                   | 83         |
| <b>III. EOZINOFILIJA.....</b>                                                                                         | <b>91</b>  |
| <b>Eozinofilija - pogled hematologa</b>                                                                               |            |
| Samo Zver.....                                                                                                        | 93         |
| <b>Bolnik z eozinofilijo v revmatološki ambulanti</b>                                                                 |            |
| Alojzija Hočevnar .....                                                                                               | 99         |
| <b>Bolezni dihalnih poti in pljučni infiltrat z eozinofilijo</b>                                                      |            |
| Sabina Škrgat.....                                                                                                    | 105        |
| <b>Eozinofilija in infektivne bolezni</b>                                                                             |            |
| Mateja Logar .....                                                                                                    | 115        |
| <b>IV. ALERGOLOGIJA.....</b>                                                                                          | <b>121</b> |
| <b>Celični testi v alergologiji</b>                                                                                   |            |
| Peter Korošec, Ana Koren .....                                                                                        | 123        |

## **Preobčutljivostne reakcije po železovih pripravkih**

Mitja Košnik, Suzana Cuznar Četina, Renato Eržen,

Mihaela Zidarn, Nissera Bajrović, Peter Kopač, Nika Lalek.....131

## **V. ENDOKRINOLOGIJA IN BOLEZNI PRESNOVE.....137**

### **Ali tudi odrasli potrebujemo rastni hormon ?**

Mojca Jensterle Sever.....139

### **Hashimotov tiroiditis - ali vemo danes več kot pred 100 leti ?**

Katja Zaletel.....147

### **Dolgotrajno zdravljenje osteoporoze**

Tomaž Kocjan.....155

### **Kaj je treba v urgentni internistični ambulanti vedeti o presnovnih boleznih?**

Nadan Gregorič.....167

## **VI. GASTROENTEROLOGIJA.....173**

### **Odpoved prebavil**

Tajda Košir Božič, Borut Štabuc.....175

### **Presejanje za rak trebušne slinavke**

Borut Štabuc, Sebastjan Stefanovič.....181

### **Klinična obravnava bolnikov s kroničnim pankreatitisom – slovenska priporočila**

Darko Siuka, Katja Tepeš, Luka Strniša.....187

### **Neželeni učinki zaviralcev imunskih nadzornih točk na prebavila –**

### **pristop k bolniku s prikazom primera**

David Drobne.....201

## **VII. HEMATOLOŠKI LABORATORIJ – PRVA IN ZADNJA POT DO DIAGNOZE KRVNE BOLEZNI.....207**

### **Krvna slika – kako iz osnovne preiskave krvi**

### **do diagnoze redka ali pogosta krvna bolezen**

Samo Zver, Katarina Reberšek.....209

### **Preiskave strjevanja krvi – kdaj štejeta anamneza in**

### **klinični pregled in kdaj uporabiti laboratorijske preiskave**

Irena Preložnik Zupan, Martina Fink.....225

### **Genetske preiskave v hematologiji – pot do izbire**

### **pravega zdravila in zdravljenja krvne bolezni**

Helena Podgornik, Matevž Škerget.....233

## **VIII. NOVE SLIKOVNE METODE V KARDIOLOGIJI.....241**

### **Napredne metode v ehokardiografiji**

Mojca Bervar.....243

### **Nuklearnomedicinske slikovne metode pri opredelitvi**

### **infiltrativnih bolezni miokarda (amiloidoza)**

Monika Štalc, Maja Dolenc Novak, Barbara Gužič Salobir.....251

### **Magnetna resonanca srca v klinični praksi**

Tomaž Podlesnikar, Boštjan Berlot.....259



|                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>IX. NEFROLOGIJA</b>                                                            | <b>265</b> |
| <b>Sodobno zdravljenje policistične bolezni ledvic</b>                            |            |
| Andreja Marn Pernat                                                               | 267        |
| <b>Sodobno zdravljenje bolnikov s ponavljajočimi ledvičnimi kamni</b>             |            |
| Andrej Škoberne                                                                   | 277        |
| <b>X. PULMOLOGIJA</b>                                                             | <b>287</b> |
| <b>Pomembne novosti pri pristopu vodenja bolnika z astmo</b>                      |            |
| Sabina Škrgat                                                                     | 289        |
| <b>Cistična fibroza – novosti v sodobnem načinu zdravljenja odraslih bolnikov</b> |            |
| Barbara Salobir, Uroš Krivec                                                      | 295        |
| <b>XI. ŽILNA MEDICINA</b>                                                         | <b>303</b> |
| <b>Obravnavna bolnika po pljučni emboliji v kronični fazi</b>                     |            |
| Matija Kozak, Marko Miklič                                                        | 305        |
| <b>Obravnavna bolnika z anevrizmo prsne aorte</b>                                 |            |
| Martina Turk Veselič                                                              | 311        |
| <b>XII. TOKSIKOLOGIJA</b>                                                         | <b>319</b> |
| <b>Nevarne snovi v dimu in pepelu pri sežiganju odpadkov</b>                      |            |
| Miran Brvar                                                                       | 321        |
| <b>Nevarnosti paracetamola in nesteroidnih antirevmatikov</b>                     |            |
| <b>v prosti prodaji: prikaz zastrupitev</b>                                       |            |
| Tanja Varl Turk, Miran Brvar                                                      | 337        |

# SEZNAM AVTORJEV

- Nissera Bajrović, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Boštjan Berlot, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Mojca Bervar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Suzana Cuznar Četina, dr. med., Bolnišnica Topolšica, Topolšica 64, SI-3326 Topolšica
- Mag. Maja Dolenc Novak, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. David Drobne, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Renato Eržen, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Martina Fink, spec. med. biokem., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Zlatko Fras, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Simona Gabersček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Nadan Gregorič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Barbara Gužič Salobir, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

- Doc. dr. Matevž Harlander, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Alojzija Hočevar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Peter Kopač, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Ana Koren, univ.dipl.inž.biotehn., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Prof. dr. Peter Korošec, univ.dipl.biol., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Tajda Košir Božič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Mitja Košnik, dr. med., višji zdravstveni svetnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Matija Kozak, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Uroš Krivec, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Nika Lalek, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

- Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana;  
Katedra za infekcijske bolezni, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Milica Lukič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana;  
Katedra za infekcijske bolezni, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prim. doc. dr. Robert Marčun, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Marko Miklič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Edvard Pirnat, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Helena Podgornik, univ. dipl. inž. kem. inž., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Tomaž Podlesnikar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Oddelek za kardiokirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Ljubljana
- Veronika Podlogar, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Asist. dr. Katarina Reberšek, mag. farm., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Barbara Salobir, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Darko Siuka, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Sebastjan Stefanovič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Luka Strniša, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana

- Asist. dr. Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Andrej Škoberne, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Sabina Škrget, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, višji zdravstveni svetnik, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Monika Štalc, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Katja Tepeš, dr. med., Oddelek za gastroenterologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, SI-3000 Celje
- Doc. dr. Gregor Tratar, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Martina Turk Veselič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Tanja Varl Turk, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Tomaž Vovko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Mihaela Zidarn, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Samo Zver, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni  
klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana;  
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v  
Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana



# 1/

**PRIZADETOST  
NOTRANJJIH ORGANOV  
IN OBRAVNAVA  
BOLNIKOVS COVID-19**





# PRIZADETOST PLJUČ PRI COVID-19

LUNG INVOLVEMENT IN COVID-19

MATEVŽ HARLANDER

## IZVLEČEK

Prizadetost pljuč v sklopu covid-19 je lahko neznatna, lahko pa so prisotne obsežne obojestranske intersticijsko-alveolne spremembe, ki povzročijo dihalno popuščanje. Med dejavniki tveganja za težji potek bolezni so višja starost, sladkorna bolezen, pridružene srčno-žilne bolezni, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in kajenje. SARS-Cov-2 vstopa v alveolne epitelne celice, povzroči okvaro alveolno-kapilarne pregrade ter sproži lokalni in sistemski vnetni odgovor. Prizadene lahko tudi kapilarni endotel, kar vodi v nastanek mikrotromboz in potencira vnetne procese. Klinična slika obsega povišano telesno temperaturo, kašelj in zadihanost. Nastopi lahko hipoksemija, ki zahteva podporno zdravljenje s kisikom ali celo umetno predihavanje. Nekateri bolniki kljub hipoksemiji ne čutijo večjega dihalnega dela, kar imenujemo »tiha hipoksemija«. Rentgensko slikanje prsnega koša in računalniška tomografija prsnega koša praviloma pokažeta obojestranske periferne intersticijske in alveolne zgostitve, a niso patognomonične za bolezen. Bolnikom nudimo podporno zdravljenje, potrdili pa so tudi ugodne učinke zdravljenja z deksametazonom in virostatikom remdesivirjem.

Ključne besede: covid-19, pljuča, dihalno popuščanje.

---

## ABSTRACT

*Lung involvement in COVID-19 can be minimal or extensive bilateral interstitial-alveolar changes that may cause respiratory failure. Risk factors for the complicated course include age, diabetes, cardiovascular disease, COPD and smoking. SARS-Cov-2 targets alveolar epithelial cells, causes damage to the alveolar-capillary barrier, and triggers a local and systemic inflammatory response. Moreover, capillary endothelial cells can be infected, which leads to microthrombosis and potentiation of inflammatory response. The main clinical findings are fever, cough and dyspnea. Hypoxemia can develop, necessitating supplemental oxygen therapy or even mechanical ventilation. Some patients do not feel increased breathing work despite hypoxemia. This was described as »silent hypoxemia«. Chest X-ray or CT typically show bilateral peripheral interstitial and alveolar consolidations but is not specific for the disease. In addition to the supportive therapy, positive effects of dexamethasone and remdesivir were confirmed.*

*Keywords: covid-19, lungs, respiratory failure.*

## UVOD

Najbolj pogosti simptomi in znaki okužbe s SARS-CoV-2 so vročina, kašelj, slabo počutje s hudo splošno oslabelostjo, izguba voha in okusa ter glavobol (1). Okužba lahko poteka brez simptomov, v blagi obliki ali hudi obliki, lahko pa se konča celo s smrtjo. Pri težjih oblikah bolezni so najpogostejše prizadeta pljuča. Razpon prizadetosti pljuč v sklopu covid-19 je širok in sega od minimalne, brezsimptomne okvare intersticija, ki jo prikažemo le z računalniško tomografijo (CT), do težje intersticijsko-alveolne pljučnice, ki jo spremlja dihalno popuščanje. Razvije se lahko tudi akutni sindrom dihalne stiske (*angl.* acute respiratory distress syndrome, ARDS). Poglavitni dejavniki za težji potek bolezni so starost (več kot 65 let), sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in druge srčno-žilne bolezni. Med respiratornimi dejavniki tveganja za težek potek covid-19 pljučnice sta kajenje in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) (2). Glede pomena astme pri dojemljivosti bolnika za covid-19 so podatki nekoliko protislovni. Čeprav večinoma ne poročajo o povečani pojavnosti, so v nekaterih regijah ugotavljali tudi večji delež bolnikov z astmo. Podatkov, ki bi astmo povezovali s težjim potekom covid-19, za zdaj ni (3).

## PATOFIZIOLOGIJA IN PATOLOGIJA

Bronhialne in alveolne epitelne celice (zlasti pnevmociti tipa 2) močno izražajo angiotenzinsko konvertazo 2 (ACE2), ki je za SARS-Cov-2 vstopno mesto v celice (4). Vstop v celice promovira tudi transmembranska serinska proteaza tipa 2, ki je prav tako močno prisotna na alveolnih epitelnih celicah. Okužbi sledi apoptoza pnevmocitov. Izguba pnevmocitov tipa 1 pomeni okvaro alveolne površine, ob izgubi pnevmocitov tipa 2 pa se zmanjša nastajanje surfaktanta, kar vodi v kolaps alveolov. Pnevmoцитi tipa 2 se lahko regenerirajo in diferencirajo v pnevmocite tipa 1, a je zaradi okužbe takšno nadomeščanje okrnjeno (5). Izgubo pnevmocitov spremlja zmanjšanje aktivnosti ACE2, ki je ključna za pretvorbo angiotenzina II v angiotenzin-(1-7). Spremenjeno razmerje med angiotenzinom II in angiotenzinom-(1-7) povečuje apoptozo, vnetje in fibrozo ter zmanjšuje odvajanje alveolne tekočine (5). Povezujemo ga tudi z nastankom mikrovaskularnih tromboz. Zmanjšanje aktivnosti ACE2 bi bilo lahko povezano s povečano aktivacijo bradikininškega receptorja 1 in z nastankom lokalnega angioedema (6). SARS-Cov-2 okuži tudi endotelne celice kapilar v pljučih, kar dodatno okvari epitelno-endotelno membrano (7). Okužba sproži sproščanje vnetnih posrednikov, kot sta interleukin 6 in interleukin 8, ter vodi v lokalni in sistemski vnetni odgovor. V pljučno tkivo vstopajo nevtrofilni granulociti in limfociti T. Zlasti nevtrofilni granulociti lahko dodatno okvarijo pljučno tkivo.

Patohistološko pri covid-19 pljučnici ugotavljamo difuzno alveolno poškodbo z edemom, proteinskim in fibrinskim eksudatom ter reaktivno hiperplazijo pnevmocitov tipa II. V poznejši fazi nastajajo hialinske membrane, zadebeljene alveolne septe in fibroza. Znatna je endotelna okvara pljučnega ožilja s prisotnostjo mikrotromboz in neoangiogeneze (8). V obdukcijskih vzorcih bolnikov, ki so umrli zaradi covid-19 pljučnice, ugotavljajo bistveno več endotelne okvare pljučnega ožilja, mikrotromboz in angiogeneze kot pri bolnikih, ki so umrli zaradi pljučnice pri gripi (9).

## KLINIČNA SLIKA

Covid-19 pljučnica se klinično kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, dispnejo, tesnobo v prsnem košu in slabim počutjem (1). Obsežna pljučnica je lahko vzrok hipoksemičnega

dihalnega popuščanja, lahko v klinični obliki »tihe hipoksemije«. Nekateri bolniki namreč ob hudi hipoksemiji in povečani frekvenci dihanja ne čutijo zadihanosti. Pojav »tihe hipoksemije« si razlagamo z nastankom desno-levih stikov zaradi neustrezne hipoksične vazokonstrikcije in s še ohranjeno podajnostjo pljuč. Razmerje med minutno ventilacijo in dihalnim delom je zato skoraj normalno in bolnik kljub hipoksemiji ne občuti dispneje (10).

Pogoste laboratorijske najdbe pri covid-19 pljučnici so limfopenija (do 83 % bolnikov) ter povišane vrednosti vnetnih kazalnikov (npr. CRP in interlevkin 6), d-dimerja in laktatne dehidrogenaze (LDH) (7). Pri manjšem deležu bolnikov je povišan prokalcitonin in pomeni slabšo napoved izida bolezni (11).

Pri nekaterih bolnikih covid-19 pljučnica napreduje v ARDS, kar je povezano s slabo napovedjo izida bolezni (1). Po preboleli težki obliki covid-19 pljučnice lahko nastane pljučna fibroza (12). Opisani so primeri zdravljenja končne dihalne odpovedi po covid-19 pljučnici s presaditvijo pljuč (13).

## SLIKOVNE PREISKAVE

Rentgensko slikanje (RTG) in računalniška tomografija (CT) pljuč najpogosteje prikažeta obojestranska področja vzorcev mlečnega stekla z zadebelitvijo interlobularnih sept in intralobularnih sept ali brez njih ter področja alveolnih zgostitev. Spremembe so navadno razporejene periferno subpleuralno in ob interlobijih, kasneje v poteku bolezni lahko tudi difuzno. Pri bolnikih, ki ne razvijejo ARDS, napredujejo do približno desetega dneva po nastanku simptomov in se nato postopno zmanjšujejo (14). Povečanih mediastinalnih bezgavk praviloma ne najdemo. Radiološko ocenjen obseg prizadetosti pljuč je prognostični dejavnik bolezni (15).

Občutljivost CT za prikaz prizadetosti pljuč v sklopu covid-19 je več kot 90-odstotna in pričakovano večja od občutljivosti rentgenskega slikanja. Pri uporabi rentgenskega slikanja moramo biti previdni predvsem v začetku bolezni, da ne podcenimo obsega prizadetosti pljuč, saj je občutljivost za prizadetost pljuč po vzorcu mlečnega stekla nizka.

Ob kliničnem sumu na covid-19 pljučnico CT prsnega koša presega občutljivost testa verižne reakcije s polimerazo (PCR) na SARS-Cov-2 v brisu nosnega žrela, a CT izgled ni karakterističen za covid-19 (16). Če izvid CT dopušča možnost covid-19 pljučnice, jo v primeru negativnega brisa nosnega žrela potrjujemo z dokazovanjem prisotnosti SARS-Cov-2 v bronhoalveolnem izpirku (BAL) (17).

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje covid-19 pljučnice vključuje podporno zdravljenje, vključno z dihalno podporo, in usmerjeno zdravljenje, da bi zavrli replikacijo virusa ali spremenili bolnikov imunski odgovor (7).

Ocenjujejo, da več kot 75 % hospitaliziranih bolnikov potrebuje dodajanje kisika (18). Če ne dosežemo zadostne oksigenacije, si lahko pomagamo s sistemi za visoke pretoke kisika (*angl.* high-flow nasal oxygen). Najtežji primeri prizadetosti pljuč zahtevajo mehansko predihavanje z upoštevanjem načel protektivne ventilacije. Pri nekaterih bolnikih se lahko odločimo za zdravljenje z zunajtelesno membransko oksigenacijo (*angl.* extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), bodisi kot podporo do okrevanja bodisi kot podporo do presaditve pljuč (19).

V času pisanja prispevka je v teku več kliničnih raziskav, v katerih preverjajo učinkovitost protivirusnih zdravil pri SARS-Cov-2. Za najboljše kandidate veljajo remdesivir, favipiravir in ribavirin. Remdesivir je v randomizirani in s placebo kontrolirani raziskavi pri hospitaliziranih bolnikih z znaki prizadetosti spodnjih dihal skrajšal trajanje bolezni s 15 dni na 10 dni (20). Nekateri pri zdravljenju uporabljajo tudi plazmo bolnikov, ki so preboleli covid-19, a učinkovitosti tega pristopa za zdaj v preiskavah niso nedvoumno potrdili (21). Dokazov o učinkovitosti hidroksiklorokvina ali azitromicina ni (7).

Pri zdravljenju pljučnice covid-19 so se kot učinkoviti izkazali tudi sistemski glukokortikoidi. Zdravljenje z deksametazonom je izboljšalo preživetje hospitaliziranih bolnikov, ki so potrebovali kisik ali mehansko predihavanje (22). Največji učinek ugotavljajo pri bolnikih, ki so imeli simptome več kot 7 dni ali so bili mehansko predihavani. Kaže, da pri teh bolnikih večjo vlogo kot aktivna virusna replikacija igra prekomerni odziv imunskega sistema. Potencialna učinkovitost drugih protivnetnih zdravil (npr. inhibitorjev interleukina 6 ali inhibitorjev tirozinskih kinaz) trenutno ni potrjena.

## ZAKLJUČEK

Prizadetost pljuč pri covid-19 je lahko različnih stopenj in povezana z različno napovedjo izida bolezni. Patofiziološki procesi so kompleksni ter vodijo v lokalno in sistemsko vnetje. Pri oceni obsega bolezni je najbolj natančna preiskava CT prsnega koša. Zdravljenje je podporno, čeprav se že pojavljajo zdravila, ki spreminjajo potek bolezni.

---

## LITERATURA

1. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020 :10.1002/jmv.25884.
2. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020:10.1002/jmv.25889..

3. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol* 2020;S0091-6749(20)31328-2.
4. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020;215:108427.
5. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol* 2020;177:4825-44.
6. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JWM, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with covid-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife* 2020;9:e57555.
7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;324:782-93.
8. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.
10. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1299-300.
11. Liu ZM, Li JP, Wang SP, Chen DY, Zeng W, Chen SC, et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19. *Int J Med Sci* 2020;17:2468-76.
12. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol* 2020;21:746-55.
13. Chen JY, Qiao K, Liu F, Wu B, Xu X, Jiao GQ, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1390-6.
14. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295:715-21.
15. Balbi M, Caroli A, Corsi A, Milanese G, Surace A, Di Marco F, et al. Chest X-ray for predicting mortality and the need for ventilatory support in COVID-19 patients presenting to the emergency department. *Eur Radiol* 2020 Oct 8;1-14.
16. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;296:E115-7.
17. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249-51.
18. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-87.
19. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology* 2020;132:1317-32.
20. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007764
21. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med* 2020;17:e1003293.
22. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436.



# POSEBNOSTI MEHANSKEGA PREDIHAVANJA PRI COVID-19

FEATURES OF MECHANICAL VENTILATION IN COVID-19

MILICA LUKIĆ<sup>1,2</sup>, TOMAŽ VOVKO<sup>1</sup>

## IZVLEČEK

Dihalna odpoved in potreba po mehanskem predihavanju sta najpogostejša razloga za sprejem bolnika s covid-19 na oddelek za intenzivno zdravljenje. Dosedanja spoznanja o bolezni kažejo, da se strukturne in mehanske lastnosti med boleznijo spreminjajo. Za oceno prevladujočega tipa pljučne prizadetosti priporočamo računalniško tomografijo pljuč. Pri izbiri optimalnega načina in parametrov mehanskega predihavanja je priporočljivo, da upoštevamo fenotip bolezni in postopke prilagodimo posameznemu bolniku. Rutinsko uporabo reševalnih postopkov za izboljšanje oksigenacije odsvetujemo.

Ključne besede: covid-19, dihalna odpoved, mehansko predihavanje.

---

## ABSTRACT

*Respiratory failure and the need for mechanical ventilation are the most common reasons for admitting a patient with covid-19 to the intensive care unit. To date, findings on the disease indicate that structural and mechanical properties change during the disease. Computed tomography of the lungs is recommended to assess the predominant type of pulmonary involvement. When choosing the optimal method and parameters of mechanical ventilation, it is recommended to take into account the phenotype of the disease and adapt the procedures to the individual patient. Routine use of rescue procedures to improve oxygenation is not recommended.*

*Keywords: covid-19, respiratory failure, mechanical ventilation.*

## UVOD

Ob koncu leta 2019 so v kitajskem mestu Wuhan opažali povečano pojavnost hudih intersticijskih pljučnic neznane etiologije. Ugotovili so, da bolezen povzroča nov koronavirus, ki so ga poimenovali SARS CoV 2 (*angl* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS CoV2), bolezen pa covid-19 (1,2). Letošnje leto je zaznamovala pandemija bolezni covid-19, zaradi katere je do danes po svetu umrlo že več kot 400.000 ljudi (2).

## COVID-19 IN MEHANSKO PREDIHAVANJE

Glavna razloga za sprejem bolnika s covid-19 na oddelek za intenzivno zdravljenje (OIZ) sta

dihalna odpoved in potreba po mehanskem predihavanju (MP). Ključno vodilo varnega MP je, da bolnika predihavamo na način, ki omogoča ustrezni oksigenacijo in ventilacijo, ob tem pa varuje pljuča pred dodatno okvaro zaradi MP. Čeprav je v začetku epidemije covid-19 veljalo, da moramo pri MP upoštevati načela zdravljenja akutnega sindroma dihalne stiske (*angl.* acute respiratory distress syndrome, ARDS) drugih etiologij, pa se je kmalu izkazalo, da s takšno strategijo lahko povzročimo več škode kot koristi (3). Klinična opažanja ter ugotovitve slikovnih in patomorfoloških preiskav pri bolnikih s covid-19 kažejo, da se obseg in način pljučne prizadetosti med boleznijo spreminjata. Trenutno opisujejo dva oziroma tri fenotipe covid-19 pljučnic, ki se med seboj razlikujejo bodisi glede na mehanske lastnosti pljuč (teža, podajnost, rekrutabilnost in razmerje ventilacija/perfuzija) ali glede na prevladujoče strukturne spremembe, ki jih prikaže računalniška tomografija (*angl.* computed tomography, CT) (4,5). Gattinoni in sod. so opisali dva fenotipa – podtip L (tip 1), za katerega so značilni visoka podajnost pljuč, nizko razmerje ventilacija/perfuzija, normalna do blago povečana teža pljuč in slab odgovor na odpiralne manevre (rekrutabilnost), ter podtip H (tip 2), pri katerem je podajnost pljuč slaba, razmerje ventilacija/perfuzija visoko, pljuča pa so težka in potencialno rekrutabilna (4). Za zgodnje obdobje bolezni je značilen podtip L, ki mu lahko sledi bodisi izboljšanje stanja ali poslabšanje in prehod v podtip H. Zaradi izjemne raznolikosti strukturnih sprememb in mehanskih lastnosti pljuč med boleznijo trenutno priporočajo MP, ki je v največji možni meri prilagojeno posameznemu bolniku oziroma prevladujočemu fenotipu bolezni. Za oceno fenotipa priporočamo CT preiskavo pljuč, katere izvedba je v luči epidemioloških dejavnikov in izrednih razmer pogosto otežena (5). Če CT preiskava ni izvedljiva, si lahko delno pomagamo s klinično oceno odzivnosti na PEEP (*angl.* positive end-expiratory pressure, PEEP) in meritvijo podajnosti dihalnega sistema. Pri MP bolnika z značilnostmi tipa 1 priporočamo uporabo zmerno visokih vrednosti PEEP (8–10 cmH<sub>2</sub>O), zaradi visoke compliance in manjših delovnih tlakov pa dopuščamo višje dihalne volumne (7–8 ml/kg), pri čemer naj frekvenca dihanja ne bi presegala 20 vdihov/minuto. MP bolnikov z boleznijo tipa 2 se bolj približuje standardnim načelom predihavanja bolnika s hudim ARDS (nizki dihalni volumni, titriranje PEEP do višjih vrednosti glede na hemodinamsko stanje in transpulmonalni tlak, pronacija) (6).

Rutinsko izvajanje postopkov za izboljšanje oksigenacije, kot so pronacija in odpiralni manevri, pri covid-19 odsvetujemo, zlasti pri fenotipu 1. Prav tako zaenkrat odsvetujemo rutinsko uporabo dušikovega oksida (5,6). Uporabo neinvazivnega predihavanja in visokopretočnega kisika po nosni kanili so zaradi povečanega širjenja aerosola v okolico sprva odsvetovali. Zaradi preobremenjenosti bolnišničnih oddelkov so v nekaterih okoljih oba postopka kljub temu uporabljali, pri čemer so morali bolnike pogosto prevesti na invazivno predihavanje. Pri bolnikih, ki so bili prolongirano neinvazivno predihavani, nato pa intubirani in predihavani invazivno, so pogostejše opažali pljučno prizadetost po tipu 2 in s tem povezane hujšo hipoksemijo, manjšo podajnost pljuč in težje MP (5).

## ZAKLJUČEK

Trenutno veljavna priporočila za mehansko predihavanje bolnikov s covid-19 so bila oblikovana v skladu s kliničnimi opažanji in spoznanji o patofiziologiji bolezni. Pričakujemo lahko, da se bodo v prihodnosti spreminjala. Večji izziv je njihova dosledna uporaba v klinični praksi, zlasti v okoljih, v katerih so zmogljivosti varovalne opreme, zdravstvenega osebja in intenzivnih postelj krepko presežene.



---

## LITERATURA

1. Huang C, Wang, Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
2. WHO Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Dosegljivo 08.06.2020 na URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intens Care Med* 2020;46:854–87.
4. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intens Care Med* 2020;46:1099–102.
5. Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol* 2020;279:103455.
6. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020;24:154.



# ULTRAZVOK PLJUČ PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV S COVID-19

*LUNG ULTRASOUND IN THE MANAGEMENT OF COVID-19 PATIENTS*

**ROBERT MARČUN<sup>1,2</sup>, VERONIKA PODLOGAR<sup>2</sup>**

## IZVLEČEK

Ultrazvok pljuč ima pomembno vlogo pri spremljanju bolnikov s COVID-19, saj v primerjavi z drugimi načini kliničnega spremljanja močno zmanjša potrebo po pogosti izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju, hkrati je tudi bolj varna, hitreje dostopna in dovolj natančna slikovna diagnostična metoda. Pri slikovnem diagnosticiranju bolnikov, okuženih s SARS-CoV-2, je zlati standard računalniška tomografija, ki je pogosto težje dostopna in predstavlja večje tveganje širjenja okužbe. Ultrazvočno preiskavo pljuč lahko izvajamo na terenu, v sprejemnih ambulantah, na oddelkih z bolniki s COVID-19, na oddelkih za intenzivno terapijo oz. kjer koli so potrebni hitra in zanesljiva ocena prizadetosti pljuč, sledenje poteku bolezni, prilagajanje načina dihalne podpore in odkrivanje zapletov zdravljenja. Za SARS-CoV-2 pljučnico so značilni subplevralna prizadetost, zadebelitev intersticija in alveolna eksudacija, v napredovalih fazah pa najdemo konsolidacije in vzorec akutnega sindroma dihalne stiske (ARDS). Znotraj različnih medrebrnih prostorov so pogosto prisotni različni vzorci patoloških sprememb, prav tako so lahko različne spremembe hkrati prisotne v enem medrebrnem oknu. Zelo pomemben je večsistemski pristop k bolniku. Prav obposteljni ultrazvok omogoča pregled več organskih sistemov, pri čemer je zlasti pomembno spremljanje srčno-žilnega sistema, kjer v kasnejšem poteku bolezni pričakujemo največ zapletov. Glede na trenutno epidemiološko stanje sta podpora in izobraževanje zdravnikov ključnega pomena za širše izvajanje ultrazvoka pljuč in obpostelnega ultrazvoka prizadetih organskih sistemov.

Ključne besede: ultrazvok pljuč, obposteljni ultrazvok, intenzivna terapija, COVID-19.

---

## ABSTRACT

*Lung ultrasound plays an important role in the management of patients with COVID-19. Compared with other forms of clinical monitoring, lung ultrasound heavily lowers the exposure to ionizing radiation and represents a safer, readily available, and sufficiently accurate imaging diagnostic method. The gold standard in diagnostic imaging of patients infected with SARS-CoV-2 is the computed tomography which tends to be less accessible and more risky for transmission of the infection. Ultrasound examination can be used in the field, outpatient clinics, wards with COVID-19 patients, intensive care units or in any place where a rapid and reliable assessment of lung injury and the course of the disease, adjustments of respiratory support or detection of treatment complications are needed. SARS-CoV-2 pneumonia is cha-*

*racterized by subpleural involvement, interstitial thickening and alveolar exudation, with consolidations and an ARDS pattern found in advanced stages. Different intercostal spaces often show different patterns of pathological changes as well as different changes can be present in one intercostal window. A multisystem approach to the patient is of great importance; point-of care ultrasound allows us to examine several organ systems, especially the cardiovascular system, where most of the complications in the later course of the disease are expected. Given the current state of the epidemic, the support and education of physicians is crucial for a wider implementation of the lung ultrasound and point-of care ultrasound examination.*

*Keywords: Lung ultrasound, Point-of-care ultrasound, Intensive care, COVID-19.*

## UVOD

Epidemija SARS-CoV-2 je resen izziv za javno zdravstvo in zdravstveno strukturo po vsem svetu. Ko v pandemičnem okolju pričakujemo veliko število obiskov urgence zaradi kašlja, dispneje ali povišane telesne temperature, je za boljše vodenje bolnikov potreben je enoten pristop (1). Vse več je dokazov o uporabnosti ultrazvočne preiskave pljuč (*angl.* Lung Ultrasound, LUS) pri bolnikih s COVID-19 v večini kliničnih okolij, zato je potrebno standardizirati ultrazvočne pristope in oblikovati skupne algoritme za uporabo ultrazvoka pljuč pri vodenju bolnikov s COVID-19. S hitrimi in učinkovitimi izobraževalnimi procesi lahko večino zdravnikov usposobimo za ustrezno prepoznavanje in spremljanje fizioloških in bolezenskih procesov na pljučih z ultrazvočno preiskavo (2–5).

## PREDNOSTI IN SLABOSTI RAZLIČNIH SLIKOVNIH PREISKAV PRI BOLNIKI S COVID-19

Nova koronavirusna bolezen (COVID-19) ima zelo raznoliko klinično sliko, od asimptomatskih primerov, različnimi stopnjami gripi podobnih simptomov, pa vse do primerov pljučnice z možnim razvojem v dihalno odpoved (4,7). Bolnik z naštetimi respiratornimi simptomi potrebuje klinični pregled prsnega koša in pljuč, ki standardno obsega inspekcijo, palpacijo, perkusijo in avskultacijo. Kljub dolgoletni standardizaciji nobena od navedenih metod ni visokospecifična in visokoobčutljiva. Čeprav je uporaba namenskih stetoskopov za posamezne bolnike v skladu s smernicami, avskultacija klub temu predstavlja veliko tveganje za bolnišnični prenos okužbe. Prevoz kritično bolnih, okuženih s SARS-CoV-2, zunaj omejene cone COVID-19 na računalniško tomografijo (CT), ki je sicer zlati standard diagnosticiranja, in nadaljnji potrebni postopki dekontaminacije povzročajo, da je ta vrsta slikanja tvegana in dolgotrajna. Tudi uporaba prenosnih rentgenskih naprav sproža vprašanje glede morebitne kontaminacije, razen če so namenjene le za kohortirane bolnike. Poleg tega RTG prsnega koša v primerjavi z računalniško tomografijo in ultrazvočnim slikanjem slabo korelira s klinično sliko (1,3). Z ultrazvočno (UZ) preiskavo pljuč tako zmanjšamo potrebo po serijski izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju ter je hkrati tudi bolj varna, hitreje dostopna in dovolj natančna slikovna diagnostična metoda za spremljanje splošnega stanja in prizadetosti pljuč pri bolniku s COVID-19 (5,6).

Čeprav UZ ne uporabljamo pri postavitvi diagnoze COVID-19, ga lahko izvajalci uporabljajo na terenu, v sprejemnih ambulantah, na oddelkih z bolniki s COVID-19, na oddelkih za intenzivno terapijo, torej kjer koli je potrebna natančna in hitra ocena prizadetosti pljuč. Preiskava je zato zelo uporabna za varno in pogosto spremljanje dinamike sprememb in zapletov

zdravljenja ter prilagajanje načina dihalne podpore zlasti v intenzivnih enotah in na COVID-19 oddelkih (3,7).

## ULTRAZVOČNA PREISKAVA PLJUČ PRI BOLNIKI S COVID-19

Ultrazvočna preiskava pljuč (*angl.* Lung Ultrasound, LUS) je bila dolgo časa spregledana in neprepoznana preiskava, saj z UZ normalno prezračenega pljučnega parenhima zaradi fizičnih lastnosti ultrazvoka ne vidimo neposredno. Čeprav ultrazvočno valovanje pri zdravih pljučih ne prehaja visceralne plevre, v zdravih in bolezensko prizadetih pljučih ustvari značilne artefakte in znake, s katerimi prepoznamo fiziološke pojave in patološke spremembe (6).

### OPREMA IN TEHNIKA ULTRAZVOČNE PREISKAVE PLJUČ

Da bi se izognili bolnišničnemu širjenju virusa in zmanjšali tveganje okužbe zdravstvenih delavcev, so pri bolnikih s COVID-19 za LUS priporočljive prenosne (ročne) ultrazvočne naprave, saj jih lahko prinašamo na obposteljne preglede ter jih enostavno razkužimo in zaščitimo, npr. s plastično folijo. Posnetke preiskave lahko shranimo za t. i. off-line analizo (2,3).

Pri UZ preiskavi pljuč lahko uporabimo različne vrste sond; vsaka od njih svoje prednosti in pomanjkljivosti. Za preiskavo stene prsnega koša in plevre je najbolj primerna visokofrekvenčna linearna sonda, za preiskavo globljih struktur pa je bolj ustrezna nizkofrekvenčna kardialna ali konveksna sonda. V literaturi za UZ preiskavo pljuč pri COVID-19 najpogosteje uporabljamo konveksno sondo. Na ultrazvočni napravi nastavimo funkcijo *lung preset*, če je na voljo, sicer uporabimo funkcijo *abdominal preset* ali *preset*, ki nudi najboljšo preglednost. Globino nastavimo na približno 8–10 centimetrov; večjo globino nastavimo pri bolnikih z večjo telesno težo in manjšo pri bolj suhih. Uporabimo način z enim žariščem (brez multifokusiranja) in žarišče nastavimo na plevralno linijo. Ojačitev (*angl.* gain) prilagodimo, da je na plevralni liniji najboljša preglednost (1,2,7).

Bolnika lahko preiskujemo v različnih položajih, odvisno od njegovih zmožnosti in zdravstvenega stanja. Prsni koš je najbolj pregleden in dostopen, če bolnik sedi, saj omogoča popoln pregled posteriorne strani. Če zdravstveno stanje bolnika tega ne dopušča, lahko ultrazvočni pregled izvedemo tudi v polsedečem ali ležečem položaju in bolnika za dostop do posteriorne strani prsnega koša obrnemo na bok. Prsni koš navidezno razdelimo na več kvadrantov. Idealno je, če pregledamo skupaj 14 področij, na vsaki strani prsnega koša po 7; spredaj v srednji klavikularni liniji (apikalno in bazalno), zadaj v paraspinalni liniji (apikalno, medialno in bazalno) in ob strani v srednji aksilarni liniji (apikalno in bazalno). Vedno moramo upoštevati, da se bo tekočina zaradi gravitacije nabrala na najnižje ležečih predelih, medtem ko se bo zrak nabral na najvišjih (2,4).

### POSTOPEK ULTRAZVOČNE PREISKAVE PLJUČ

Ob začetku UZ preiskave pljuč sondo položimo na medrebrni prostor v sagitalni ravnini pravokotno na rebra, indikator pa obrnemo proti bolnikovi glavi. S tem zagotovimo, da kranialne strukture vidimo na levi strani ultrazvočne slike, kavalne strukture pa na desni strani. V vsakem ultrazvočnem oknu najprej prikažemo znak netopirja (*angl.* bat sign), ki je orientacijsko mesto in zmanjša možnost napačne identifikacije plevralne linije, predvsem v primeru pnevmotoraksa, podkožnega emfizema ali pri premajhni nastavljeni globini (mišične fascije so

lahko videti podobno hiperehogeno kot plevralna linija, le da se nahajajo nad ravniyo reber). Netopirjevo telo predstavlja hiperehogena plevralna linija (visceralna in parietalna plevra), ki se nahaja med sosednjima rebroma in pod njima. Površinski deli zgornjega in spodnjega rebra, ki jih na ultrazvočni sliki vidimo na levi in desni strani, distalno od njih pa nastane akustična senca, so netopirjeva krila. Sondo nato obrnemo transverzalno z indikatorjem, usmerjenim v desno stran bolnika, s čimer prikažemo večje akustično okno brez sence reber. V vsakem oknu med celotnim dihalnim ciklom sistematično iščemo artefakte in znake (6).

### **Plevralna linija – drsenje pljuč, repi kometov**

Najprej se osredotočimo na plevralno linijo, ki je normalno ravna in simetrična. Pri COVID-19 bolnikih pogosto v nekaterih medrebrnih oknih opazimo nepravilne asimetrične zadebelitve in fragmentiran izgled plevralne linije (2–5). Opazujemo, ali je na plevralni liniji med dihanjem prisotno drsenje pljuč (*angl.* lung sliding) (3). Drsenje pljuč vidimo kot bleščanje na plevralni liniji, ki se z vsakim vdihom in izdihom ritmično premika proti levi in desni strani ultrazvočne slike. Opazimo lahko kratke, nekaj centimetrov dolge hiperehogene žarke, ki izhajajo iz plevralne linije in se premikajo z dihanjem, t. i. repe kometov (*angl.* comet tails). Drsenje pljuč in posamezni repi kometov so prisotni, ko se plevri stikata in drsita druga ob drugi, hkrati pa med njima ni zraka ali tekočine. Natančneje lahko drsenje pljuč prikažemo z M-načinom, pri katerem vidimo t. i. znak peščene obale (*angl.* sea-shore sign). Koža, podkožno maščevje in mišice vidimo kot ravne črte, pljuča pod plevralno linijo pa imajo zaradi gibanja pri vdihu in izdihu zrnato strukturo. Če je drsenje pljuč odsotno, dobimo v M-načinu znak črtne kode (*angl.* bar-code sign), saj tudi pljuča zaradi nepremičnosti (apneja, tubus v desnem glavnem bronhu) ali zraka v plevralnem prostoru dobijo videz ravnih linij (6).

### **A-linije**

Fiziološko se ultrazvočno valovanje skoraj popolnoma odbije od ravne meje med mediji z zelo različno akustično impedanco (zrak v alveolih in plevra z okolnim tkivom). Če valovanje vpada pravokotno na dve vodoravni visoko odbojni površini, se ultrazvočni žarek med površinama (med ultrazvočno sondo in plevralno linijo) večkrat odbije in tako ustvari reverberacijske artefakte, t. i. A-linije. Vidimo jih kot vzporedne hiperehogene linije, ki so med seboj oddaljene enako, kot meri razdalja med plevralno linijo in sondo. Takšni artefakti se pojavijo pri zdravih, normalno prezračenih pljučih, pnevmotoraksu in spremembah v pljučnem parenhimu, ki niso v stiku z visceralno plevro (6). Pri okužbi s SARS-CoV-2 običajno pomenijo zdrava, normalno prezračena pljuča, torej okužbo brez prizadetosti pljuč. Prav tako jih pri COVID-19 pljučnici najdemo na zdravih predelih pljuč, ki se nahajajo med patološkimi spremembami oz. spared areas, glede na klinično sliko pa lahko kažejo na izboljšanje bolnikovega zdravstvenega stanja (2–5).

### **B-linije**

Pri povečanju količine zunajžilne tekočine v pljučih, se najprej zadebelijo interlobularne septe, nato pa tekočina zapolni prizadete alveole. Ker se sestava pljučnega zračnega prostora spremeni (razmerje tkivo/zrak se zmanjša), lahko ultrazvočni valovi vstopijo v pljučno tkivo. Na ultrazvočni sliki nastanejo navpične, dolge, hiperehogene linije, t. i. B-linije, ki izhajajo iz plevralne linije navzdol, se premikajo z drsenjem pljuč med dihanjem in izbrišejo A-linije. V ultrazvočnem oknu sta normalni dve B-liniji ali manj. Patološko prisotnost več B-linij v posameznih oknih imenujemo sonografski intersticijski sindrom (*angl.* Sonographic Interstitial Syndrome, SIS). B-linije se pri večji količini zunajžilne tekočine v pljučih lahko združujejo in zlivajo ter tako zajamejo več kot 50 % delež pljuč v akustičnem oknu; nastane slika belih pljuč

(*angl.* white lungs). Nekatere značilnosti SIS kažejo bodisi na primarno pljučno patologijo bodisi na sekundarno prizadetost. Pri COVID-19 so B-linije običajno razporejene nehomogeno in asimetrično. Njihova razporeditev je drugačna kot pri kardiogenem pljučnem edemu, kjer so B-linije razporejene homogeno, obojestransko in so gravitacijsko odvisne. Pri COVID-19 pljučnici se v različnih medrebrnih prostorih pojavljajo različni vzorci razporeditve B-linij: posamezne B-linije, multiple B-linije, ki zajemajo do 50 % pljuč v akustičnem oknu, lahko pa B-linije zavzamejo več kot 50 % pljuč in se zlivajo v sliko belih pljuč (2–7). Artefakt, imenovan svetlobni žarek (*angl.* light-beam) ali slap (*angl.* waterfall), v literaturi opisujejo predvsem pri bolnikih s COVID-19 in je videti kot hiperehogen bleščeči pas, ki izhaja iz večjega dela normalne, ravne plevre navzdol ter se pojavi in izgine z dihanjem (7).

### **Subplevralne konsolidacije, znak hepatizacije**

Naslednja stopnja presežka zunajžilne tekočine v pljučnem parenhimu je konsolidacija, pri kateri je večja količina alveolov povsem zapolnjena s tekočino, debrismom, ali pa so alveoli kolabirani. Ker se z nabiranjem tekočine zmanjša akustična impedanca pljuč, je prizadeti predel pljučnega parenhima podobne ehogenosti kot jetra (t. i. znak hepatizacije), zato lahko ta del pljuč vidimo na ultrazvočni sliki. Na meji z alveoli, ki so napolnjeni z zrakom, nastane nepravilna meja, t. i. znak natrganega roba (*angl.* shred-sign) (3,6). Pri napredovali COVID-19 pljučnici lahko najdemo večje konsolidacije, pod katerimi so včasih hiperehogena območja (2). Za začetne faze bolezni so značilne subplevralne konsolidacije, ki se nahajajo tik pod plevralno linijo in na plevri pogosto ustvarijo nepravilen in asimetričen videz (2,4,5).

### **PRIZADETOST PLJUČ IN DRUGIH ORGANSKIH SISTEMOV PRI BOLNIKI S COVID-19**

Za virusno pljučnico SARS-CoV-2 so značilni subplevralna prizadetost, zadebelitev intersticija in alveolna eksudacija. V napredovalih fazah bolezni opazimo tudi konsolidacije in vzorec ARDS. Vidimo lahko različne vzorce patoloških sprememb znotraj različnih medrebrnih prostorov, različne spremembe pa so lahko hkrati prisotne tudi v enem medrebrnem oknu. Motnje strjevanja krvi ter embolične in ishemične poškodbe pljuč lahko vsaj delno pojasnijo izvor nekaterih subplevralnih konsolidacij in hudo napredovanje dihalne odpovedi (4). Z UZ preiskavo pljuč lahko zgodaj odkrijemo tudi morebitne zaplete v prsnem košu, kot sta pnevmotoraks in plevralni izliv. Pri okužbi s SARS-CoV-2 z obposteljno UZ preiskavo (*angl.* point-of-care ultrasound, POCUS) ocenimo tudi delovanje srčne mišice, volumsko stanje bolnika ter pri utemeljenem sumu opravimo pregled globokih ven za iskanje proksimalne venske tromboze in ob pomoči ultrazvoka varneje izvedemo invazivne posege. Opisan multisistemski pristop namreč omogoča še bolj usmerjeno in individualizirano obravnavo bolnikov (1).

## **ZAKLJUČEK**

V zadnjem desetletju je ultrazvočna preiskava pljuč pridobila izjemno mesto pri obposteljni oceni srčnih in pljučnih bolnikov. Njene glavne sposobnosti so odvisne od prikaza pljučnega tkiva (intersticij, parenhim) in plevre pri različnih patoloških procesih. Pri COVID-19 imajo pljučne lezije ključno vlogo pri določanju kliničnega poteka in napovedi izida bolezni. Zato je UZ preiskava pljuč enostavna slikovna tehnika in pomembno orodje klinikov za spremljanje pljučne prizadetosti ter pravilno in pravočasno sprejemanje terapevtskih odločitev.

---

## LITERATURA

1. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, Ingallina G, Palumbo D, Palmisano A, et al. Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;13:1792–808.
2. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19. *J Ultrasound Med* 2020;39:1413–9.
3. Jackson K, Butler R, Aujayeb A. Lung ultrasound in the COVID-19 pandemic. *Postgrad Med J* 2020;0:1–6.
4. Smargiassi A, Soldati G, Borghetti A, Scoppettuolo G, Tamburrini E, Testa A C, et al. Lung ultrasonography for early management of patients with respiratory symptoms during COVID-19 pandemic. *J Ultrasound* 2020;23:449–56.
5. The Intensive Care Society. Guidance for lung ultrasound during COVID-19. Dosegljivo 3.5.2020 na URL: [https://www.ics.ac.uk/ICS/ICS/FUSIC/FUSIC\\_COVID-19.aspx](https://www.ics.ac.uk/ICS/ICS/FUSIC/FUSIC_COVID-19.aspx).
6. Lichtenstein D, Meziere G. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE Protocol. *Chest* 2008;134:117–25.
7. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J* 2020;12:1–3.



# COVID-19 IN BOLEZNI SRCA IN ŽILJA – MEHANIZMI IN KLINIČNI VIDIKI

COVID-19 AND CARDIOVASCULAR DISEASE –  
MECHANISMS AND CLINICAL PERSPECTIVES

**ZLATKO FRAS**

## IZVLEČEK

Pandemijo covid-19, bolezni, ki jo povzroča novi koronavirus (n-SARS-Cov-2), povezujemo predvsem s pljučnimi zapleti, a se z njenim širjenjem vse bolj kaže, da bolezen prizadene praktično vse organske sisteme. Srčno-žilni sistem je ob covid-19 prizadet pri kar 20–30 % bolnikov, zanj pa je značilna obojesmerna povezanost med vnetjem in trombozo. Pri osebah z že prisotnimi srčno-žilnimi boleznimi, na primer hipertenzijo, sladkorno boleznijo in manifestnimi srčno-žilnimi boleznimi v ožjem smislu, covid-19 poteka v hujši obliki ter z več zapleti in višjo stopnjo umrljivosti. Povzroči lahko tudi različne specifične srčno-žilne zaplete, vključno z akutno poškodbo miokarda, bodisi kot posledico akutnega koronarnega sindroma ali miokarditisa, stresno kardiomiopatijo, aritmijami in srčnim popuščanjem, kaže pa se lahko tudi s kardiogenim šokom in srčnim zastojem. Med zdravljenjem so pomembne odločitve povezane tudi s podpornim antikoagulacijskim zdravljenjem, nadaljevanjem uporabe zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in spremljanjem aritmij pa tudi z imunosupresivnim ali imunomodulacijskim zdravljenjem in morebitno potrebo po mehanski podpori krvnemu obtoku. V prispevku na kratko omenjamo tudi s pandemijo covid-19 povezano večjo pojavnost Kawasakijevi bolezni podobnega akutnega vaskulitisa v pediatrični populaciji.

Ključne besede: bolezni srca in žilja, SARS-CoV-2, covid-19, citokinski vihar, protitrombotično zdravljenje.

## ABSTRACT

*The pandemic of COVID-19, a disease caused by the new coronavirus (n-SARS-Cov-2), is associated primarily with pulmonary complications, while during its spread it has been shown that virtually any of the organ systems could be affected by the disease. The cardiovascular system is affected in as much as 20–30% of COVID-19 patients, and it is characterized by a bidirectional relationship between inflammation and thrombosis. In individuals with pre-existing cardiovascular disease, such as hypertension, diabetes, and manifest cardiovascular disease by itself, COVID-19 is associated with a more severe clinical course, more complications, and a higher mortality rate. It causes a variety of specific cardiovascular complications, including acute myocardial damage, either as a consequence of acute coronary syndrome or myocarditis, stress cardiomyopathy, arrhythmias, and heart failure, and can also be manifested by*

*cardiogenic shock and cardiopulmonary arrest. During treatment, important decisions are also related to anticoagulation therapy, continuation of the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, monitoring of arrhythmias, immunosuppressive or immunomodulatory therapy, as well as weighing the possibly necessary mechanical circulatory support. The paper also briefly mentions the increased incidence of Kawasaki-like acute vasculitis-related disease in the pediatric population associated with the COVID-19 pandemic.*

*Keywords: cardiovascular disease, SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, antithrombotic therapy.*

## UVOD

Do 1. oktobra 2020 so v več kot 200 državah po vsem svetu potrdili več kot 33 milijonov primerov okužb z novim koronavirusom (n-SARS-Cov-2), ki so vzrok preko 1,01 milijona smrti zaradi bolezni covid-19, ki jo povzroča (1). Bolezen se širi z neposrednim stikom, kapljičnim prenosom, fekalno-oralnim prenosom in v aerosolu. Za okužbo je značilno sorazmerno visoko osnovno reprodukcijsko število ( $R_0$ ), ki ga ocenjujejo na 2,2–5,7 (2).

Osnovni poudarek pri obravnavi in zdravljenju covid-19 je natančno in skrbno spremljanje delovanja dihal z dihalno podporo, so pa s presečnimi in opazovalnimi analizami pri zbolelih ugotovili veliko pogostost zapletov s strani srčno-žilnega sistema (3–5). Srčno-žilne interakcije covid-19 so v osnovi podobne kot pri hudem akutnem respiratornem sindromu zaradi okužbe z virusom bližnjevzhodnega respiratornega sindroma (MERS) oziroma z virusom gripe (4,6).

Vemo, da lahko srčno-žilni dejavniki tveganja za bolnike s covid-19 predstavljajo pomembno večjo ogroženost za slabši potek bolezni (7,8). Tveganje smrtnega izida se povečuje s starostjo (razmerje obetov (OR) 1,1 na leto višje starosti), prisotnostjo arterijske hipertenzije (OR = 3,05) in sladkorne bolezni (OR = 2,85), še precej bolj in zelo strmo pa poraste na primer pri bolnikih z znano, manifestno koronarno boleznijo (OR = 21,4). Akutno poškodbo miokarda ugotavljajo pri 17 % (pri 59 % umrlih in 1 % preživelih), srčno popuščanje pa pri 23 % (oz. pri 52 % umrlih in 12 % preživelih) (7). Phelps in sod. poročajo o zgolj zmerno povečani ogroženosti za slabši izid covid-19 (sestavljani izid hude oblike bolezni in smrti zaradi vseh vzrokov) pri ženskah s srčnim popuščanjem (pri 28,2 %) oziroma z atrijsko fibrilacijo (pri 30 %) v primerjavi z zbolelimi brez pridruženih srčno-žilnih bolezni (pri 24 %) (9).

V retrospektivni analizi so ugotovili, da bolnike z že izraženo boleznijo srca in žilja (BSŽ) v primerjavi z bolniki brez nje bolj ogroža srčna poškodba (zvišanje troponina (Tn) (54,5 % napram 13,2 %). Umrljivost bolnikov brez BSŽ v izhodišču in z normalnim Tn je bila 7,6 %, bolnikov z BSŽ in normalnim Tn 13,3 %, bolnikov brez BSŽ, a s povišano vrednostjo Tn 37,5 % in kar 69,4 % bolnikov s pridruženo BSŽ in zvišano vrednostjo Tn (10). Večja smrtnost bolnikov s hkratnimi BSŽ je lahko neposredna posledica osnovne BSŽ ali zgolj sovpadanja z njo. BSŽ so lahko tudi kazalnik pospešenega staranja, motenj v delovanju imunskega sistema ali drugih mehanizmov, ki vplivajo na prognozo covid-19. Umrljivost pri bolnikih, starejših od 80 let, je v povprečju 14,8 %, pri mlajših od 70 let pa manj kot 4 % (11).

Mehanizmi srčno-žilne poškodbe ob covid-19 niso popolnoma pojasnjeni in so verjetno posledica delovanja več različnih dejavnikov, neposredne virusne okužbe, posredne poškodbe zaradi vnetja ter aktivacije endotela in/ali tromboz v majhnem žilju. Identifikacija virusnih delcev SARS-CoV-2 v srčnem tkivu podpira tezo o neposredni kardiotoksičnosti, z virusom

povzročen prekomeren vnetni odziv s sproščanjem citokinov pa lahko povzroči vnetje žil, nestabilnost arterijskih (aterosklerotičnih) oblog, vnetje srčne mišice in hiperkoagulabilno stanje ter neposredno zaviralno vpliva na delovanje miokarda (12,13). K nastanku poškodbe srčne mišice lahko prispevajo tudi druge sistemske posledice okužbe s SARS-CoV-2, vključno s sepsa in diseminirano znotrajžilno koagulacijo (DIK) (14).

## SRČNO-ŽILNE MANIFESTACIJE COVID-19

Med klinične srčno-žilne manifestacije covid-19 prištevamo povišane vrednosti srčnih bioloških označevalnikov (ishemične in neishemične etiologije), srčne aritmije, arterijske in venske tromboembolizme, kardiogeni šok in srčni zastoj (Tabela 1, Slika 1) (3-6).

**Tabela 1.** Srčno-žilni zapleti, povezani z okužbo s SARS-CoV-2 (4).

| Boleznska manifestacija  | Značilnosti                                                                                        | Reference  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| akutna poškodba miokarda | zvišana vrednost ravni TnI in NT-proBNP                                                            | (15–17)    |
| srčne aritmije           | sinusna tahikardija, maligne in preddvorne aritmije, hipokalemija                                  | (10,15–18) |
| virusna kardiomiopatija  | citokinski vihar, fulminantni miokarditis                                                          | (19,20)    |
| srčni infarkt            | ishemija miokarda, neravnovesje med potrebami in preskrbo s kisikom, hipotenzija, dvig spojnice ST | (7,21,22)  |
| kardiogeni šok           | srčni zastoj, dvig spojnice ST, disritmije                                                         | (23,24)    |
| žilni zapleti            | arterijski in tromboembolični dogodki, koagulopatija, zvišan D-dimer                               | (7,25–27)  |

## ZVIŠANJE RAVNI SRČNIH BIOLOŠKIH OZNAČEVALCEV

Ob covid-19 so poškodbe srčne mišice pogoste in sorazmerne z resnostjo bolezni. Poškodbo miokarda opredeljujejo kot porast vrednosti visokoobčutljivega troponina (hs-cTn) nad 99. percentilom zgornje normalne vrednosti ali s pojavom novonastalih elektrokardiografskih in/ali ehokardiografskih sprememb. Zvišane ravni hs-cTn so sorazmerne z resnostjo bolezni in z njo povezano umrljivostjo (28). S prognostičnega vidika je pomemben tudi vzorec naraščanja hs-cTn. Pri bolnikih s covid-19, ki so umrli, so poročali o večjem zvišanju, ki se je povečevalo vse do smrti (povprečen čas od pojava simptomov do smrti je bil 18,5 dneva), medtem ko je bila raven pri preživelih nespremenjena (7). Ta ugotovitev narekuje merjenje hs-cTn pri hospitaliziranih bolnikih na nekaj dni. Ob hudi okužbi z zelo povišanim Tn so ugotavljali tudi hkratno zvišanje ravni možganskega natriuretičnega peptida (NT-pro-BNP) in visoko občutljivega C-reaktivnega proteina (hs-CRP) (7,8,10).

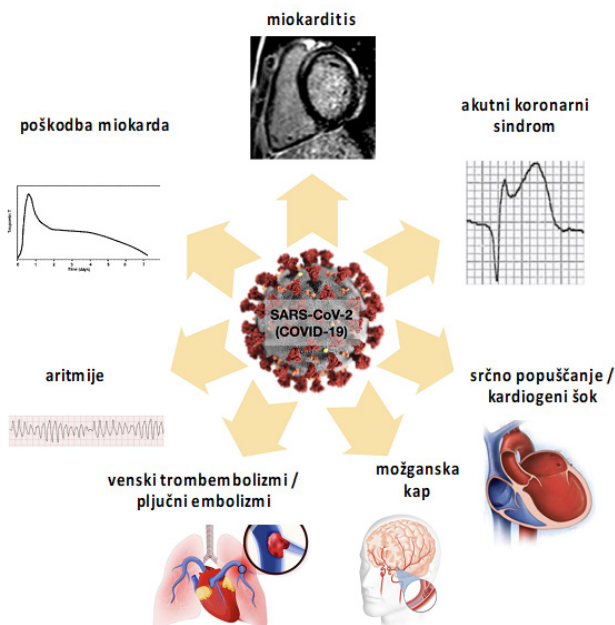
Poseben izziv je razlikovanje med potencialnimi vzroki srčne poškodbe. Lahko gre za: [1] akutni koronarni sindrom (AKS) kot posledico raztrganja aterosklerotične lehe in/ali tromboze (tip I srčnega infarkta (MI)), [2] neujemanje preskrbe in potrebe miokarda po kisiku (tip II MI), [3] poškodbo srčne mišice zaradi diseminirane znotrajžilne koagulacije (DIK) ali [4] neishemično poškodbo (miokarditis, stresna kardiomiopatija ali sindrom sproščanja citokinov) (3,4,6,10).

## ISHEMIČNA POŠKODBA MIOKARDA

**Srčni infarkt.** Hude virusne okužbe lahko povzročijo sindrom sistemskega vnetnega odziva, ki poveča tveganje za raztrganje aterosklerotičnih leh in nastajanje krvnih strdkov, kar lahko privede do srčnega infarkta (MI) z dvigom spojnice ST (STEMI) ali brez njenega dviga (NSTEMI)

(29,30). Hude virusne okužbe dihal lahko privedejo do zmanjšanja oskrbe srčne mišice s kisikom prek hipoksemije in vazokonstrikcije pa tudi na račun hemodinamskih posledic sepse ob povečanih potrebah srčne mišice po kisiku. Vendar pa zgolj zvišanje ravni troponina, tudi če ne gre za covid-19, ni dovolj za postavitev diagnoze MI, saj mora diagnoza akutnega srčnega infarkta temeljiti tudi na klinični presoji, prisotnih simptomih in izraženih znakih ter spremembah EKG in slikovnega diagnosticiranja.

**Poškodba miokarda z DIK.** Diseminirana znotrajžilna koagulacija (DIK) je življenje ogrožajoče stanje, ki so ga ob covid-19 ugotovili pri kar 71,4 % (15/21) umrlih bolnikov in pri 0,6 % (1/162) preživelih (27). DIK, označevalec hude sepse, pospešuje večorgansko odpoved prek tromboz, zmanjšanja perfuzije in krvavitev. Vpleten je lahko v trombozo koronarnih arterij, žariščno nekrozo miokarda in hude motnje delovanja srca (31).



**Slika 1.** Manifestacije srčno-žilne prizadetosti ob okužbi z virusom n-SARS-CoV-2 (bolezni covid-19) (prirejeno po (3)).

## NEISHEMIČNA POŠKODBA MIOKARDA

**Miokarditis in stresna kardiomiopatija.** Do poškodbe miokarda lahko privedejo tudi neishemični mehanizmi, kot so akutni in fulminantni miokarditis ter stresna kardiomiopatija. Razlikovanje je lahko svojevrsten klinični izziv, saj v večini primerov nimamo na voljo magnetnoresonančnega slikanja srca in/ali biopsije (32). Pojavnost akutnega srčnega popuščanja pri kritično bolnih s covid-19 je bila 33 %, pri čemer zboleli v anamnezi niso imeli sistolične disfunkcije (33). Kardiomiopatija se lahko pojavi tudi ob blagih respiratornih simptomih ali njihovi odsotnosti (22,33).

**Poškodba miokarda zaradi sindroma sproščanja citokinov.** Okužba z n-SARS-CoV-2 lahko sproži intenzivno sproščanje številnih citokinov in kemokinov človeškega imunskega sistema

(34). Sindrom sprostitve citokinov (t. i. citokinski vihar) je še ne povsem razumljen imunopatološki proces, ki ga povzroči prekomerno proženje provnetnih citokinov, npr. interleukina (IL)-1, IL-6, citokina interferon gama T-celic pomagalk-1 in dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) (34). Provnetni citokini lahko delovanje miokarda oslabijo nemudoma, z aktivacijo živčne sfingomielinazne poti, pa tudi subakutno (v urah do dnevih) z dušikovim oksidom posredovano zavoro oziroma onemogočenjem betaadrenergičnega delovanja (35).

## ARITMIJE

Aritmija je lahko začetna klinična manifestacija bolezni covid-19. Tako novonastale aritmije kot tudi napredujoče oblike lahko odsevajo neposredno prizadetost srčne mišice. V raziskavi na vzorcu 137 bolnikov iz Wuhana so poročali, da je palpitacije kot enega prvih simptomov bolezni navajalo 7,3 % bolnikov (36). Pri bolnikih s covid-19, ki so jih zdravili v enotah intenzivne terapije (EIT), je bila pogostost aritmij 44,4 %, med hospitaliziranimi bolniki zunaj EIT pa 6,9 % (15). Bolniki z zvišanim Tn so imeli večjo pojavnost malignih aritmij (prekatne tahikardije s hemodinamsko prizadetostjo in prekatne fibrilacije) (8,10).

## VENSKI TROMBEMBOLIZMI

Zaradi dolgotrajne imobilizacije, hiperkoagulabilnega stanja, aktivnega vnetja in nagnjenosti k DIK bolnike s covid-19 bolj ogroža pojav venskih trombembolizmov. Pogostost z ultrazvokom potrjene globoke venske tromboze ob covid-19 je 22,7 % oziroma 27 % v EIT (25). Bolniki imajo zvišane vrednosti D-dimera, fibrinogena in razpadnih produktov fibrina (*angl.* fibrin degradation products, FDP) (37). V primerjavi z blažjo obliko bolezni so pri huje prizadetih bolnikih tudi vrednosti D-dimera in titri FDP bistveno višji. V retrospektivni raziskavi so ugotovili, da je bila vrednost D-dimera > 1  $\mu$ g/mL ob sprejemu napovednik znatno večje ogroženosti za znotrajbolnišnično smrt (OR 18,4) (7). Pri kritično bolnih moramo zato ob kliničnem poslabšanju pomisliti tudi na VTE (vključno s pljučnimi embolizmi) (38).

## KRONIČNA SRČNA OKVARA PRI BOLNIKI S COVID-19

O dolgotrajnem učinku z epidemijami povezanih respiratornih virusov imamo v splošnem malo podatkov. Dolgoročno srčno-žilno okvaro lahko napovemo na podlagi strukturne podobnosti med SARS-CoV in SARS-CoV-2. V okviru 12-letnega spremljanja so pri 25 preživelih po okužbi s SARS-CoV ugotavljali dislipidemije, neurejeno presnovo glukoze in srčno-žilne nepravilnosti (39). Na podlagi 10-letnega spremljanja skupine bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi pljučnice, so poročali o povečani ogroženosti za srčno-žilne zaplete (40). Poškodba miokarda, ki je posledica bodisi tromboze v majhnem žilju ali neposredne virusne poškodbe miocitov, lahko v kombinaciji z odpornostjo na inzulin in srčno-metaboličnim sindromom povzroči fibrozo miokarda, moteno diastolično relaksacijo in srčno popuščanje z bodisi okrnjenim ali ohranjenim iztisnim deležem (41,42). Avtopsijskih izvidov ni veliko, kažejo pa blago, krpasto intersticijsko fibrozo in hipertrofijo miocitov, ki ju ni lahko razlikovati od morebitne prej prisotne srčno-žilne bolezni (43). O potencialno dolgoročnih učinkih SARS-CoV-2 na srce poročajo tudi v dveh nemških kohortnih raziskavah (44,45). V prvi so pri kar 41 % bolnikov (16 od 39 avtopsij) ugotavljali zelo visoko virusno breme SARS-CoV-2 v miokardu (več kot 1000 kopij na  $\mu$ g RNK), a ga ni bilo mogoče pripisati vnetni reakciji (44). Podobno so v drugi, neselekcioniirani kohorti 100 bolnikov, ki so bolezen preboleli, v kar 78 % odkrili nepravilnosti srčne mišice, vključno z vnetjem miokarda, področnim brazgotinjenjem in zvišano vrednostjo označevalcev poškodbe (45). Citirani podatki vsekakor narekujejo

dodatne, obsežnejše kohortne opazovalne raziskave pri osebah, ki so prebolele covid-19. Pri tem se zdi še posebej pomembno, da za sledenje uporabimo večmodalno slikovno diagnostičiranje in fiziološka testiranja.

## ZDRAVLJENJE

Specifičnega zdravljenja za covid-19 še ne poznamo, čeprav raziskujejo številne možnosti. V nadaljevanju na kratko omenjamo le nekatere podporne oblike in potrebne razmisleke v povezavi z zdravljenjem prizadetosti srčno-žilnega sistema (Tabela 2).

**Tabela 2.** Zdravljenje covid-19 – razmisleki o podpori oz. zdravljenju srčno-žilne komponente.

| Srčno-žilni problem                           | Razmisleki in priporočila v zvezi z zdravljenjem                                                                |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| STEMI in NSTEMI                               | primarna PCI oz. tromboliza                                                                                     |
| poškodba miokarda                             | slabša prognoza, spremljanje trenda naraščanja                                                                  |
| hiperkoagulabilno stanje                      | tromboprofilaksa                                                                                                |
| uporaba ACE-I oziroma ARB                     | nadaljevanje zdravljenja + spremljanje raziskav                                                                 |
| uporaba HCQ, CQ in/ali azitromizicina         | v splošnem ni priporočljivo, potrebno je spremljanje QTc; ne uporabljati hkrati z zdravili, ki podaljšujejo QTc |
| imunosupresivno zdravljenje / imunomodulacija | verjetno učinkovito pri nekaterih bolnikih s citokinskim viharjem                                               |
| nujnost mehanske podpore krvnemu obtoku       | IABP in VA ECMO – lahko ob kardiogenem šoku                                                                     |

Legenda: NSTEMI – srčni infarkt brez dviga veznice ST; STEMI – srčni infarkt z dvigom veznice ST; PCI – perkutana koronarna intervencija; ACE-i – zaviralci angiotenzinske konvertaze; ARB – blokatorji angiotenzinskih receptorjev; CQ – klorokin; HCQ – hidroksiklorokin, IABP – znotrajaortna balonska črpalka, VA ECMO – venoarterijska zunajtelesna membranska oksigenacija.

### Protivirusna zdravila

Remdesivir je predhodno zdravilo, ki se presnovi v analog adenozin trifosfata in zavira virusne RNK polimeraze. Zdravljenje z remdesivirjem značilno skrajša čas do izboljšanja (11 dni proti 15 dnevom ob jemanju placeba), pri čemer največjo korist ugotavljajo pri podskupini bolnikov, ki so ob vključitvi v raziskavo potrebovali dovajanje (dodajanje) kisika (46). Pri bolnikih, ki so jih zdravili z remdesivirjem, je bila manjša tudi 14-dnevna smrtnost, a zmanjšanje ni bilo statistično značilno. Pri bolnikih z blago obliko bolezni in pri bolnikih s potrebo po mehanskem predihavanju ali zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO) koristnosti remdesivirja niso zabeležili. Tudi v randomizirani, odprti raziskavi z uporabo lopinavirja/ritonavirja, v katero je bilo vključenih 99 bolnikov s hudo obliko covid-19 v primerjavi s standardnimi postopki zdravljenja niso ugotovili izboljšanja v smislu skrajšanja časa do kliničnega izboljšanja ali večjega preživetja (47).

### Antikoagulacijsko zdravljenje

Zaradi velike pogostosti arterijskih in venskih trombembolizmov je v oskrbi bolnikov, hospitaliziranih zaradi covid-19, pomembno tromboprofilaktično zdravljenje (25,38,38). Če zanj ni zadržkov, predpišemo preventivni odmerek nizkomolekularnega heparina (38,48). Kot je opisano v ločenem prispevku o koagulopatiji ob covid-19, pri bolnikih s težkim potekom bolezni individualno presojamo o zvišanju odmerka heparina do polovičnega terapevtskega odmerka (27,49). Pri tem se moramo zavedati, da obstaja možnost interakcij med neposrednimi oralnimi antikoagulacijskimi zdravili in nekaterimi protivirusnimi zdravili (ribavirin, lopinavir in ritonavir).

## Zaviralci ACE in blokatorji angiotenzinskih receptorjev

Izražanje ACE2, ki je receptor za vstopanje n-SARS-CoV-2 v celice, je postala tema obsežnih razprav ob covid-19, zlasti v povezavi z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) in blokatorjev angiotenzinskih receptorjev, ki jih praviloma uporabljamo kot antihipertenzivna zdravila prve izbire (50,51). Gre za hipotetično možnost povečanja števila receptorjev za ACE in s tem tudi poslabšanja kliničnega poteka okužbe. Koncept so oblikovali na podlagi izsledkov raziskav med izbruhom SARS-CoV, ko so poročali, da zaviralci ACE in ARB povzročijo zvečanje mRNA za receptor ACE2 (52). Dejstvo, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo večje število receptorjev ACE2, je možna razlaga večje smrtnosti diabetikov ob zadnjem izbruhu okužb s SARS-CoV (53). Tudi izvirne raziskave okužb s SARS-CoV na miših so pri osebkih z zmanjšanjem miokardne beljakovine ACE2 pokazale manjšo virusno infiltracijo srčnomišičnega tkiva. Na osnovi nedavnih raziskav ni več jasno, ali zdravljenje z zaviralci ACE poslabša klinični potek okužbe ali bolnike pred slabšim izidom dejansko zaščiti (54). Tudi na tej osnovi veljajo priporočila vseh največjih in najpomembnejših mednarodnih strokovnih kardioloških združenj s področja srčno-žilne medicine, da pri srčno-žilnih bolnikih zdravljenja z zaviralci ACE ali ARB ne prekinjamo oziroma ga ne spreminjamo (55). Temu mnenju smo se pridružili tudi v Združenju za arterijsko hipertenzijo Slovenskega zdravniškega društva in Združenju kardiologov Slovenije ter ga citiramo v prispevku o arterijski hipertenziji in covid-19 (56).

## Hidroksiklorokin/klorokin in azitromizicin

Klorokin je vsestransko bioaktivna učinkovina z *in vitro* protivirusno aktivnostjo proti DNK pa tudi različnim RNK-virusom (vključno s SARS-CoV, MERS-CoV in SARS-CoV-2). Podobne učinke ima tudi hidroksiklorokin, ki ob tem tudi modulira aktivirane imunske celice v smeri zmanjševanja izražanja IL-6 (57). V opazovalni raziskavi so ugotovili, da je lahko zdravljenje pljučnice s klorokinom ali hidroksiklorokinom bolj učinkovito od obravnave v kontrolni skupini ter tudi pospeši konverzijo v virus negativno stanje in skrajša bolezenski potek (58). Kljub citiranim sorazmerno obetavnim napovedim pa velja ostati previden glede izbire tega zdravljenja do zaključka randomiziranih raziskav o učinkovitosti kinolinskih antimalarikov pri covid-19.

Azitromicin je makrolidni antibiotik, ki zavira vnetni proces in izkazuje *in vitro* delovanje proti virusoma ebole in zike (59,60). Kljub nejasnemu mehanizmu delovanja so ga predlagali kot učinkovit dodatek hidroksiklorokinu pri bolnikih s covid-19.

Tako klorokin kot azitromicin imata v splošnem ugoden varnostni profil, a lahko povzročita srčno-žilne neželene učinke, predvsem morebitno podaljšanje dobe QT (61). Azitromicin sicer *in vitro* le minimalno interferira s sistemom citokroma P-450, medtem ko se klorokin presnavlja preko CYP2C8 in CYP3A4/5, kar potencialno pomembno povečuje tveganje pomembnega podaljšanja dobe QT ob uporabi kombiniranega zdravljenja (62,63). S tem v zvezi so nedavno objavili priporočila za obravnavo podaljšanja QTc ob uporabi različnih zdravil ob siceršnji obravnavi drugih elektrofizioloških vprašanj ob covid-19 (64).

## Imunosupresivno in imunomodulatorno zdravljenje

Podobno kot v predhodnih primerih izbruhov SARS in MERS tudi pri covid-19 ne priporočajo rutinske uporabe kortikosteroidov, saj bi lahko že nastalo poškodbo pljuč poslabšali (65). Je pa lahko imunosupresivno zdravljenje za dušenje prekomernega vnetnega odziva (v obliki potencialno zelo škodljivega, s COVID-19 povezanega učinka sindroma sproščanja citokinov – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) vendarle koristno (34,66,67). Nedavno so britanski raziskovalci z dajanjem

deksametazona pri bolnikih (vključeni so bili 2,104 bolniki, ki so vsakodnevno prejeli bodisi 6 mg deksametazona ali placebo), ki so jih zdravili z mehanskim predihavanjem, potrdili za približno tretjino nižjo smrtnost, pri bolnikih, ki so potrebovali kisik, pa je bila smrtnost nižja za približno petino (68).

Presoja laboratorijskih podatkov, kot so zvišana vrednost feritina, povečanje hitrosti sedimentacije eritrocitov ter zmanjšanje števila trombocitov in seštevka hemofagocitičnega odziva (HScore), lahko ob prekomernem vnetju pomaga pri prepoznavanju tistih bolnikov s covid-19, pri katerih bi imunosupresivno zdravljenje morda lahko izboljšalo preživetje (65).

V retrospektivni raziskavi na vzorcu 21 bolnikov s hudim ali kritičnim stanjem covid-19 se je zdravljenje s tocilizumabom, zaviralcem receptorja za IL-6 (ki deluje kot imunomodulator), izkazalo kot učinkovito pri izboljšanju simptomov in preprečevanju kliničnega poslabšanja (69). Trenutno poteka več kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti tocilizumaba in sari-lumaba, drugega zaviralca IL-6, pri bolnikih s covid-19 (70,71).

## PEDIATRIČNA POPULACIJA IN KAWASAKIJEVA BOLEZEN

Na podlagi dosedanjega poteka pandemije se zdi, da je bilo otrokom z okužbo z virusom SARS-CoV-2 oziroma covid-19 sorazmerno prizaneseno. Tako kažejo obsežne nacionalne baze podatkov, bodisi iz Združenega kraljestva (Velika Britanija) ali Združenih držav Amerike (ZDA), ki poročajo, da je pojavnost covid-19 pri otrocih 2% oziroma 1% (71,73). Dejansko pojavnost covid-19 v pediatrični populaciji je težko določiti, saj opazovalne raziskave za potrditev okužbe oziroma bolezni potrebujejo bodisi obstoj tesnih stikov bodisi otroka s simptomi, medtem ko velikega dela okuženih, ki nimajo simptomov, ne prepoznamo nikoli. Tudi v okviru navedenih omejitev med prepoznanimi primeri večina pediatričnih primerov simptomov praktično ni imela ali pa je bila bolezen blaga do zmerna (94,1% primerov) (74).

Na vrhuncu izbruha covid-19 so iz Bergama v Italiji poročali o grozdih Kawasakijske oziroma njej podobne bolezni (75). Kawasakijska bolezen je akutni vaskulitis, ki ga ugotavljamo pri majhnih otrocih ter se kaže z vročino, izpuščaji, injekcijo veznice in limfadenopatijo. V skupini, o kateri so poročali, so bili otroci starejši od tistih, ki so s to boleznijo obolevali sicer, tj. pred izbruhom covid-19 (stari so bili v povprečju 7,5 leta oz. 3 leta v času pred covid-19), več jih je imelo spremenjen ehokardiografski izvid (60 % oz. 10 %), pogosteje pa so pri njih ugotavljali tudi šokovni sindrom ob Kawasakijski bolezni in sindrom aktivacije makrofagov (50 % oz. 0 %). Tudi nadaljnji grozdi bolezni so se pojavili na območjih z visokimi stopnjami okužbe s covid-19, npr. v Londonu (76). Avtorji opisujejo tudi vrsto primerov atipične Kawasakijske bolezni, ki se kaže z veliko pojavnostjo intenzivnega vnetja in disfunkcije levega prekata. Kot odgovor na to je Kraljevo združenje za pediatrijo izdalo navodila v zvezi s to motnjo, ki so ga naslovlili *pediatrični multisistemski vnetni sindrom, časovno povezan s SARS-CoV-2 (PIMS-TS)* (77). Nedavno so tudi iz New Yorka (ZDA) poročali o izbruhu 75 primerov in o treh smrtih zaradi te (nastajajoče) bolezni ter objavili na novo opredeljena diagnostična merila (78).

## ZAKLJUČEK

Pojav in razširitev novega virusnega patogena (n-SARS-CoV-2) v medsebojno zelo povezano in tudi zato ranljivo svetovno populacijo je povzročil klinični sindrom (covid-19), ki je v svojem bistvu posledica presečišča okužbe, vnetja in tromboze. Večina okuženih ima sicer sorazmerno blage simptome in si opomore, starejši in tisti s hkratnimi boleznimi, pa so bolj



dovzetni za okužbo, zlasti za razvoj hude oblike. Zdi se, da so ključni dejavniki potencialno usodne oblike bolezni razvoj akutnega sindroma dihalne stiske (ARDS) in mikrotromboze v pljučih, srcu in ledvicah. Registriranih zdravil za covid-19 sicer še nimamo, a se poleg podpornega kot najbolj obetavna zdijo remdesivir, plazma rekonvalescentov, deksametazon in protitrombotična zdravila.

## KLJUČNA SPOROČILA

- Srčno-žilni dejavniki tveganja pomenijo pri zbolelih s covid-19 pomembno nagnjenost k hujšemu poteku bolezni in slabšem izidu zdravljenja.
- Srčno-žilne manifestacije covid-19 obsegajo zvišanje vrednosti srčnih bioloških označevalcev (ishemične in neishemične etiologije), srčne aritmije, arterijske in venske tromboembolizme, lahko pa se kažejo tudi s popuščanjem, kardiogenim šokom in srčnim zastojem.
- S področij z visoko stopnjo okužb s covid-19 so poročali o skupkih atipične Kawasakijeve bolezni pri otrocih.
- Registriranih zdravil za covid-19 še nimamo, se pa poleg podpornega zdravljenja kot najbolj obetavni zdijo remdesivir, plazma rekonvalescentov, deksametazon in protitrombotična zdravila.
- Ob uporabi različnih, sicer še vedno poskusnih oblik specifičnega zdravljenja moramo biti še posebej pozorni tudi na morebitne neželene učinke in interakcije med zdravili ob kombiniranem dajanju.
- Uporaba zaviralcev ACE ne poslabša kliničnega poteka bolezni.

## LITERATURA

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Dosegljivo 01.10.2020 na URL: <https://covid19.who.int/>.
2. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1470–7.
3. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, Annabi MS, Addad F, Ribeiro MH, et al. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. *Can J Cardiol* 2020;36:1068–80.
4. Patil M, Singh S, Henderson J, Krishnamurthy P. Mechanisms of COVID-19-induced cardiovascular disease: Is sepsis or exosome the missing link? *J Cell Physiol* 2020 Oct 20. doi: 10.1002/jcp.30109.
5. Kapoor MC. Respiratory and cardiovascular effects of COVID-19 infection and their management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2020;36:Suppl 1:S21–S28.
6. Rastogi A, Tewari P. Covid 19 and its cardiovascular effects. *Ann Card Anaesth* 2020;23:401–8.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al; and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–9.
9. Phelps M, Christensen DM, Gerds T, Fosbøl E, Torp-Pedersen C, Schou M, et al. Cardiovascular comorbidities as predictors for severe COVID-19 infection or death. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;qcaa081.
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–8.
11. China CDC. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:113–22.
12. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:E009.
13. Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res* 2004;95:1140–53.
14. Khadke S, Ahmed N, Ahmed N, Ratts R, Raju S, Gallogly M, de Lima M, Sohail MR. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virol J.* 2020 Oct 15;17:154.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9.
16. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020;18: 1752–5.
17. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematology* 2020;7: e362–e363.
18. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *New Engl J Med* 2020;382:2372–4.
19. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human

- immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020;41:ehaa190.
20. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. (2020). Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41:2130.
  21. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-segment elevation in patients with COVID-19—A case series. *New Engl J Med* 2020;382:2478–80.
  22. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:819.
  23. Sánchez-Recalde Á, Solano-López J, Miguelena-Hycka J, Martín- Pinacho JJ, Sanmartín M, Zamorano JL. COVID-19 and cardiogenic shock. Different cardiovascular presentations with high mortality. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:669–72.
  24. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911–5.
  25. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7.
  26. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Ceccon M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al, Humanitas COVID-19 Task Force. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9–14.
  27. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
  28. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259–60.
  29. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323:2493–502.
  30. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1036–41.
  31. Sugiura M, Hiraoka K, Ohkawa S, Ueda K, Matsuda T. A clinicopathological study on cardiac lesions in 64 cases of disseminated intravascular coagulation. *Jpn Heart J* 1977;18:57–69.
  32. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020;141:1930–6.
  33. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 2020;323:1612–4.
  34. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4.
  35. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res* 2015;116:1254–68.
  36. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025–31.
  37. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1116–20.
  38. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020 Oct 19:1–15.
  39. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years

- after infection. *Sci Rep* 2017;7:9110.
40. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-CH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313:264–74.
41. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533–46.
42. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831–40.
43. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, Xiao S-Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020;33:1007–14.
44. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiology* 2020;e203551.
45. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020;e203557.
46. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—Final Report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoA2007764.
47. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787–99.
48. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1859–65.
49. Vižintin Cuderman T, Tratar G. Hiperkoagulabilnost pri COVID-19. In: Fras Z, Košnik M, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine*. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2020. p. 51–7.
50. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* 2020;38:781–2.
51. Sommerstein RGC. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ* 2020;368:M810–M.
52. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gai H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–9.
53. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618–25.
54. Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad Med J* 2020;96:403–7.
55. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653–9.
56. Brguljan-Hitij J. Arterijska hipertenzija in Covid-19. In: Fras Z, Košnik M, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine*. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2020. p. 45–50.
57. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105945.
58. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72–3.
59. Simoons S, Laekeman G, Decramer M. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. *Respir Med* 2013;107:637–48.
60. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the

- developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:14408–13.
61. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis* 2007;7:549–58.
  62. Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway pharmacokinetics /pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2017;27:164–7.
  63. Kim K-A, Park J-Y, Lee J-S, Lim S. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch Pharm Res* 2003;26:631–7.
  64. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the heart rhythm Society COVID-19 Task force; electrophysiology section of the American College of cardiology; and the electrocardiography and arrhythmias Committee of the Council on clinical cardiology, American heart association. *Circulation* 2020;141:e823–e831.
  65. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473–5.
  66. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Lee Hough C, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671–84.
  67. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systemic review and metaanalysis. *J Infect* 2020;81:e13–20.
  68. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—Preliminary report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436.
  69. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:10970–5.
  70. National Cancer Institute Naples. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia (TOCIVID-19). Dosegljivo 10.06.2020 na URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>.
  71. Sanofi. Sarilumab COVID-19. Dosegljivo 10.06.2020 na URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327388>.
  72. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20,133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
  73. Bialek S, Gierke R, Hughes M. Coronavirus disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–6.
  74. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702.
  75. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1771–8.
  76. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10237):1607–8.
  77. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance — Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (1 May 2020). Dosegljivo 30.09.2020 na URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
  78. Cuomo A, Zucker HA, Dreslin S, for New York State Department of Health. Health Advisory: Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 interim case definition in New York State. Published online 13th May 2020. Dosegljivo 30.09.2020 na URL: [https://health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-13\\_health\\_advisory.pdf](https://health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-13_health_advisory.pdf).



# ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN COVID-19

ARTERIAL HYPERTENSION AND COVID-19

JANA BRGULJAN-HITIJ

## IZVLEČEK

Arterijska hipertenzija je kronična bolezen, za katero trpi 1,3 milijarde ljudi po svetu. Njena razširjenost s starostjo narašča in jo pri ljudeh, starejših od 60 let, ocenjujejo na približno 60 %. Ker covid-19 bolj pogosto prizadene starejše ljudi, ni naključje, da diagnozo arterijske hipertenzije večkrat najdemo pri ljudeh s covid-19. Ugotavljajo, da je pri njih hipertenzija najpogostejša pridružena bolezen, čeprav ni jasno, ali zgolj zato, ker je najpomembnejši dejavnik obolevnosti višja starost, ali gre za neodvisni dejavnik tveganja. Uporaba ACEi/ARB ne pomeni večjega tveganja obolevnosti s covid-19 in neugodnega izida bolezni, prav tako za zdaj tudi ni dokazov o bolj ugodnem izidu bolezni pri bolnikih, ki bi jih namensko zdravili v tej smeri. Poskrbeti moramo, da bolniki v času pandemije covid-19 ne pozabijo na pomembnost zdravljenja arterijske hipertenzije, zato skušamo z njimi ostati v stiku vsaj na daljavo.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, covid-19, ACE/ARB.

---

## ABSTRACT

*Arterial hypertension is chronic disease which affects about 1,3 billions of people around the world. Prevalence of hypertension is about 60% in people over 60 years. COVID-19 affects mostly older people so probably there is no coincidence that hypertension is the most frequent observed comorbidity. It is not clear if it is hypertension per se or older age of patient which influence on the illness. Use of ACE/ARB was not confirmed either as far or benefit in patient with Covid. Use of these agents should not be discontinued on the basis of current evidences.*

*Keywords: arterial hypertension, COVID-19, ACE/ARB.*

## UVOD

Razumevanje povezave med arterijsko hipertenzijo in okužbo s covid-19 je zelo pomembno za boljše razumevanje bolezni in njenih posledic, da bi lahko preprečili pomembne srčno-žilne dogodke in hkrati prepoznali osebe, ki so bolj izpostavljene tveganju neugodnega izida bolezni. Ob tem bi želeli tudi vedeti, ali zdravljenje hipertenzije lahko poslabša potek omenjene okužbe oziroma ali je bolnik, ki prejema določeno zdravljenje, za bolezen bolj dovzeten. To so dileme, ki jih bomo skušali razjasniti v našem prispevku.

## POVEZAVA SVETOVNIH KATASTROF IN KRVNEGA TLAKA

V zgodovini človeštva so se v svetu dogajale številne katastrofe, kot so potresi, teroristični napadi in drugi stresni dogodki. Videti je, da ob njih lahko pride do povišanja krvnega tlaka oziroma povečane srčno-žilne umrljivosti in slabšega preživetja (1,2). Tako pričakujemo, da bo tudi v času pandemije in ob izbruhu koronavirusne bolezni 19 (covid-19) prišlo do neugodnih vplivov na zdravje ter na srčno-žilno obolevnost in urejenost krvnega tlaka.

Arterijska hipertenzija je kronična bolezen, za katero trpi 1,3 milijarde ljudi po svetu. Njena razširjenost (prevalenca) s starostjo narašča in jo pri ljudeh, starejših od 60 let, ocenjujejo na približno 60 %. Covid-19 bolj pogosto prizadene starejše ljudi, zato ni naključje, da diagnozo arterijske hipertenzije pogosto ugotavljamo prav pri bolnikih s covid-19.

Negativne posledice pandemije bodo po eni strani vezane na bolezensko delovanje virusa in na drugi strani na slab nadzor nad srčno-žilnimi dejavniki med pandemijo tako s strani bolnika kot s strani dosegljivosti zdravstvenega sistema. S strani bolnika nedvomno obstaja več vzrokov slabše urejenosti krvnega tlaka med epidemijo. Med njimi imajo velik pomen stres z aktivacijo simpatičnega živčnega sistema, sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) in drugih hormonskih dejavnikov, ki se kažejo v povišanem krvnem tlaku. Pomemben je tudi neugoden vpliv zanemarjanja zdravega načina življenja z uživanjem hrane, ki vsebuje preveč soli in maščob, ter zmanjšanje telesne aktivnosti. Ob tem se povečuje tudi nezaposlenost, ki je nedvomno povezana s slabšim počutjem ljudi, kar vpliva na povišanje vrednosti krvnega tlaka. Na določenih območjih lahko pride do omejene preskrbe z zdravili, zato je slabši tudi nadzor nad vrednostmi krvnega tlaka. Zdravstveni sistem je preobremenjen in tudi zdravstvene usluge niso vedno na voljo. Bolnike je obiska zdravstvenih ustanov strah in čakajo, da se pred iskanjem pomoči njihovo stanje resnično poslabša.

## POVEZAVA MED ARTERIJSKO HIPERTENZIJO IN COVID-19

Glede na veliko razširjenost arterijske hipertenzije pri bolnikih s covid-19, predvsem pri bolnikih s hujšim potekom bolezni, so se v strokovni javnosti pojavile hipoteze, da lahko arterijska hipertenzija predstavlja dejavnik tveganja za covid-19 ter pomembno prispeva k širjenju bolezni covid-19 in hkrati k njenemu slabšemu poteku.

V začetnih objavah znanstvenih raziskav so ugotavljali, da naj bi bila pojavnost hipertenzije večja pri bolnikih s covid-19. Prvi podatki so prispeli iz Kitajske, kjer so v raziskavi ugotovili, da imajo bolniki s hipertenzijo dvakrat večje tveganje umrljivosti kot bolniki brez hipertenzije (3).

V raziskavi SARS-RAS italijanskega združenja za hipertenzijo (IACCARINO G, Hypertension 2020) so v nasprotju z navedenimi trditvami ugotovili, da je pojavnost hipertenzije pri bolnikih s covid-19, če so jih primerjali z enako starimi bolniki splošne populacije, približno enaka. Pojavnost so primerjali z večletnimi serijami podatkov ob Svetovnem dnevu hipertenzije (4). Z nadaljnjo logistično regresijo dejavnikov smrti so ugotovili, da hipertenzija sama po sebi ni statistično značilno povezana s smrtnostjo, pač pa je povezava statistično značilna za sladkorno bolezen, KOPB in kronično ledvično bolezen, pri čemer je najbolj pomemben dejavnik še vedno starost (5).

Ob tem Hamer s sodelavci na kohortnih podatkih nacionalnega registra hospitalizacij v objavi »Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease in Relation to COVID-19 Hospitalization: A Community-Based Cohort Study of 387,109 Adults in UK« ugotavlja, da so ljudje, ki



so telesno manj aktivni, kadilci, uživalci alkohola in ljudje s prekomerno težo bolj dovzetni za pojav covid-19 in imajo tudi do štirikrat večjo obolevnost.

Ugotovili so tudi povezavo med povečanjem telesne teže in resnostjo okužbe s covid-19. Mehanizem povezave ni jasen in je verjetno raznolik (6).

## ZDRAVLJENJE AH IN COVID-19

### Možen negativen vpliv

Zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem (RAAS), zaviralci konvertaze angiotenzina (ACE) ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev (ARB) so zdravila prve izbire pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Uporabljamo jih tudi pri zdravljenju srčnega popuščanja, ishemične bolezni srca, kronične ledvične bolezni in sladkorne bolezni. Njihova uporaba je zelo razširjena, zato ne presenečajo ugotovitve raziskav, da veliko bolnikov s covid-19 prejema zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem.

Sistem RAAS je glavni sistem nadzora nad srčno-žilnim sistemom in ledvično funkcijo, vključno s spremljanjem krvnega tlaka. Je zapleten in ga na molekularni ravni še niso dokončno raziskali. Izsledki raziskav na živalih kažejo, da je angiotenzin pretvarjajoči encim 2 (ACE2), na membrano vezana aminopeptidaza, ki je obilno izražena v pljučih, srcu in drugih tkivih (možgani, prebavila, maščobno tkivo, ledvice), funkcionalni receptor za vstop SARS-CoV-2 v celice (2). Seveda je sistem RAAS zelo kompleksen. Njegov razvoj se je začel že leta 1898, receptorje ACE2 pa so odkrili leta 2000. Podatki kažejo, da na molekularni ravni še zdaleč ne vemo vsega. Ker tudi podatkov raziskav na vzorcih živali ne moremo neposredno projicirati na ljudi, je za klinično delo vedno pomembno, kaj se dejansko dogaja v populaciji.

Mancia s sodelavci je v naši bližini, v izjemno prizadeti italijanski pokrajini Lombardija, izvedel večjo raziskavo, v kateri je preučeval povezavo med uporabo antihipertenzivnih zdravil iz skupine zaviralcev RAAS in tveganjem za pojav covid-19. V raziskavo je bilo vključenih 6272 bolnikov, pri katerih so okužbo s SARS-CoV-2 v obdobju med 21. februarjem in 11. marcem 2020 potrdili z nazofaringealnim brisom. Raziskovalno skupino so primerjali s 30.759 bolniki iste starosti, istega spola in iz iste občine. V obeh skupinah (raziskovalna in kontrolna) je bila povprečna starost bolnikov  $68 \pm 13$  let, 37 % bolnikov je bilo ženskega spola. Bolniki iz študijske skupine so imeli v osnovi slabši klinični profil in večjo razširjenost srčno-žilnih bolezni (arterijska hipertenzija, koronarna srčna bolezen, srčno popuščanje), kronične ledvične bolezni in sladkorne bolezni v primerjavi z bolniki iz kontrolne skupine. Bolniki s covid-19 so bili v slabšem zdravstvenem stanju v primerjavi s splošno populacijo. Tudi ACEi/ARB so uporabljali bolj pogosto kot druga zdravila. Dokazali so, da zaviralci sistema RAAS ne vplivajo na dovzetnost za covid-19, kar velja za oba spola ter tudi za mlajše in starejše bolnike. ACEi in ARB ne vplivajo na potek in razvoj bolezni covid-19. Izsledke raziskave so v začetku maja 2020 objavili v ugledni reviji *New England Journal of Medicine* (7).

Sledila je objava raziskave v reviji *JAMA Cardiology*, v kateri so Mehta s sodelavci preučevali povezavo med uporabo ACEi/ARB in verjetnostjo okužbe s covid-19 (potrjen test na covid-19) ter povezavo med uporabo ACEi/ARB v podskupini bolnikov, ki so bili pozitivni na covid-19, in hujšim potekom bolezni (npr. hospitalizacija, sprejem v enoto intenzivne nege in potreba po mehanskem predihavanju). V raziskavo je bilo vključenih 18.472 bolnikov, ki so bili testirani na SARS-CoV-2, med katerimi je bilo 7384 (49 %) moških, 12.725 (69 %) pripadnikov bele rasne skupine povprečne starosti 49 let. Od 18.472 preiskovancev je v času raziskave 2.285 (12,4 %)

prejemalo ACEi/ARB. Okužbo s SARS-CoV-2 so potrdili pri 1735 bolnikih (9,4 %). Med bolniki s potrjeno okužbo je bilo 421 bolnikov (24,3 %) sprejetih v bolnišnico in 161 bolnikov (9,3 %) v enoto intenzivne terapije, medtem ko je 111 bolnikov (6,4 %) potrebovalo mehansko podpiranje. V raziskavi niso dokazali povezave med uporabo ACEi/ARB in povečanim tveganjem covid-19. Klinični podatki omenjene raziskave podpirajo trenutna priporočila, da pri bolnikih, pozitivnih na SARS-CoV-2, nadaljujemo zdravljenje z ACEi/ARB v skladu s trenutno veljavnimi priporočili (8).

Na koncu naj omenimo še v reviji *Lancet* objavljena dognanja raziskave, ki jo je opravil Francisco de Abajo s sodelavci. Gre za farmakoepidemiološko raziskavo na vzorcu 139 odraslih bolnikov, ki so bili v marcu 2020 zaradi covid-19 sprejeti v bolnišnico v Madridu (Španija). Kontrolna skupina je bila izbrana iz populacije v letu 2018 in je obsegala 11.390 ljudi, od tega 444 (39 %) žensk srednje starosti 69,1 leta (SD 15,4). V raziskavi so se osredotočili na preučevanje sprejemov v bolnišnico in potrjen izvid covid-19 s PCR. Primerjali so zaviralce RAAS (pretežno ACE in ARB) in druga antihipertenzivna zdravila. Zaviralci RAAS niso pomenili večjega tveganja za sprejem v bolnišnico, za zaplete v obravnavi in za sprejem v intenzivno enoto (1,08; 0,80–1,47). Vpliva starosti, spola in srčno-žilnih bolezni niso prepoznali. Razlike med ACE in ARB ni bilo (9).

### **Možen pozitiven vpliv**

Zanimiva je tudi druga stran znanstvenega razmišljanja, ki se osredotoča na vprašanje, ali bi z zaviralci RAAS morda lahko zdravili ali pomembno vplivali na potek bolezni covid-19.

Povečana koncentracija topnega ACE2 v krvnem obtoku bi lahko nase vezala virus in preprečila delovanje na ostale receptorje ACE2 v pljučnem tkivu in drugje (10). Dodatna možnost je uporaba rekombinantnega ACE2, nobene od omenjenih tehnik pa do zdaj še niso testirali na ljudeh.

Naj omenimo še najnovejšo raziskavo BRACE CORONA, katere rezultati so bili objavljeni na zadnjem virtualnem kardiološkem kongresu. Gre za multicentrično raziskavo, v katero je bilo vključenih 500 bolnikov iz registra covid-19, ki so prejemali ACEi ali ARB in so jih 30 dni opazovali ob nadaljevanju ali ukinitvi omenjenega zdravljenja. Izsledki raziskave žal niso pokazali koristnosti zdravljenja, a tudi nikakršne škode. To potrjuje že omenjeno stališče mednarodnih organizacij, da moramo bolnike z AH zdraviti po sprejetih mednarodnih smernicah (11).

## **ZAKLJUČEK**

Ugotavljamo torej, da je hipertenzija med najpogostejšimi pridruženimi boleznimi pri bolnikih s covid-19. Ali gre za neodvisen dejavnik tveganja ali je hipertenzija dejansko povezana z večjo pojavnostjo covid-19 pri najbolj ogroženi, tj. starejši populaciji, žal ne vemo. Nedvomno pa sprememba življenjskega stila v času omejitev med pandemijo covid-19 neugodno vpliva na urejenost krvnega tlaka in na srčno-žilne dogodke.

Kljub večjemu deležu ljudi s pridruženo arterijsko hipertenzijo ob okužbi s covid-19 dosedanje raziskave, ki so zajele veliko število ljudi, kažejo, da uporaba ACEi/ARB ne pomeni večjega tveganja glede obolevnosti in tudi izida bolezni covid-19.

Pomembno je, da je tudi v času pandemije poskrbimo za dobro urejenost krvnega tlaka, da ljudje ohranijo dobre življenjske navade in da ne prekinejo z jemanjem antihipertenzivnih zdravil.

Mnenju svetovnih organizacij, kot so ESH, ESC, AHA in druge, se pridružujeta tudi slovensko Združenje za hipertenzijo in slovensko Združenje za kardiologijo, ki soglašata, da moramo pri bolnikih s covid-19 nadaljevati z zdravljenjem, razen če obstaja druga trdna klinična utemeljitev kot pri drugih skupinah antihipertenzivnih zdravil (npr. nizek krvni tlak, akutna ledvična odpoved).

Ker dokazov, ki bi pokazali ugoden učinek zdravljenja z zaviralci sistema RAAS pri bolnikih s covid-19 ni, jih ob odsotnosti indikacij za njihovo uvedbo (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen) v kontekstu covid-19 ne uvajamo (12).

Poskrbeti moramo, da bolniki v času pandemije ne pozabijo na pomembnost zdravljenja arterijske hipertenzije in so v stiku z zdravstvenim osebjem tudi na daljavo.

## LITERATURA

1. Saito K, Kim JI, Maekawa K, Ikeda Y, Yokoyama M. The great Hanshin-Awaji earthquake aggravates blood pressure control in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10:217–21.
2. Gerin W, Chaplin W, Schwartz JE, Holland J, Alter R, Wheeler R, et al. Sustained blood pressure increase after an acute stressor: the effects of the 11 September 2001 attack on the New York City World Trade Center. *J Hypertens* 2005;23:279–84.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62. Erratum in: *Lancet*. 2020;395:1038.
4. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, SARS-RAS Investigators. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension* 2020;76:366–72.
5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–81.
6. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020;142:4–6.
7. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apoloni G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431–40.
8. Mehta N, Ankur K, Nowacki SA, et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;E1–E6.
9. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* 2020;395:1705–14.
10. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)* 2020;134:543–5.
11. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, et al. BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J* 2020;226:49–59.
12. COVID-19 in zdravljenje z zaviralci konvertaze angiotenzina (ACE) ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARB). Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko združenje družbo; 2020. Dosegljivo 30.10.2020 na URL: <https://hipertenzija.org/covid-19/>.

# HIPERKOAGULABILNOST PRI COVID-19

## HYPERCOAGULABILITY IN COVID-19

TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN<sup>1</sup>, GREGOR TRATAR<sup>1,2</sup>

### IZVLEČEK

Hiperkoagulabilnost pri bolezni covid-19 se klinično kaže kot povečana nagnjenost k trombotičnim dogodkom, predvsem v venskem pa tudi v arterijskem povirju in v pljučni mikrocirkulaciji. V laboratorijskih preiskavah beležimo zvišano vrednost D-dimerja, ki je hkrati tudi eden najpomembnejših prognostičnih kazalnikov pri bolezni covid-19. Koncentracija fibrinogena je normalna ali blago zvišana, koagulacijski časi niso pomembno podaljšani, pomembna trombocitopenija je redka. Mehanizem hiperkoagulabilnosti ima številne vzroke in ga še niso povsem pojasnili. Povezujejo ga s sistemskim vnetnim odgovorom, neposredno poškodbo endotela in stazo ob akutni bolezni. Pri vseh hospitaliziranih bolnikih s covid-19 je pomembno zlasti preprečevanje venskih trombembolizmov, praviloma s preventivnimi odmerki heparina, pri bolj ogroženih bolnikih pa posežemo tudi po nekoliko višjih odmerkih. Zdravljenje akutnih trombotičnih zapletov poteka v skladu z ustaljenimi smernicami.

Ključne besede: covid-19, hiperkoagulabilnost, venski trombembolizmi, arterijske tromboze.

### ABSTRACT

*Hypercoagulability in COVID-19 patients results in excessive blood clot formation both in the venous and in the arterial system as well as in pulmonary microcirculation. D-dimer is increased in patients with hypercoagulability and is also the most important prognostic factor in COVID-19 patients. The fibrinogen concentration is usually normal and coagulation times are not significantly prolonged, significant thrombocytopenia is rare. Hypercoagulability is triggered through several mechanisms, which are not yet completely clarified. It is linked to inflammation, endothelial damage and blood stasis. In all hospitalized COVID-19 patients, prevention of venous thromboembolism is extremely important. We use standard prophylactic doses of heparin, however, in selected high-risk patients, higher doses can be used. Acute thromboembolic events in COVID-19 patients are usually treated according to established guidelines.*

*Keywords: covid-19, hypercoagulability, venous thromboembolism, arterial thrombosis.*

### UVOD

Konec leta 2019 so na Kitajskem pričeli opazovati nenavadne primere pljučnic. Kasneje se je izkazalo, da gre za koronavirusno bolezen 2019 (*angl.* coronavirus disease, covid-19), ki jo povzroča SARS-CoV-2 in je v nadaljnjih mesecih prizadela ves svet. Že prva poročila o

kliničnih značilnostih bolnikov s covid-19 so opozorila na povišane vrednosti D-dimerja, ki je razgradni produkt fibrina in označevalec aktivacije koagulacijskega sistema (1). Pri bolnikih, ki so umrli za posledicami covid-19, je bila vrednost D-dimerja pomembno višja kot pri bolnikih, ki so okužbo preživel (2). V prispevku osvetljujemo mehanizme aktivacije koagulacije pri bolnikih s covid-19 in povezavo s tromboemboličnimi dogodki ter predstavljamo možnosti terapevtskega ukrepanja za preprečevanje in zdravljenje tromboemboličnih dogodkov.

## ZNAČILNOSTI KOAGULOPATIJE PRI COVID-19

Sprva je kazalo, da je koagulopatija, ki jo srečamo pri covid-19, podobna tisti, ki jo lahko sproži tudi druge hude okužbe, na primer sepsa, v sklopu katere lahko pride do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Pri slednji aktivacija koagulacije privede do porabe koagulacijskih faktorjev in se laboratorijsko pokaže tako s kazalniki aktivirane koagulacije (povišana vrednost D-dimerja in drugih razgradnih produktov fibrina) kot s kazalniki porabe koagulacijskih faktorjev (podaljšanje globalnih koagulacijskih časov, kot sta protrombinski čas in aktivirani parcialni tromboplastinski čas, znižanje koncentracije fibrinogena). Sprva so poročali, da je kar 70 % bolnikov, ki so umrli zaradi covid-19, izpolnjevalo merila DIK (3), a se je izkazalo, da se je DIK razvila šele kasneje v poteku bolezni in da je koagulopatija pri covid-19 drugačna. V začetku bolezni so namreč izraženi kazalniki aktivacije koagulacije, medtem ko je koncentracija fibrinogena normalna ali celo blago zvišana in tudi koagulacijski časi niso podaljšani (3,4).

### Mehanizmi aktivacije koagulacije pri covid-19

Mehanizmi aktivacije koagulacije niso dokončno raziskani, vse bolj pa postaja jasno, da so mnogoteri (5) ter da gre za povezavo z imunskimi mehanizmi in vnetjem (imunotromboza) (6). SARS-CoV-2 vstopa v celice preko receptorja ACE2 (*angl.* angiotensin converting enzyme 2) ob pomoči transmembranske proteinaze serin 2 (TMPRSS2). Receptor ACE2 je prisoten na številnih celicah, tj. makrofagih, endotelnih celicah, pnevmocitih, miokardu, gladkih mišicah (7). Aktivacija vnetja povzroča sproščanje proinflammatoryh citokinov, kar lahko privede do sindroma aktivacije makrofagov (*angl.* macrophage activation syndrome, MAS) in spodbujanja koagulacije zaradi izražanja tkivnega faktorja tako na makrofagih kot na endotelnih celicah (4). Neposredna poškodba žilnega endotela privede do sproščanja koagulacijskega faktorja VIII ter von Willebrandovega faktorja in P-selektina, kar spodbuja agregacijo in adhezijo trombocitov. Izguba aktivnosti ACE2 v prizadetih celicah privede do kopičenja angiotenzina II in zmanjšanja koncentracije angiotenzina 1–7, kar spodbuja lokalno vazokonstrikcijo, zmanjša nastajanje dušikovega oksida in poveča trombogenost (8). Nekateri poročajo tudi o prisotnosti antikardiolipinskih protiteles (9) in o znakih aktivacije komplementa, a je o njihovem pomenu zaenkrat še malo podatkov.

## TROMBEMBOLIČNI DOGODKI PRI COVID-19

V sklopu koagulopatije pri bolnikih s covid-19 pride do trombotičnih zapletov tako v mikrocirkulaciji kot v venah in arterijah.

### Trombotična mikroangiopatija pri covid-19

Trombotična mikroangiopatija igra pomembno vlogo pri prizadetosti pljuč v sklopu covid-19. SARS-CoV-2 v pljučih napade pnevmocite ter sproži močno aktivacijo vnetja in makrofagov ter sproščanje prokoagulantnih dejavnikov, ki prodrejo v alveolno mikrocirkulacijo in

povzročajo mikrotromboze (4,10). Nedavno so poročali o seriji avtopsij pri 11 bolnikih, umrlih zaradi covid-19. Bolniki niso imeli znakov ali simptomov venskih tromboembolizmov (VTE), pri vseh pa so odkrili znake trombotične mikroangiopatije (11).

### Venski tromboembolizmi

Že zgodnji podatki so nakazovali, da utegne biti pojavnost VTE večja pri covid-19, zlasti pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT). Prvo sistematično poročilo francoskih raziskovalcev na seriji 107 bolnikov s covid-19, ki so jih zdravili v EIT, je pokazalo veliko pojavnost pljučne embolije, ki so jo odkrili pri 20 % bolnikov. Pojavnost je bila približno dvakrat večja kot pri seriji enako prizadetih bolnikov, ki so jih zdravili leto poprej (12). V nekoliko večji raziskavi na Nizozemskem so pri 184 bolnikih, ki so jih zdravili v EIT, ugotovili visoko pojavnost arterijskih in venskih tromboemboličnih zapletov, ki je znašala kar 49 %. V večini primerov je šlo za pljučno embolijo (13). K tveganju VTE ne prispevajo le ustaljeni dejavniki tveganja (akutna bolezen, nepomičnost, venski katetri itd.), temveč tudi koagulopatija v sklopu covid-19. Pri bolnikih s sindromom akutne dihalne stiske (*angl.* acute respiratory distress syndrome, ARDS) je bila namreč pojavnost tromboemboličnih dogodkov večja, če je ARDS nastopil v sklopu covid-19 in ne kot posledica drugih vzrokov (14).

### Arterijske zapore

Pri bolnikih s covid-19 poročajo tudi o arterijskih zaporah, a se poročila za zdaj nanašajo le na posamezne bolezni. Največkrat omenjajo možgansko kap pri mladih posameznikih, večinoma brez pridruženih srčno-žilnih bolezni. Pojavnost možganskožilnih dogodkov ocenjujejo na 2,8–3,8 % (15). Poročajo pa tudi o bolnikih s trombozo koronarnih arterij (16) ter aorte in arterij spodnjih udov (17).

## PREPREČEVANJE TROMBOTIČNIH ZAPLETOV PRI COVID-19

### Preprečevanje venske tromboembolije

Bolniki, ki se zaradi bolezni covid-19 zdravijo doma, preprečevanja VTE z zdravili ne potrebujejo. Zanje veljajo splošna priporočila za preprečevanje VTE (dobra hidriranost, gibanje v okviru zmožnosti) (18).

Pri bolnikih, ki se zaradi bolezni covid-19 zdravijo v bolnišnici, VTE vedno preprečujemo tudi z zdravili. Pri bolnikih na navadnem oddelku praviloma zadoščajo običajni preprečevalni odmerki heparina (19), pri bolnikih v intenzivnih enotah pa lahko po individualni presoji posežemo tudi po višjih odmerkih.

V nadaljevanju podajamo priporočila za obravnavo hospitaliziranih bolnikov s covid-19, ki so bila oblikovana spomladi 2020 na Kliničnem oddelku za žilne bolezni v sodelovanju s Klinikom za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

Bolnikom, ki se zdravijo na navadnih oddelkih, največkrat predpišemo preventivne odmerke nizkomolekularnega heparina (Tabela 1).

Zadržki za uporabo nizkomolekularnih heparinov so:

- ledvična okvara z  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$  ali akutna ledvična odpoved; v tem primeru posežemo po nefrakcioniranem heparinu (heparin 5000 E/12 h, subkutano);
- trombocitopenija  $< 30 \times 10^9/\text{l}$ ;

- aktivna krvavitev;
- bolnik, ki že prejema antikoagulacijsko zdravljenje.

**Tabela 1.** Preprečevalni odmerki nizkomolekularnega heparina.

| Nizkomolekularni heparin | Odmerek                                                   |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| dalteparin               | 5000 E/24 sc.                                             |
| nadroparin               | TT < 70 kg: 0,4ml/24 h sc.<br>TT > 70 kg: 0,6 ml/24 h sc. |
| enoksaparin              | 40 mg/24 h sc.                                            |

Legenda: sc. – subkutano; TT – telesna teža.

Pri bolnikih v intenzivnih enotah, zlasti pri bolnikih z večkrat povečanimi vrednostmi D-dimerja in hiperfibrinogenemijo, je tveganje tromboemboličnih zapletov dodatno povečano. Pri njih se lahko, če ni zadržkov, odločimo za višji, »vmesni« odmerek heparina:

- polovični terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina, najraje dalteparina 50 E/kgTT/12 ur (pri stabilni ledvični bolezni z oGFR 30–60 ml/min odmerek znižamo za 25–30 %) ali
- nefrakcionirani heparin v infuziji z vzdrževanjem aPTČ 45–60 sekund; začetni odmerek je 12 E/kg TT/uro (brez bolusa). Vrednosti aPTČ spremljamo enkrat dnevno oziroma 6 ur po vsaki spremembi odmerka.

Preprečevanje VTE z zdravili traja ves čas zdravljenja v bolnišnici in jih ob odpustu praviloma ukinemo. Le izjemoma lahko zdravljenje s preventivnimi odmerki heparina podaljšamo do 30 dni po odpustu, če gre za bolnika, ki ostaja slabo pomičen in ima več dejavnikov tveganja za nastanek VTE (18,19).

### Preprečevanje arterijskih zapor

Pri bolnikih, ki so že pred okužbo prejeli antiagregacijska zdravila zaradi znane ateroskleroze in njenih zapletov, z antiagregacijskimi zdravili nadaljujemo, dokler je število trombocitov večje od  $30 \times 10^9/l$  in bolnik aktivno ne krvavi (20). Če so bolniki že pred okužbo prejeli tudi statine, z njimi nadaljujemo, če za to ni zadržkov. Če se pri bolniku s covid-19 razvije hepatopatija s porastom vrednosti jetrnih transaminaz nad trikratnik zgornje razmejitvene vrednosti, statine prehodno ukinemo (21).

Zaenkrat ni dokazov, da bi bilo pri bolnikih s covid-19 smiselno na novo uvajati antiagregacijsko zdravljenje ali statine, če niso utrpeli arterijskih trombotičnih dogodkov.

## ZDRAVLJENJE TROMBOTIČNIH ZAPLETOV PRI COVID-19

### Venski trombembolizmi

Bolnike s potrjeno VTE zdravimo po ustaljenih smernicah za zdravljenje VTE (22,23). Pri izbiri zdravila in določitvi odmerka upoštevamo ledvično funkcijo, telesno težo, število trombocitov, vrednosti koagulacijskih testov, tveganje krvavitve ter druge značilnosti bolnika in poteka bolezni. Zdravljenje običajno pričnemo s terapevtskimi odmerki heparina, če za to ni zadržkov. Praviloma posežemo po nizkomolekularnem heparinu v deljenih odmerkih, v primeru okrnjene ledvične funkcije z oGFR < 30 ml/min ali ob akutni ledvični odpovedi pa po nefrakcioniranem heparinu. Spremljanje zdravljenja z nefrakcioniranim heparinom z določanjem



aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa je lahko pri bolnikih z zvišanim fibrinogenom težavno, zato si pomagamo z določanjem ravni anti-Xa za nefrakcionirani heparin (ciljno območje anti-Xa je 0,3–0,7 IE/ml) (24). Trombolitično zdravljenje je prihranjeno za bolnike s pljučno embolijo in hemodinamsko nestabilnostjo (23).

Ob uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja pri vsakem bolniku najprej pretehtamo tveganje krvavitve, ki je predvsem pri kritično bolnih povečano tako zaradi okvare žilnega endotela kot zaradi drugih zapletov v sklopu bolezni.

Najkasneje pred odpustom iz bolnišnice presodimo o možnosti prehoda na peroralna antikoagulacijska zdravila. V idealnem primeru izberemo antikoagulacijsko zdravilo, ki v prvih tednih po odpustu ne zahteva pogostih stikov z zdravstvenim sistemom (18). Če ni zadržkov, predpišemo neposredno peroralno antikoagulacijsko zdravilo, lahko pa tudi po odpustu nadaljujemo z nizkomolekularnim heparinom (25).

VTE v sklopu bolezni covid-19 obravnavamo kot sproženo VTE. Antikoagulacijsko zdravljenje traja 3–6 mesecev. Bolnike spremljamo kot sicer v antikoagulacijskih ambulantah (25).

### **Arterijske tromboze**

Bolnike z arterijskimi trombotičnimi dogodki zdravimo po ustaljenih smernicah za zdravljenje možganske kapi (26) oziroma akutnega koronarnega sindroma (27) in akutnih perifernih arterijskih zapor (28).

### **Trombotična mikroangiopatija**

V majhnih serijah bolnikov, zdravljenih v intenzivnih enotah, so poročali o zdravljenju s tkivnim aktivatorjem plazminogena (29). Dokazov o učinkovitosti in varnosti tega zdravljenja za zdaj ni, zato ga ne priporočamo.

## **ZAKLJUČEK**

Mehanizmi hiperkoagulabilnosti v sklopu bolezni covid-19 v veliki meri še niso razjasnjeni. Nedorečeno je tudi, kakšen je najbolj ustrezen način preprečevanja trombemboličnih zapletov pri covid-19, predvsem pri kritično bolnih. Trenutno poteka več randomiziranih raziskav s področja protitrombotičnega zdravljenja pri covid-19 in upamo, da bodo omogočile učinkovito, z dokazi podprto obravnavo bolnikov.

## LITERATURA

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
4. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e437–e45.
5. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* 2020.
6. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1559–61.
7. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One* 2012;7:e35876.
8. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angelini F. COVID-19: ACE2centric Infective Disease? Hypertension 2020;76:294–9.
9. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38.
10. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020;48:1358–64.
11. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med* 2020;173:350–61.
12. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020;142:184–6.
13. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148–50.
14. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–98.

15. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res* 2020;192:152–60.
16. Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubin S, Bastos-Fernandez G, Iniguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J* 2020;41:2132.
17. Kashi M, Jacquin A, Dakhil B, Zaimi R, Mahe E, Tella E, et al. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb Res* 2020;192:75–7.
18. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950–73.
19. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1859–65.
20. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082–115.
21. Castiglione V, Chiriac M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:258–9.
22. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdravn Vestn* 2016;85:443–58.
23. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019.
24. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S–e43S.
25. Vižintin - Cuderman T, Štalc M, Tratar G, Mavri A, Vene N. Venska tromboza in pljučna embolija. In: Mavri A, ed. Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2017. p.84–92.
26. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46–e110.
27. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2020.
28. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763–816.
29. Wu Y, Wang T, Guo C, Zhang D, Ge X, Huang Z, et al. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. *QJM* 2020;113:539–45.





**2/**

**AKTUALNE TEME**



# ASPIRIN V SODOBNEM PRIMARNEM PREPREČEVANJU Z ATEROSKLEROZO POVEZANIH BOLEZNI SRCA IN ŽILJA

*ASPIRIN IN CONTEMPORARY PRIMARY PREVENTION OF  
ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES*

**ZLATKO FRAS**

## IZVLEČEK

Uporaba acetilsalicilne kisline (aspirina) je v splošnem in brez dvomov v njeno učinkovitost trdno sprejeta v priporočila za sekundarno preprečevanje pojavljanja ponovnih zapletov z aterosklerozo povezanih bolezni srca in žilja (ABSŽ). Koristi, povezane z manjšim številom kliničnih dogodkov, so namreč zelo očitno in pomembno večje od tveganja večjih krvavitev med zdravljenjem. Kljub sicer nespornemu, čeprav skromnemu potencialu zmanjšanja pojavnosti aterotrombotičnih dogodkov pa ostaja vprašanje ugodnega razmerja med učinkovitostjo in varnostjo aspirina pri primarnem preprečevanju ABSŽ nedorečeno. Pred kratkim so zaključili in objavili tri obsežne randomizirane klinične raziskave, v katerih so z namenom primarnega preprečevanja ocenjevali vlogo aspirina v različnih ogroženih skupinah, pri bolnikih s sladkorno boleznijo (raziskava ASCEND), v starejši populaciji (raziskava ASPREE) in pri odraslih srednjih let z veliko srčno-žilno ogroženostjo (raziskava ARRIVE). Tudi v več obsežnih, v preteklem letu objavljenih metaanalizah so kar po vrsti postavili pod vprašaj »neto« klinično koristnost uporabe aspirina v ta namen. Na tej podlagi so v večini mednarodnih smernic že opustili oziroma prilagodili priporočila v zvezi z uporabo aspirina pri bolnikih z zmerno do veliko ocenjeno ogroženostjo za ABSŽ, ki še ni klinično očitna. Ker je okvir primarnega preprečevanja v raziskavah zajemal zelo raznolike skupine preiskovancev s spremenljivim absolutnim tveganjem ABSŽ, je v klinični praksi upravičen individualiziran pristop, ki naj temelji na kar najboljše ocenjenem razmerju med potencialnimi koristmi aspirina za zdravje zaradi zmanjšanja aterotrombotičnih dogodkov in škodo zaradi potencialno večje pojavnosti pomembnih krvavitev. Na podlagi tako opredeljenega kompromisa se lahko zdravniki pri vsakem posameznem, za pomembne neželene srčno-žilne dogodke zelo ogroženem posamezniku bolje odločamo za uporabo aspirina oziroma proti njegovi uporabi.

**Ključne besede:** aspirin, bolezen srca in žilja, primarna preventiva, krvavitve, personaliziran pristop.

---

## ABSTRACT

*Aspirin use has been widely accepted for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in all patient populations, as its benefits linked to the reduction of clinical events evidently outweigh the risk of major bleeding. However, despite*

*its undisputable, though modest potential to reduce atherothrombotic events, the overall efficacy and safety of aspirin for primary ASCVD prevention remain debatable, contradicting the usual practice of using the drug for this purpose for decades. Three large contemporary randomized clinical studies were recently completed, evaluating the role of aspirin in various primary prevention populations, including individuals with diabetes (ASCEND trial), an elderly population (ASPREE trial), and middle-aged adults at high cardiovascular risk (ARRIVE trial), as well as numerous large meta-analyses published during the past year, which all brought its net clinical benefit under question. On this basis, the usual generalized recommendations on aspirin use in patients with the estimated intermediate- to-high ASCVD risk, but still without overt ASCVD, were already omitted in most of the international guidelines. However, since the primary prevention framework encompassed very heterogeneous groups of subjects with variable absolute ASCVD risk, a more individualized approach is warranted in clinical practice, clearly based on the best possible estimated ratio between the potential health benefits of aspirin mediated through the reduction of atherothrombotic events, and harms due to potential increase of major bleeding. On this compromise, the clinician can better decide on the use of aspirin in a personalized manner in patients at a high risk of major adverse cardiovascular events.*

*Keywords: aspirin, cardiovascular disease, primary prevention, bleeding, personalized approach.*

## UVOD

Acetilsalicilna kislina, ki jo v vsakdanjem življenju običajno imenujemo kar "aspirin" (čeprav je to v osnovi ime za zdravilo točno določenega proizvajalca), se proizvaja in trži že od 90. let 19. stoletja in od tedaj po vsem svetu velja za eno najpogostejše uporabljenih zdravil (1–3). Od njenega odkritja kot zdravilne učinkovine je bilo potrebnih kar 60 let, da smo prepoznali protitrombotični potencial aspirina (4). Zdravilo deluje z zaviranjem ciklooksigenazne aktivnosti prostaglandinskih H sintaz 1 in 2, kar zavira tvorbo tromboksana A<sub>2</sub> in prostaciklinov (5,6). Njegov antiagregacijski učinek je podaljšán zaradi ireverzibilnega mehanizma delovanja, ki zavira zdravlilo izpostavljene trombocite med njihovo celotno življenjsko dobo (tj. 7–10 dni), zato ga lahko odpravimo le z nastajanjem novih trombocitov (5).

V zvezi z dnevno priporočenim odmerkom zdravila velja omeniti učinek aspirina na drugi izoencim ciklooksigenaze (COX-2), induciranem kot odziv na vnetne dražljaje in v prvi vrsti odgovornem za sintezo trombocitnega zaviralca prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) v endotelnih celicah. COX-2 je v primerjavi s COX-1 veliko manj občutljiv na učinke aspirina; slednji je do 170-krat manj učinkovit pri njegovem zaviranju (7,8). Na tej osnovi majhne odmerke aspirina običajno uporabljamo kot antitrombotično zdravljenje, visoke odmerke pa kot protivnetno zdravljenje. Razmislek glede odmerkov aspirina, ki jih uporabljamo v vsakdanji klinični praksi, je povezan tudi s potencialnim vplivom velikosti in telesne mase zdravljenih na sistemsko biološko razpoložljivost zdravila in s tem tudi na zaviranje trombocitov v obtoku, za kar običajno uporabljamo zdravilo v majhnih odmerkih. Z analizo spreminjajočih se učinkov telesne mase in višine na učinkovitost zdravila so dokazali, da so bili majhni odmerki aspirina pri preprečevanju žilnih dogodkov učinkoviti predvsem pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 70 kg, pri 80 % moških in skoraj 50 % vseh preiskovanih žensk, ki tehtajo 70 kg ali več, pa tovrstnih učinkov niso prepoznali (9).



Klinične koristi jemanja nizkih odmerkov aspirina (75–100 mg na dan) za sekundarno preprečevanje zapletov z aterosklerozo pogojenih bolezni srca in žilja (ABSŽ), kar ima za posledico zmanjšano pojavnost miokardnega infarkta, možganske kapi, srčno-žilne umrljivosti in umrljivosti zaradi vseh vzrokov, poznamo že več kot tri desetletja in zelo očitno presega tveganje krvavitev, povezanih z njegovo uporabo (10,11). V nasprotju s sekundarnim preprečevanjem zapletov pri bolnikih s sicer znano, manifestno ABSŽ pa je vloga aspirina v okvirih primarnega preprečevanja ABSŽ (pri navidez zdravih osebah) kljub zelo razširjeni praksi njegove uporabe tudi v teh okoliščinah zaradi neprepričljivih podatkov o njegovi jasni klinični koristnosti precej vprašljiva in vedno znova tudi predmet nedokončanih strokovnih razprav (12).

Prvenstveno gre namreč za to, da v starejših kliničnih raziskavah, v katere so bili vključeni na videz zdravi preiskovanci, kljub dokazani klinični koristnosti v smislu zmanjšanja ishemičnih aterosklotičnih dogodkov (npr. miokardnega infarkta in/ali možganske kapi) po drugi strani niso dosledno dokazali bistvenega zmanjšanja smrtnosti zaradi srčno-žilnih bolezni oziroma smrtnosti zaradi vseh vzrokov (13). Poleg tega so glede uporabe aspirina s ciljem primarnega preprečevanja bolezni srca in žilja izrazili resne pomisleke glede na izkazano večjo pojavnost neželenih učinkov, zlasti krvavitev (predvsem krvavitev iz prebavil), kar so potrdili tudi v obsežnih metaanalizah (12–14). Na tej osnovi so predlagali, da aspirin predpišemo le tistim na videz zdravim posameznikom, pri katerih opredelimo znatno povečano ogroženost ABSŽ ob hkratnem majhnem tveganju krvavitev. To pomeni, da zaradi izrazite povezanosti med ogroženostjo za ABSŽ in tveganjem krvavitev (ki je v osnovi posledica povečevanja obeh s staranjem) v praksi ni prav veliko posameznikov, ki bi izpolnjevali ta merila. Ponovna obravnavanje te pomembne teme se zdi utemeljena z objavo rezultatov več obsežnih, nedavno zaključenih randomiziranih kliničnih raziskav, v katerih so ocenjevali koristi in tveganja zdravljenja z aspirinom v okviru primarnega preprečevanja ABSŽ (15,16).

## KRATEK PREGLED NEDAVNO ZAKLJUČENIH OBSEŽNIH KLINIČNIH RAZISKAV O UPORABI ASPIRINA V PRIMARNEM PREPREČEVANJU BOLEZNI SRCA IN ŽILJA

Leta 2018 so bili objavljeni rezultati treh obsežnih randomiziranih kliničnih raziskav (RKR) na vzorcu več kot 47.000 preiskovancev, v katerih so ocenjevali učinkovitost in varnost uporabe majhnih odmerkov (100 mg/dan) aspirina z namenom primarnega preprečevanja ABSŽ (17–20). V splošnem so v teh raziskavah potrdili manjše srčno-žilne koristi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, medtem ko pri starejših in v odrasli populaciji z ocenjeno visoko ogroženostjo ne, pri čemer so v vseh treh primerih ugotavljali očitno povečanje tveganja krvavitev (Tabela 1).

V raziskavo ARRIVE je bilo vključenih 12.546 bolnikov z zmernim tveganjem ABSŽ (s hkrati prisotnimi več dejavniki tveganja, a brez znane sladkorne bolezni), povprečno trajanje spremljanja pa je bilo 5 let (17). Rezultati so pokazali, da zdravljenje z majhnimi odmerki aspirina ni vplivalo na zmanjšanje števila pomembnih srčno-žilnih dogodkov (vključujoč srčno-žilno smrt, miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap in prehodne ishemične napade), se je pa hkrati znatno povečalo tveganje krvavitev iz prebavil.

V raziskavo ASCEND je bilo vključenih 15.480 bolnikov, moških in žensk, starejših od 40 let, s sladkorno boleznijo, a brez znanih bolezni srca in žilja, ki so jih v povprečju spremljali 7,4 leta (18). Rezultati so pokazali, da se z uporabo aspirina pomembno, za 22 % zmanjša pojavnost pomembnih žilnih dogodkov, vključujoč miokardni infarkt, možgansko kap, prehodni

ishemični napad ali žilno smrt, hkrati pa se znatno poveča tudi tveganje pomembnih, večjih krvavitev (za 29 %). Med številnimi potencialno možnimi razlagami za omejen kardioprotektivni učinek aspirina poudarjajo zlasti zdrav življenjski slog in izboljšano srčno-žilno zaščito zaradi hkratnih zdravil (statinov in/ali antihipertenzivov) in zaviralcev protonske črpalke, ki lahko pomembno vplivajo na pojavnost krvavitev. Sorazmerno nizko pojavnost zasledovanih kliničnih dogodkov lahko delno pojasnimo tudi z uporabo novejših protidiabetičnih zdravil z bolj ugodnimi učinki na srce in žilje.

V raziskavo ASPREE je bilo vključenih 19.114 starejših preiskovancev brez očitnih bolezni srca in žilja (vključeni so bili izključno zdravi odrasli, starejši od 70 let, oziroma starejši od 65 let v primerih temnopoltnih in Latinoameričanov), ki so jih v povprečju spremljali 4,7 leta (19,20). Rezultati so pokazali, da uporaba majhnih odmerkov aspirina pri teh preiskovancih ne podaljša preživetja brez bolezni, se je pa ponovno znatno povečalo tveganje večjih krvavitev. Izkazalo se je, da se tveganje krvavitev povečuje s starostjo, za hemoragično možgansko kap celo za 50 %, medtem, ko je tveganje večjih zunajlobanjskih krvavitev skoraj dvakrat večje za vsako dodatno desetletje starosti, ne glede na uporabo aspirina.

## SODOBNE METAANALIZE, KI SO SLEDILE OBSEŽNIM KLINIČNIM RAZISKAVAM

Kmalu po objavi rezultatov omenjenih novejših raziskav so jih vključili tudi v več izboljšanih metaanaliz v širšem kontekstu, vključno z nekaterimi obsežnimi in kakovostnimi starejšimi RKR (21–24). V analizah so pokazali sorazmerno skromne zaščitne učinke proti aterotrombozi (ki se odražajo predvsem v obliki sorazmerno bistvenega zmanjšanja nevarnosti ateriosklerotičnih ishemičnih dogodkov, kot je miokardni infarkt), po drugi strani pa tudi večje tveganje pomembnih (večjih) krvavitev. Oboje se tako ne odrazi v praktično pomembni neto klinični koristnosti uporabe aspirina v okvirih primarnega preprečevanja ABSŽ (Tabela 2).

V nedavnem sistematičnem pregledu so avtorji primerjali tudi sodobne in starejše raziskave o uporabi aspirina za primarno preprečevanje ABSŽ. V pregled je bilo iz starejših raziskav vključenih 95.456 preiskovancev, štiri novejše raziskave (ARRIVE, ASCEND, ASPREE in JPPP) pa so prispevale 61.604 preiskovancev (25). Primerjalno so ugotovljali relativno tveganje (*angl.* relative risk, RR) za pojavnost srčno-žilnih izidov v starejših raziskavah v primerjavi z novejšimi raziskavami:

- pomembni neželeni srčno-žilni dogodki (*angl.* major adverse cardiac event, MACE): 0,89 v primerjavi z 0,93;
- usodna hemoragična možganska kap: 1,73 v primerjavi z 1,06;
- vse vrste ishemične možganske kapi: 0,86 v primerjavi z 0,86;
- vse vrste MI: 0,84 v primerjavi z 0,88;
- neusodni MI: 0,79 v primerjavi z 0,94.

Smrtnost zaradi raka se v novejših raziskavah ob zdravljenju z aspirinom ni bistveno zmanjšala (RR 1,11). Pojavnost večjih krvavitev je bila v starejših raziskavah znatno večja (RR 1,48 v primerjavi z RR 1,37 v novejših). Aspirin ni vplival na smrtnost zaradi katerega koli vzroka, srčno-žilno smrtnost, usodno možgansko kap ali usodni MI. Avtorji zaključujejo, da naj aspirina za primarno preprečevanje ne bi več priporočali. Izračunali so, da naj bi na 1200 oseb, ki bi jemale aspirin 5 let, preprečili štiri primere MACE in tri ishemične možganske kapi, hkrati pa povzročili tri znotrajlobanjske krvavitve in skupno osem pomembnih (večjih) krvavitev (32).

**Tabela 1.** Zbirni prikaz rezultatov nedavno objavljenih obsežnih randomiziranih kliničnih raziskav z uporabo aspirina v majhnih odmerkih (100 mg/dan) za primarno preprečevanje boleznih srca in žilja.

| Raziskava     | Bolniki                                                                                                  | Čas spremljanja (mediana) | Zasledovani izidi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Najpomembnejši/ključni rezultati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Reference                                  |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>ARRIVE</b> | n = 12.546; zmerna ogroženost za ABSŽ brez SB; moški > 55 let, ženske > 60 let; povprečna starost 64 let | 5 let                     | Primarno zasledovani izid učinkovitosti je sestavljen izid časa do prvega pojava SŽ smrti, MI, NAP ali TIA.<br>Varnostni zasledovani izidi so bili krvavitve in drugi neželeni učinki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Pojavnost primarno zasledovanega izida je bila 4,29 % pri bolnikih, ki so prejeli aspirin, in 4,48 % bolnikih, ki so prejeli placebo (HR 0,96; 95 % IZ: 0,81–1,13; p = 0,6038).<br>GI krvavitve (v glavnem blage) so beležili pri 0,97 % bolnikov, ki so prejeli aspirin, in pri 0,46 % tistih, ki so prejeli placebo (HR 2,11; 95 % IZ: 1,36–3,28; p = 0,0007).<br>Celotna pojavnost resnih (20,19 % oz. 20,89 %) in vseh (82,01 % oz. 81,72 %) neželenih učinkov je bila podobna v obeh zdravljenih skupinah bolnikov.                                                                                                                                                                       | Gaziano JM, et al. (2018) (ref. (17))      |
| <b>ASCEND</b> | n = 15.480; moški in ženske s SB ≥ 40 let; povprečna starost 63 let                                      | 7,4 leta                  | Primarno zasledovani izid učinkovitosti je bil pojav prvega resnega žilnega dogodka, opredeljen kot sestavljeni izid neusodnega MI, neusodne možganske kapi (z izključitvijo potrjene znotrajlobanjske krvavitve) ali TIA ter smrt zaradi katerega koli žilnega vzroka (z izključitvijo potrjene znotrajlobanjske krvavitve).<br>Primarno zasledovani varnostni izid je bila prva pomembna (večja) krvavitev (npr. znotrajlobanjska krvavitev, krvavitev, ki je ogrozila vid (oko), GI krvavitev ali druga resna krvavitev).<br>Sekundarno zasledovani izidi so vključevali pojavnost raka prebavil. | Resni žilni dogodki so se zgodili pri značilno manjšem deležu preiskovancev, ki so prejeli aspirin (8,5 % proti 9,6 %; HR 0,88; 95 % IZ: 0,79–0,97; p = 0,01), v primerjavi s skupino, v kateri so preiskovanci prejeli placebo.<br>Pomembno krvavitev so beležili pri 4,1 % oziroma 3,2 % (HR 1,29; 95 % IZ 1,09–1,52; p = 0,003), pri čemer je bila večina presežka krvavitve, krvavitve iz GI trakta oziroma drugih zunajlobanjskih krvavitve.<br>Med skupinama, v katerih so preiskovanci prejeli aspirin oziroma placebo ni bilo pomembnih razlik v pojavnosti raka GI trakta (2,0 % proti 2,0 %) in vseh vrst raka (11,6 % proti 11,5 %); načrtovano je dolgotrajno sledenje teh izidov. | Bowman L, et al. (2018) (ref. (18))        |
| <b>ASPREE</b> | n = 19.114; moški in ženske ≥ 70 let; srednja starost 74 let                                             | 4,7 leta                  | Primarno zasledovani izid učinkovitosti je bil sestavljen izid smrti, demence ali trajne telesne invalidnosti.<br>Vnaprej opredeljeni sekundarni zasledovani izidi so vključevali pomembne (večje) krvavitve ter bolezni srca in žilja (sestavljene iz usodne KB, neusodnega MI, usodne ali neusodne možganske kapi in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja).                                                                                                                                                                                                                                   | Pojavnost SŽ bolezni je bila 10,7 oziroma 11,3 dogodka na 1000 oseb-let v skupinah, kjer so prejeli aspirin oziroma placebo (HR 0,95; 95 % IZ: 0,83–1,08).<br>Pojavnost pomembnih (večjih) krvavitve je bila 8,6 oziroma 6,2 dogodka na 1000 oseb-let v skupinah, ki so prejemale aspirin oziroma placebo (HR 1,38; 95 % IZ, 1,18–1,62; p < 0,001).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | McNeill JJ, et al. (2018) (ref. (19),(20)) |

Legenda: SŽ – srčno-žilni; ABSŽ – bolezni srca in žilja, povezane z aterosklerozo; KB – koronarna bolezen; NAP – nestabilna angina pectoris; MI – miokardni infarkt; TIA – prehodni ishemični napad; GI – prebavila; HR – razmerje ogroženosti; IZ – interval zaupanja.

**Tabela 2.** Zbirni prikaz rezultatov izbranih, nedavno objavljenih obsežnih metaanaliz raziskav o uporabi aspirina za primarno preprečevanje bolezni srca in žilja. Za primerjavo so dodani rezultati ene predhodne obsežne metaanalize (ki jo je opravila Antithrombotic Trialists Collaboration (12)).

| Metaanaliza                                                       | Število vključenih bolnikov/raziskav                                                   | Zasledovani izidi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Najpomembnejši/ključni rezultati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gelbenegger G, et al. (2019) (ref. (21))*                         | N = 164.225; 13 RKRz > 1,000 vključenih preiskovancev                                  | Primarno zasledovani izid učinkovitosti je bila smrt iz katerega koli vzroka.<br>Sekundarno zasledovani izidi so vključevali SŽ smrtnost, MACE, MI, ishemično možgansko kap in neto klinično korist.<br>Primarno zasledovani varnostni izid so bile pomembne (večje) krvavitve.<br>Podskupinske analize so opravili glede na spol, sočasno zdravljenje s statini, sladkorno bolezen oziroma kajenje. | Aspirin je zmanjšal relativno tveganje (RRR) za pomembne neželene pomembne SŽ dogodke (MACE) za 9 % (HR 0,91), MI za 14 % (HR 0,86), oziroma ishemično možgansko kap za 10 % (HR 0,90).<br>Zdravljenje z aspirinom je bilo povezano s 46-odstotnim večjim relativnim tveganjem pomembne (večje) krvavitve (HR 1.46) v primerjavi s kontrolno skupino.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zheng SL & Roddick AJ (2019) (ref. (22))                          | n=164.225; 13 RKR z > 1,000 vključenimi preiskovanci                                   | Primarno zasledovani SŽ izid je bil sestavljen izid SŽ smrti, neusodnih MI in neusodnih možganskih kapi.<br>Primarno zasledovani izid krvavitev je bila katerakoli pomembna (večja) krvavitev (specifično opredeljena v posameznih raziskavah).                                                                                                                                                      | Zdravljenje z aspirinom je bilo povezano s pomembnim zmanjšanjem pojavnosti sestavljenega SŽ izida v primerjavi s placebom (57,1 oziroma 61,4 na 10.000 preiskovancev-let (brez aspirina)) (HR 0,89) in absolutnim zmanjšanjem tveganja (0,38 %, NNT = 265).<br>Zdravljenje z aspirinom je bilo povezano s povečanjem tveganja za krvavitve (23,1 oziroma 16,4 na 10.000 preiskovancev-let brez aspirina) (HR, 1,43) in absolutnim zvečanjem tveganja (0,47 %; NNH = 210).                                                                                                                                                                                      |
| Abdelaziz HK, et al. (2019) (ref. (23))                           | n=165.502; vključenih 15 RKR                                                           | Zasledovani končni izidi učinkovitosti so vključevali smrt iz kateregakoli vzroka, SŽ smrt, MI, možgansko kap, TIA in pomembne (večje) SŽ dogodke.<br>Varnostni zasledovani izidi so vključevali pomembne (večje) krvavitve, znotrajlobanjske krvavitve, usodne krvavitve in pomembne GI krvavitve.                                                                                                  | Zdravljenje z aspirinom je bilo povezano s podobno stopnjo umrljivosti iz katerega koli vzroka (HR 0,97), SŽ smrti (HR 0,93), in ne-SŽ smrti (HR 0,98), a z zmanjšanjem tveganja za neusodni MI (HR 0,82), TIA (HR 0,79) in ishemično možgansko kap (HR 0,87).<br>Zdravljenje z aspirinom je bilo povezano s znatno večjim tveganjem pomembnih (večjih) krvavitev (HR 1,5), znotrajlobanjske krvavitve (HR 1,32) in pomembne GI krvavitve (HR 1,52) ter s podobno pojavnostjo usodnih krvavitev (HR 1,09) v primerjavi s preiskovanci v kontrolni skupini.<br>Celokupna pojavnost raka in smrti zaradi raka je bila v obdobju sledenja podobna v obeh skupinah. |
| Xie W, et al. (2019), (ref. (24))                                 | n=165.585; vključenih 14 RKR                                                           | Primarno zasledovani izid učinkovitosti je bila smrt iz katerega koli vzroka.<br>Sekundarno zasledovani izidi so vključevali SŽ smrti, MI in možganske kapi.<br>Varnostni končno zasledovani izidi so vključevali pomembne (večje) krvavitve, GI krvavitve in hemoragično možgansko kap.                                                                                                             | Uporaba aspirina je bila povezana z manjšim tveganjem MI (HR 0,83), ne pa tudi manjšim tveganjem za smrt iz katerega koli vzroka (HR 0,97) oziroma SŽ smrti (HR 0,93).<br>Uporaba aspirina je bila povezana z večjim tveganjem pomembnih (večjih) krvavitev (HR 1,40), GI krvavitve (HR 1,58) in hemoragične možganske kapi (HR 1,30).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Antithrombotic Trialists Collaboration (ATTC) (2009), (ref. (12)) | n= 95.456; 6 obsežnih RKR, ki so vključevale sledenje skupaj 330.000 preiskovancev-let | Resni žilni dogodki so bili opredeljeni kot sestavljeni izid MI, možganske kapi ali smrti zaradi žilnega vzroka.                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Poročana razmerja tveganja za zasledovane končne izide:<br>-neusodni MI – HR 0,77, SŽ smrt – HR 0,97 (NS), katera koli možganska kap – HR 0,95 (NS), hemoragična možganska kap – HR 1,32, ishemična možganska kap – HR 0,86, pomembna krvavitve – HR 1,54.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Legenda: RKR – randomizirana klinična raziskava; SŽ – srčno-žilni; KB – koronarna bolezen; NAP – nestabilna angina pectoris; MI – miokardni infarkt; TIA – prehodni ishemični napad; GI – prebavila; HR – razmerje tveganja; RRR – relativno zmanjšanje tveganja; NNT – število bolnikov, ki jih je potrebno zdraviti za preprečitev enega dogodka; NNH – število bolnikov, ki jih je potrebno zdraviti za pojav enega škodljivega učinka oz. dogodka; MACE – pomemben neželen srčno-žilni dogodek; NS – nesignifikantno; IZ – interval zaupanja.

**\*Dodatne opombe (21):** V treh podskupinah bolnikov je prišlo do interakcije učinka aspirina: (a) pri bolnikih, ki so se zdravili s statini, je bil aspirin povezan z 12 % RRR pojavnosti MACE (HR 0,88); tega učinka ni bilo v skupini, ki ni prejela statinov; (b) pri nekadičlih je bil aspirin povezan z 10 % RRR pojavnosti MACE (HR 0,90); tega učinka pri kadilcih ni bilo; in (c) pri moških je uporaba aspirina povzročila 11 % RRR pojavnosti MACE (HR 0,89); pri ženskah ni bilo signifikantnega učinka.

V novejših raziskavah niso dokazali manjšega tveganja neusodnega MI, ki je sicer pomembna potencialna korist aspirina. Ob tem je vredno omeniti, da se je zdravljenje bolezni srca in žilja od 80. let prejšnjega stoletja do obdobja po letu 2005 in kasneje v splošnem precej spremenilo. Objava sodobnih mednarodnih smernic v devetdesetih letih prejšnjega stoletja je privedla do znatnega povečanja uporabe statinov, ki v okviru dajanja z namenom primarnega preprečevanja v prvi vrsti zmanjšujejo ogroženost za neusodni MI in izkazujejo tudi protivnetne učinke (26), kar bi lahko ublažilo oz. udušilo v osnovi podobne učinke aspirina. Zavedati se moramo tudi dejstva, da v sodobni kardiologiji z bolj natančnim diagnosticiranjem odkrijemo bistveno več (tudi manjših) ishemičnih in emboličnih dogodkov; te diagnostično opredelimo kot MI, kar pomeni, da jih tudi v sodobnih preskušanjih uvrščamo med končne zasledovane izide.

Zheng in Roddick (22) poročata, da je bila v raziskavah, objavljenih po letu 2000, uporaba aspirina povezana z zmanjšanjem sestavljenega srčno-žilnega izida, vseh kapi in ishemičnih možganskih kapi, niso pa prepoznali bistvenih razlik v smrtnosti zaradi vseh vzrokov in srčno-žilnih bolezni ali MI (22). Uporaba aspirina za primarno preprečevanje ABSŽ je bila povezana z 0,3-odstotnim letnim zmanjšanjem absolutnega tveganja MI, a ni izkazala manjšega tveganja možganske kapi ali smrti, kar je skromna korist, ki celo izgine, če v analizi upoštevamo zgolj raziskave, objavljene po 2008 (14). Po drugi strani je uporaba aspirina v okviru primarnega preprečevanja dosledno povezana z absolutnim povečanjem pojavnosti znotrajlobanjskih krvavitev (za 0,1 %) in večjih krvavitev (za 0,2 %) na leto. V splošnem se tako zdi, da je lahko uporaba aspirina škodljiva, če ga predpišemo za primarno preprečevanje z ABSŽ povezanih dogodkov pri bolnikih z majhnim tveganjem in brez sladkorne bolezni ali pri sicer zdravih starejših od 70 let (14,22).

## UPORABA ASPIRINA V PRIMARNEM PREPREČEVANJU ABSŽ PRI BOLNIKI S SLADKORNO BOLEZNIJO

Splošno sprejeto je, da so posamezniki s sladkorno boleznijo (SB) bistveno bolj ogroženi tako glede nežilne kot srčno-žilne smrti. Izsledki raziskave iz osemdesetih let kažejo, da se letno tveganje MI in srčno-žilne smrti ob SB, ki ni odvisna od inzulina, poveča za šest- do osemkrat, kar kaže, da so bolniki s SB in brez predhodnega MI enako ogroženi kot bolniki brez SB po prebolelem MI (27). Na tej podlagi naj bi imel pri bolnikih s SB aspirin velik potencial tudi v okviru primarnega preprečevanja ABSŽ. Primerjava primarnega preprečevanja pomembnih srčno-žilnih dogodkov ob zdravljenju z aspirinom pri osebah s SB oziroma brez nje je v metaanalizi ATTC pokazala podobna relativna zmanjšanja (13 % proti 12 %), a bistveno večja absolutna zmanjšanja (0,24 % proti 0,06 % na leto) (12). Pomembnega vpliva na smrtnost sicer ni bilo, učinek na možgansko kap je bil sorazmerno skromen, ugotovljeno pa je bilo bolj obsežno zmanjšanje števila usodnih kapi.

Podatki novejših raziskav in sodobnih metaanaliz kažejo, da je neto klinična učinkovitost aspirina v primarnem preprečevanju ABSŽ pri bolnikih s SB precej skromna (18, 28–30). Opisali smo že, da so v raziskavi ASCEND, do danes daleč najboljšežnejši randomizirani, s placebom nadzorovani klinični raziskavi primarnega preprečevanja ABSŽ z aspirinom pri diabetikih, dokazali le majhno, sicer statistično značilno zmanjšanje pomembnih srčno-žilnih dogodkov hkrati s povečano pojavnostjo večjih krvavitev (18). Ker v raziskavi ASCEND niso preučevali bolnikov z velikim srčno-žilnim tveganjem (kot je bilo sprva načrtovano), temveč le bolnike s SB in hkrati dokaj majhnim absolutnim srčno-žilnim tveganjem, so rezultati v veliki meri le potrditev prejšnjih raziskav primarnega preprečevanja. Poleg

težav s sodelovanjem oziroma spoštovanjem študijskega protokola s strani bolnikov se kot možna razlaga sorazmerno skromnega kardioprotektivnega učinka zaviranja trombocitov pri bolnikih s SB v tej raziskavi ponuja tudi večje upoštevanje priporočil glede bolj zdravega življenjskega sloga pa tudi boljša farmakološka srčno-žilna preventiva z obsežnejšo uporabo protivnetnih in vazoaktivnih zdravil, kot so statini in antihipertenzivna zdravila (29). V nedavni kohortni raziskavi pri bolnikih s SB, ki so v velikem deležu prejeli statine (75–88 %), aspirin (66–84 %) in druga zdravila za srčno-žilno zaščito (npr. zaviralce ACE (42–50 %) ali ARB (19–20 %), so namreč ugotovljali le majhno povečanje smrtnosti pri bolnikih SB, pri čemer ob odsotnosti angiografsko pomembne koronarne bolezni ni prišlo do spremembe pojavnosti MI. Takšen izid potrjuje, da je pri bolnikih s SB, a brez ABSŽ tveganje za MI praktično enako kot pri bolnikih brez SB (31). V istem kontekstu je lahko pomembna tudi večja uporaba zaviralcev protonske črpalke, s katerimi lahko pomembno vplivamo na pojavnost krvavitev iz zgornjih prebavil, ki so ob jemanju aspirina najpogostejše prizadeto mesto. Na manjšo pojavnost srčno-žilnih dogodkov verjetno vpliva tudi uvajanje novih antidiabetičnih zdravil z bolj ugodnimi srčno-žilnimi učinki. Manj učinkovito profilakso z aspirinom pri bolnikih s SB bi lahko pripisali tudi morebiti manjši učinkovitosti nizkih odmerkov aspirina pri zaviranju trombocitov. Možno je, da pride zaradi hitrejše resinteze trombocitov (in posledično tudi izoencimov ciklooksigenaze) med odmerjanjem zdravila enkrat dnevno do že zadostnega okrevanja aktivnosti COX-1 (v obdobju 12–24 ur po zaužitju) za premagovanje protitrombocitnega učinka aspirina (32).

Izsledki najnovejše metaanalize raziskav zdravljenja z aspirinom pri bolnikih s SB (ki že vključuje raziskavo ASCEND) kažejo pomembno, 11-odstotno relativno zmanjšanje tveganja pomembnih (tj. večjih) neželenih srčno-žilnih dogodkov (MACE) (absolutno zmanjšanje tveganja (ARR) je bilo 1,1 %), pri čemer je znašalo izračunano število zdravljenih (*angl.* number needed to treat, NNT) za preprečitev enega MACE v povprečno 5 letih spremljanja 95 preiskovancev (30). Poleg tega so poročali o pomembnem, 25-odstotnem relativnem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi (z ARR 0,99 % in NNT 101), niso pa ugotovili nobenega učinka aspirina na druge končne zasledovane izide, vključno s smrtnostjo zaradi vseh vzrokov (30). Glede na predstavljene izsledke raziskav se zdi vloga aspirina kot strategije primarnega preprečevanja ABSŽ pri bolnikih s SB še naprej precej nejasna. Ni izključeno, da bo tudi v tej, sicer nedvomno visoko ogroženi skupini bolnikov potrebno v prihodnje odmerjanje aspirina bolj prilagoditi posamezniku glede na izhodiščno ocenjeno celokupno ogroženost za ABSŽ in tveganje za krvavitve.

## ASPIRIN IN PREPREČEVANJE RAKA

Dolgo znano povezanost med jemanjem aspirina in zmanjševanjem tveganja zlasti za raka debelega črevesa in danke (RDČD), in morda tudi nekaterih drugih vrst raka prebavil, podpirajo izsledki številnih opazovalnih raziskav in združenih analiz RKR (33–35). V metaanalizi opazovalnih raziskav (objavljenih do marca 2019) so ugotovili znatno zmanjšanje tveganja RDČD (za skoraj 30 %; RR 0,73) pa tudi nekaterih drugih vrst raka prebavil (npr. raka požiralnika, želodca, hepatobiliarnega trakta in trebušne slinavke), celo za 40 % (35).

Zanimivo je, da se tveganje RDČD z naraščanjem uporabljenega odmerka aspirina linearno zmanjšuje. Odmerek aspirina 75–100 mg/dan pomeni zmanjšanje tveganja za 10 %, s povečanjem odmerka na 325 mg/dan se tveganje zmanjša za 35 %, pri odmerku 500 mg/dan pa se tveganje za RDČD skoraj prepolovi. Blagodejni učinek aspirina se povečuje tudi s trajanjem njegove uporabe, kar pomeni, da je za zaščitni učinek potrebno dolgotrajno zdravljenje.

Zmanjšanje tveganja znaša 20 % po 5 letih in 30 % po 10 letih jemanja aspirina. Dokončne razlage kemopreventivnega učinka aspirina še nimamo; pripisati ga je mogoče zaviranju aktivacije trombocitov, ki ga sprožijo poškodbe sluznice prebavil (z inaktivacijo trombocitne COX-1), pa tudi zaviranju COX-2, ki je nenormalno izražen v številnih rakastih celičnih linijah in vpleten v proces rakotvornosti, rasti tumorjev, apoptoze in angiogeneze (34).

Dodatne dokaze o kemoprotektivnih učinkih aspirina iščejo v številnih raziskavah, ki so še v teku. Pomembno področje kliničnih raziskav je osredotočeno na odkrivanje bioloških označevalcev za prepoznanje tistih oseb, ki se bodo odzvale na antineoplastični učinek aspirina. Napovedujejo, da bo z analizo precej raznolikih naborov podatkov z orodji sistemske biologije (genomika, epigenomika, proteomika ipd.) omogočeno tudi dinamično sistemsko modeliranje možnih mehanizmov, ki so vpleteni v protineoplastične učinke aspirina (34). Opisana strategija bi lahko omogočila tudi prepoznanje profilov občutljivosti za RDČD in njihovo uporabo pri razvoju novih bioloških označevalcev za napovedovanje pojavnosti in ponovitev RDČD.

Čeprav smernice ESC za preprečevanje BSŽ iz leta 2016 (36) zaradi potencialno resnega tveganja večjih krvavitev aspirina za primarno preprečevanje ne priporočajo, pa posebna delovna skupina ESC za trombozo jemanje družinske anamneze glede raka na prebavilih (predvsem RDČD) uvršča med potrebne elemente pogovora med zdravnikom in bolnikom v primerih, ko je ocenjena absolutna 10-letna ogroženost za BSŽ med 10 % in 20 % (37). Ameriška Delovna skupina za preventivno oskrbo (*angl.* United States Preventive Services Task Force, USPSTF) v svojem stališču (iz leta 2016) navaja priporočilo (stopnje B) glede uporabe nizkih odmerkov aspirina „za primarno preprečevanje ABSŽ in RDČD pri odraslih, ki so stari od 50 do 59 let, imajo 10- ali več odstotno 10-letno tveganje BSŽ, nimajo povečanega tveganja za krvavitve, imajo pričakovano življenjsko dobo vsaj 10 let in so pripravljeni jemati vsakodnevne majhne odmerke aspirina vsaj 10 let« (38). To priporočilo sicer ne pomeni absolutne potrditve koristnosti uporabe nizkih odmerkov aspirina v standardni kemopreventivi RDČD, nakazuje pa, da bi lahko znižanje dolgoročnega tveganja za nastanek RDČD pomenilo dodatno korist protitrombotičnega zdravljenja, ki ga sicer prvenstveno namenjamo primarnemu preprečevanju ABSŽ.

## KAJ GLEDE UPORABE NIZKIH ODMERKOV ASPIRINA V PRIMARNEM PREPREČEVANJU ABSŽ PRIPOROČAJO SODOBNE SMERNICE?

Neprepričljivi oziroma negotovi rezultati obsežnih kliničnih raziskav in metaanaliz glede vsakodnevne uporabe nizkih odmerkov aspirina z namenom primarnega preprečevanja srčno-žilnih dogodkov se očitno odražajo tudi v znatni variabilnosti priporočil v različnih, sicer visokokakovostnih in na znanstvenih izsledkih temelječih mednarodnih smernicah (36–40). Temeljne smernice za preprečevanje bolezni srca in žilja, ki so jih leta 2016 pripravili pod vodstvom Evropskega združenja kardiologov (*angl.* European Society of Cardiology, ESC), v splošnem ne priporočajo uporabe aspirina za primarno preprečevanje bolezni srca in žilja, zlasti zaradi podatkov o večjem tveganju pomembnih (večjih) krvavitev (36). Po drugi strani najnoveše smernice ESC glede zdravljenja oz. obravnave bolnikov s sladkorno boleznijo in prediabetesom priporočajo uporabo nizkih odmerkov aspirina (75–100 mg/dan) za primarno preprečevanje zapletov pri bolnikih s SB in zelo visokim oz. visokim tveganjem ABSŽ v primerih, ko je ocenjeno tveganje krvavitve (priporočajo sicer redno, sprotno ocenjevanje tovrstnega tveganja) majhno (39). Jemanje aspirina za primarno preprečevanje ABSŽ pri bolnikih s SB in majhnim do zmernim tveganjem ABSŽ, ki jih v klinični praksi srečamo redko, saj gre



za mlajše bolnike s kratkotrajno SB in brez dodatnih poglavitnih dejavnikov tveganj, ni več priporočljivo (45). Opozoriti moramo, da gre za priporočilo razreda IIb (opredeljeno kot *lahko upoštevamo*), kar samo po sebi odraža splošno nedokončnost razpoložljivih dokazov in še vedno prisotne vrzeli v znanju. Poleg tega citirane smernice vključujejo kratko razpravo o nujnosti ocene potencialnega vpliva bolnikove telesne mase na odzivnost in učinkovitost protitrombotičnih zdravil pri bolnikih s SB, ter o rezultatih raziskave strategij z uporabo večjih odmerkov, zlasti pri zmerni do hudi debelosti (9,39,41).

USPSTF v stališču iz leta 2016 priporoča dajanje majhnih odmerkov aspirina za primarno preprečevanje BSŽ pri odraslih, starih 50–59 let, z 10-odstotnim ali večjim 10-letnim tveganjem BSŽ, a brez hkratnega večjega tveganja krvavitev (38). Omeniti velja, da so bile smernice oblikovane leta 2016, precej pred leta 2018 objavljenimi rezultati obsežnih RKR in metaanaliz, ki so sledile. Najnovejše smernice ACC/AHA, tj. Ameriškega združenja kardiologov (*angl.* American College of Cardiology) in Ameriškega združenja za srce (*angl.* American Heart Association, AHA), objavljene leta 2019, priporočajo razmislek o uporabi majhnih odmerkov aspirina (75–100 mg dnevno) pri odraslih, starih 40–70 let, z velikim tveganjem ABSŽ in brez povečanega tveganja krvavitev, ne priporočajo pa ga za primarno preprečevanje ABSŽ pri starejših od 70 let in pri vseh s povečanim tveganjem krvavitev (40). Dodeljeni razred (tj. jakost) priporočila je ponovno IIb (šibka) in narekuje smiselni razmislek o uporabi aspirina, saj njegova uporabnost oz. učinkovitost ni nedvoumno dokazana.

Kakorkoli že, ob vseh domnevno "izpopolnjenih" priporočilih še vedno obstajajo številna pomembna vprašanja. Ali bi morali na primer pri posameznikih, ki so dopolnili 70 let in jemljejo aspirin brez kakršnih koli škodljivih učinkov, zdravljenje z aspirinom prekiniti ali ga morda nadaljevati? Odločitve o tem morajo vedno temeljiti na oceni posameznikove absolutne ogroženosti z ABSŽ in na osebni odločitvi zdravljenega.

## **APEL K BOLJ PERSONALIZIRANEMU OZIROMA INDIVIDUALIZIRANEMU PRISTOPU PRI KLINIČNEM ODLOČANJU GLEDE UPORABE ASPIRINA ZA PRIMARNO PREPREČEVANJE**

Iz rezultatov kliničnih raziskav in metaanaliz ter kratko predstavljenih dokaj neodločnih posplošenih smernic in priporočil je več kot očitno, da naj bi večini posameznikov brez ugotovljene ABSŽ ne predpisovali aspirina, predvsem pa je nujno nenehno poudarjanje bolj agresivnega obvladovanja morebitnih hkrati prisotnih stanj (dejavnikov tveganja in/ali bolezni), v skladu z ocenjeno stopnjo ogroženosti za ABSŽ. Nedvoumno je primerna in pomembna tudi dejanska klinična praksa informiranega skupnega odločanja zdravnika in njegovega varovanja o prilagajanju individualnih poti zdravljenja (15,42). To tudi pomeni, da mora začetek ali ukinitve zdravljenja z aspirinom vključevati razpravo o bolnikovih željah in pričakovanjih glede zdravljenja (42,43).

Poleg uporabe tabel in/ali kalkulatorjev za oceno ogroženosti in pred končno odločitvijo o tem, ali bomo posamezniku uporabo aspirina za primarno preprečevanje svetovali ali ne, je priporočljivo, da v čim večji meri uporabimo tudi dodatne informacije. To je povezano tako s prisotnostjo in izraženostjo dejavnikov tveganja ABSŽ, kot tudi z uporabo različnih dodatnih slikovnih metod za ugotavljanje prisotnosti subklinične ateroskleroze. Vse to je lahko izjemno koristno pri nadaljnjem razslojevanju celotne absolutne ogroženosti za ABSŽ. Med najpomembnejše dejavnike v tem smislu prištevamo predvsem: [1] družinsko anamnezo



prezgodnje ABSŽ, [2] metabolni sindrom, [3] stalno zvišane ravni krvnih maščob (holesterola LDL in/ali trigliceridov), [4] dodatne biološke označevalce (npr. visoko občutljivi C-reaktivni protein (hs-CRP), apolipoprotein B, lipoprotein (a), lipoproteinska fosfolipaza A2 itd.), [5] gleženjsko-brahialni indeks in [6] kronična vnetna stanja oz. bolezni (40,44,45). Med slikovnimi metodami, ki jih najpogosteje predlagamo za dodatno razjasnitev stanja in lažje odločanje glede nadaljnjega ukrepanja, lahko kot koristno priporočimo zlasti oceno kalcijevega breмена koronarnih arterij (CAC) ter ultrazvočni pregled vratnih arterij za oceno že prisotnih aterosklerotičnih leh (40,46–48). Vedeti moramo, da bi splošno priporočilo o uporabi ene ali druge dodatne slikovne metode kot univerzalnega presejalnega orodja izjemno povečalo stroške obravnave. Zato moramo uporabo vedno indicirati previdno in individualno.

Jasno je, da lahko pri zdravljenih pričakujemo klinično korist, če le-ta v smislu preprečevanja ABSŽ dogodkov znatno presega ocenjeno tveganje krvavitve. V raziskavah ugotavljajo, da so npr. višja starost, moški spol, sladkorna bolezen, kajenje in zvišan krvni tlak tista stanja, ki so običajno povezana tako z večjo ogroženostjo zaradi srčno-žilnih dogodkov, in tudi z dejavniki tveganja krvavitev. Zdi se torej, da velja ugotovitev "večja kot je pričakovana korist od zdravljenja z aspirinom, večje je tudi tveganje krvavitve". Zaradi tesne povezanosti med ABSŽ in tveganjem za krvavitve, pri čemer gre za prevladujočo vlogo višje starosti, v klinični praksi dejansko verjetno ni veliko bolnikov, ki ustrezajo merilom. Pri starejših je lahko večje tveganje krvavitev posledica več različnih dejavnikov, vključno z anamnezo že prebolelih krvavitev iz prebavil, boleznimi jeter in/ali ledvic, tveganjem padcev, krhkostjo in hkratno uporabo antikoagulantnih zdravil. Kljub temu pa v najnovejši metaregresijski analizi, ki temelji na pojavnosti dogodkov, v kontrolnih kratkih raziskavah primarnega preprečevanja niso pokazali povezanosti med zdravljenjem z aspirinom in razmerjem med kliničnimi aterosklerotičnimi dogodki ter večjimi krvavitvami. To nakazuje, da pri osebah z večjim tveganjem ABSŽ dejansko prevladujejo koristi zdravljenja (49).

V tem trenutku ne razpolagamo z nobenim validiranim orodjem za oceno potencialnih koristi/tveganj uporabe aspirina (50). Vsekakor bi bil razvoj takšnega orodja zelo zaželen, saj bi omogočilo hitro in kvantitativno oceno in razlago posameznikovih tveganj krvavitev, povezanih z zdravljenjem z aspirinom. Aplikacija *Aspirin-Guide* za mobilne naprave z računalom tveganj se zdi primerno orodje za podporo kliničnemu odločanju, ki lahko zdravnikom pomembno pomaga pri ocenjevanju "dvojnega" tveganja pri posameznem bolniku. Na podlagi rezultatov RKR vključuje zlasti vlogo starosti in smernice glede na spol. Gre za že dokaj dobro recenzirano orodje, ki temelji na znanstvenih dokazih, a ga je potrebno še korektno ovrednotiti (tj. validirati) glede na uveljavljene standarde (51). Velja dodati, da moramo tveganje pri oblikovanju strategij za njegovo obvladovanje in zmanjšanje obravnavati kot dinamično spremenljivo. Tudi uporaba aspirina ne sme biti statična in jo bo morda potrebno prilagoditi dinamični naravi bolnikovih dejavnikov tveganja ABSŽ, kar bo povzročilo tudi redno nadaljnje ocenjevanje indikacije in/ali neželene krvavitve. Če so dejavniki tveganja dobro nadzorovani, se lahko tudi posameznikova celokupna absolutna ogroženost za ABSŽ sčasoma dejansko zmanjšuje (43,52–55). Skratka, nenehno moramo biti pozorni in pripravljeni na individualno prilagajanje preprečevalnega zdravljenja.

Vsaj na kratko velja v zvezi z zdravljenjem z aspirinom omeniti tudi nekatera vprašanja farmakogenetike. Znano je, da na učinkovitost aspirina v primarnem preprečevanju ABSŽ lahko vpliva skupni alel v genu, ki kodira gvanilat ciklazo GUCY1A3, za katerega je dokazano, da spreminja funkcijo oz. reaktivnost trombocitov in povečuje tveganje ABSŽ. Pred kratkim so objavili rezultate raziskave, v kateri so ugotavljali, ali so homozigotni nosilci alela tveganja

GUCY1A3 rs7692387 (G) imeli koristi od zdravljenja z aspirinom v dveh dolgotrajnih, randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih aspirina v primarnem preprečevanju ABSŽ, *The Women's Genome Health Study* (WGHS,  $n = 23.294$ ) in delih raziskave glede miokardnega infarkta ( $n = 550$ ) in možganske kapi ( $n = 382$ ) v okvirih *Physician's Health Study* ( $n = 22.071$ ) (56). V skupini s placebom v WGHS so potrdili, da aleli tveganja GUCY1A3 (G) povečujejo tveganje ABSŽ (RR 1,38;  $p = 0,01$ ). V metaanalizi so ugotovili, da se je ob jemanju aspirina med homozigoti alelov tveganja (G/G) znatno zmanjšalo število ABSŽ dogodkov [OR 0,79;  $p = 0,03$ ], se je pa povečala njihova pojavnost pri netveganih nosilcih alelov (npr. G/A: OR 1,39;  $p = 0,03$ ). Ugotovili so tudi, da se je število z aspirinom povezanih krvavitev povečalo v vseh genotipskih skupinah, tveganje pa je bilo večje pri heterozigotih. Po objavi so navedene rezultate izpodbijali z različnih zornih kotov; verjetno najpomembnejša je kritika, povezana z nekako logično pričakovanim tveganjem krvavitev, za katerega bi se pričakovalo, da se bo povečalo pri posameznikih z genotipom GG in morebiti zmanjšalo pri osebah z genotipom GA/AA. Na podlagi obstoječega znanja o mehanizmih delovanja aspirina je malo verjetno, da bi bili rezultati povsem verjetni. Zato pričakujemo ponovitev preskusov, ki bodo temeljili na dodatnem naboru podatkov v zvezi s primarnim ali sekundarnim preprečevanjem dogodkov ABSŽ z uporabo aspirina. Kljub temu lahko predvidimo, da bomo v ne tako oddaljeni prihodnosti priča širitvi vloge in uporabe sodobnih farmakogenetskih orodij v klinični praksi, vse z namenom, da bomo lahko bolje presojali, odločali in svetovali o uporabi aspirina v okviru primarnega preprečevanja ABSŽ.

## ZAKLJUČKI

Rezultati nedavno zaključenih obsežnih kliničnih raziskav pa tudi metaanaliz kažejo na očitno odsotnost očitnih 'neto' kliničnih koristi zdravljenja z aspirinom v okviru primarnega preprečevanja ABSŽ. Kljub temu se moramo v klinični praksi tudi v prihodnje odločati izključno na osnovi celostne individualizirane ocene razmerja tveganj aterotrombotičnih zapletov oziroma krvavitev. Upravičen imperativ je namreč, da ne zamudimo priložnosti koristiti posamezniku, ki nam je zaupan v oskrbo. Poudarimo lahko, da mora klinična odločitev o tem, ali uporabo aspirina svetovati v primarnem preprečevanju ABSŽ ali ne, temeljiti na individualiziranem pristopu k vsakemu varovancu (bolniku) in na skupnem sprejemanju odločitev.

## POUDARKI

- Rezultati nedavno zaključenih in objavljenih obsežnih randomiziranih kontroliranih raziskav z uporabo aspirina pri primarnem preprečevanju ABSŽ so okrepili razpravljanje o razmerju med tveganji in koristmi njegove uporabe pri osebah s sicer ocenjeno povečanim tveganjem, a brez klinično očitne ABSŽ (preiskovanci z več dejavniki tveganja, bolniki s sladkorno boleznijo, starejši).
- V vsakdanji klinični praksi moramo pred odločitvijo o zdravljenju z aspirinom dosledno uporabiti orodja za celovito oceno ogroženosti z ABSŽ, po potrebi pa tudi dodatne slikovne metode za odkrivanje subklinične ateroskleroze.
- Na podlagi rezultatov sodobnih kliničnih raziskav in razširjenih metaanaliz se zdi, da zdravljenja z aspirinom za primarno preprečevanje ABSŽ ne bi smeli priporočati po načelu "one-size-fits-all", odločitev za zdravljenje pa mora vključevati premišljen pogovor med zdravnikom in bolnikom, saj moramo vedno pretehtati med koristmi preprečevanja aterotrombotičnih zapletov in tveganji krvavitev ter pri tem upoštevati tudi bolnikove želje.

---

## LITERATURA

1. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000;321:1591-4.
2. Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, Bhatt DL, Wood DA, Cleland JGF, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019;393:2155-67.
3. Fras Z, Sahebkar A, Banach M. The Use of Aspirin in Contemporary Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases Revisited: The Increasing Need and Call for a Personalized Therapeutic Approach. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020. doi: 10.1007/s40256-020-00424-y.

4. Craven L. Coronary thrombosis can be prevented. *J Insur Med* 1950;5:4–8.
5. Patrono C, Baigent C. Low-dose aspirin, coxibs, and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges. *Mol Interv* 2009;9:31–9.
6. Paseban M, Marjaneh RM, Banach M, Riahi MM, Bo S, Sahebkar A. Modulation of microRNAs by aspirin in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2019;30:249–54.
7. Cheng Y, Wang M, Yu Y, Lawson J, Funk CD, Fitzgerald GA. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest* 2006;116:1391–9.
8. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97–120.
9. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387–99.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2(8607):349–60.
11. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71–86.
12. Antithrombotic Trialists Collaboration (ATTC), Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
13. Brotons C, Robert Benamouzig R, Filipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:113–33.
14. Mahmoud A, Gad M, Elgendy A, Elgendy I, Bavry A. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40:607–17.
15. Marquis-Gravel G, Roe MT, Harrington RA, Muñoz D, Hernandez AF, Jones WS. Revisiting the Role of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019;140:1115–24.
16. Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:675–86.
17. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10152):1036–46.
18. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al, ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–39.
19. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509–18.
20. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499–508.
21. Gelbenegger G, Postula M, Pecan L, Halvorsen S, Lesiak M, Schoergenhofer C, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med* 2019;17:198.
22. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277–87.
23. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2915–29.
24. Xie W, Luo Y, Liang X, Lin Z, Wang Z, Liu M. The Efficacy And Safety Of Aspirin As The Primary Prevention Of

- Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:1129–40.
25. Moriarty F, Ebell MH. A comparison of contemporary versus older studies of aspirin for primary prevention. *Fam Pract* 2019; Nov 21. pii: cmz080. doi: 10.1093/fampra/cmz080.
  26. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on c-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
  27. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.
  28. Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus. *Circulation* 2016;134:1579–94.
  29. Schrör K, Kristensen SD, Storey RF, Verheugt FWA. Aspirin and Primary Prevention in Patients with Diabetes—A Critical Evaluation of Available Randomized Trials and Meta-Analyses. *Thromb Haemost* 2019;119:1573–82.
  30. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:70.
  31. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, et al. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care* 2017;40:1103–10.
  32. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220–30.
  33. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518–27.
  34. Patrignani P, Patrono C. Aspirin and Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:967–76.
  35. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, M. Martinetti M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol* 2020;31:558–68.
  36. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
  37. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology Writing Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:319–24.
  38. Bibbins-Domingo K; Force USPST. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836–45.
  39. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al, The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
  40. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646.

41. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2018;39:1672–86.
42. Martin S, Sperling L, Blaha M, Wilson P, Gluckman T, Blumenthal R, Stone N. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1361–8.
43. Thobani A, Dhindsa DS, DeMoss BD, Raad M, Sandesara PB, Sperling LS, Baer JT. Usefulness of Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2019;124:1785–9.
44. Plazak ME, Mouradjian MT, Watson K, Reed BN, Noel ZR, Devabhakthuni S, Gale SE. An aspirin a day? Clinical utility of aspirin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17:561–73.
45. Krasinska B, Osińska A, Osinski M, Krasinska A, Rzymiski P, Tykarski A, Krasieński Z. Standardised tomato extract as an alternative to acetylsalicylic acid in patients with primary hypertension and high cardiovascular risk - a randomised, controlled trial. *Arch Med Sci* 2018;14:773–80.
46. Miedema M, Duprez D, Misialek J, Blaha M, Nasir K, Silverman M, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:453–60.
47. Blankstein R, Chandrashekar Y. Extensive Coronary Artery Calcifications. No Longer Primary Prevention! *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:183–5.
48. Gresele P, Paciullo F, Migliacci R. Antithrombotic treatment of asymptomatic carotid atherosclerosis: a medical dilemma. *Intern Emerg Med* 2020;10.1007/s11739-020-02347-7.
49. Nudy M, Cooper J, Ghahramani M, Ruzieh M, Mandrola J, Foy AJ. Aspirin for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention as Baseline Risk Increases: A Meta-Regression Analysis. *Am J Med* 2020;S0002-9343(20)30432-0.
50. Selak V, Jackson R, Poppe K, Wu B, Harwood M, Grey C, et al. Personalized Prediction of Cardiovascular Benefits and Bleeding Harms From Aspirin for Primary Prevention: A Benefit-Harm Analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:529–39.
51. Mora S, Manson J. Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Intern Med* 2016;176:1195–204.
52. Santilli F, Simeone P. Aspirin in primary prevention: the triumph of clinical judgement over complex equations. *Intern Emerg Med* 2019;14:1217–31.
53. Lanás A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator - a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:738–48.
54. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1534–44.
55. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, Michos ED, Sandfort V, Kronmal RA, et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J* 2017;38:598–608.
56. Hall KT, Kessler T, Buring JE, Passow D, Sesso HD, Zee RYL, et al. Genetic variation at the coronary artery disease risk locus GUCY1A3 modifies cardiovascular disease prevention effects of aspirin. *Eur Heart J* 2019;40:3385–92.

# SEDANJOST IN PRIHODNOST TARČNEGA RADIONUKLIDNEGA ZDRAVLJENJA

*TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY:  
CURRENT STATUS AND FUTURE DIRECTIONS*

**LUKA LEŽAIĆ**

## IZVLEČEK

Tarčno radionuklidno zdravljenje je v klinični uporabi že desetletja. Model teranostike, ki v ožjem smislu pomeni uporabo enakega vektorja za slikovno diagnosticiranje in zdravljenje, se je razvil iz uporabe radioaktivnega joda pri benignih in malignih boleznih ščitnice ter se postopno uveljavil tudi pri nekaterih drugih indikacijah, predvsem v diagnostiki in zdravljenju neuroendokrinih tumorjev, kjer je danes del standardne obravnave. Zaradi dokazane klinične učinkovitosti, dobrega prenašanja, redkih neželenih učinkov in v zadnjem desetletju s prenosom modela na najpogostejše maligne bolezni pričakujemo, da bo tarčno radionuklidno zdravljenje ob obetavnih novostih postopno zavzelo vse večji in vse bolj pomemben del obravnave številnih malignih bolezni.

Ključne besede: teranostika, beta sevalci, alfa sevalci, neuroendokrini tumorji, rak prostate.

---

## ABSTRACT

*Targeted radionuclide therapy is a subject of decades of clinical use. The theranostic model – in its strictest sense understood as the use of an identical vector for diagnostic imaging and therapy – was developed from the use of radioactive iodine in benign and malignant thyroid disease and consequently established itself in several other indications, primarily in the diagnostics and therapy of neuroendocrine tumours; today, it is considered as part of standard management. Due to proven clinical efficiency, good patient tolerance, few side effects and efficient translation of the model to the most frequent malignant diseases in the last decade, targeted radionuclide therapy with recent promising advances is expected to represent an increasingly important part of management of malignant disease.*

*Keywords: theranostics, beta emitters, alpha emitters, neuroendocrine tumours, prostate cancer.*

## UVOD

Nuklearna medicina je veja medicine, ki za diagnosticiranje in zdravljenje uporablja odprte vire sevanja. To pomeni, da ob neustrezni uporabi lahko pride do sproščanja radioaktivnosti v okolje, zato je dejavnost ustrezno regulirana in nadzorovana. Za diagnosticiranje in zdravljenje uporabljamo radiofarmake, radioaktivno označene snovi, ki se po vnosu v telo (najpogosteje parenteralno – intravensko pa tudi intratekalno, intraperitonealno, intraarterijsko, subkutano/intradermalno, intraarterijsko; peroralno; z inhalacijo) razporejajo v skladu z biološkimi lastnostmi. Radiofarmaki so običajno sestavljeni iz dveh komponent – liganda in radionuklida. Razporejanje radiofarmaka v telesu določajo lastnosti liganda (na primer vezava na mesto pregrajevanja kostnine, vezava na specifični receptor itd.), radionuklid pa oddaja sevanje. V primeru diagnostičnega radionuklida (sevalec gama, npr. metastabilni tehneций-99 [ $^{99m}\text{Tc}$ ], jod-123 [ $^{123}\text{I}$ ], danes redko indij-111 [ $^{111}\text{In}$ ]; pozitronski sevalec, npr. fluor-18 [ $^{18}\text{F}$ ], galij-68 [ $^{68}\text{Ga}$ ] itd.) kamera gama ali naprava za pozitronsko izsevno tomografijo/računalniško tomografijo (PET/CT) zaznava oddano sevanje zunaj telesa in iz zajetih podatkov omogoča prikaz prostorske raporeditve radiofarmaka, v primeru terapevtskega radionuklida (sevalec beta, npr. jod-131 [ $^{131}\text{I}$ ], luteций-177 [ $^{177}\text{Lu}$ ]; sevalec alfa, npr. radij-223 [ $^{223}\text{Ra}$ ], bizmut-213 [ $^{213}\text{Bi}$ ], aktinij-225 [ $^{225}\text{Ac}$ ] itd.) pa radiofarmak oddaja veliko količino energije v majhnem prostoru (sevalci beta – nekaj milimetrov; sevalci alfa – premer celice) in povzroči uničenje tarčnega tkiva. Uničenje tarčnega tkiva lahko nastopi kot posledica poškodbe celičnih struktur (organelov), v največji meri pa kot posledica poškodbe kromatina (dednega materiala). Sevalci beta oddajajo elektrone, ki z zmerno visoko gostoto ionizacije povzročajo enojne prekinitve dezoksiribonukleinske kisline (DNK); sevalci alfa, ki oddajajo helijeva jedra, pa dvojne prekinitve dvojne vijačnice.

Ker sta za uničenje tkiva potrebni visoka aktivnost in ustrezna koncentracija radiofarmaka v tarčnem tkivu, si želimo razporejanje terapevtskega radiofarmaka v telesu učinkovito napovedati in tudi učinkovito spremljati učinke zdravljenja.

## TERANOSTIKA

Teranostika v širšem smislu je smiselna kombinacija diagnosticiranja in zdravljenja. Na področju nuklearne medicine to pomeni, da uporabo terapevtskega radiofarmaka opredeljuje potrditev ustrezne tarče, ugotovljene z diagnostičnim radiofarmakom, ki ga lahko običajno uporabimo tudi za oceno učinkovitosti zdravljenja (pristop v zadnjem času opisujejo tudi kot spremljevalno oz. parno diagnosticiranje – *companion diagnostics*). V ožjem smislu pa teranostiko v nuklearni medicini razumemo kot uporabo enakega (ali zelo podobnega) vektorja, na katerega je vezan diagnostični in kasneje terapevtski radionuklid: govorimo o teranostičnem paru. Teranostični radiofarmak je navadno sestavljen iz radionuklida, ki je preko bifunkcionalnega kelatorja in distančnika vezan na ligand, manj pogosto pa je teranostični radiofarmak kar sam radionuklid.

### Temelji

Kljub sodobnemu zvenu je teranostični princip na področju nuklearne medicine star. Uporaba radioaktivnega joda sprva za opredelitev fiziologije, nato pa v diagnostične in terapevtske namene tako pri benignih kot pri malignih boleznih ščitnice sega v čas druge svetovne vojne [1] ter danes predstavlja del standardnega zdravljenja benignih bolezni ščitnice s prekomernim izločanjem ščitničnih hormonov (*bazedovka*, *avtonomni gomolj ščitnice*) in rakavih bolezni ščitnice (*diferencirani rak ščitnice*) [2]. Uporaba z [ $^{131}\text{I}$ ] in kasneje [ $^{123}\text{I}$ ] označenega



metajodobenzilguanidina (MIBG) – strukturnega analoga noradrenalina – pri diagnosticiranju in zdravljenju tumorjev avtonomnega živčnega sistema (feokromocitom, paragangliom) in izvorno sorodnih pediatričnih tumorjev (nevroblastom) je prav tako v uporabi že od konca prejšnjega stoletja [3], čeprav širše uporabe zunaj specializiranih ustanov in raziskav teranostični par ni dosegel. Pred kratkim je bil terapevtski radiofarmak [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG (Azedra®) odobren s strani ameriške Agencije za hrano in zdravila (FDA) [4].

Skelet je predilekcijsko mesto za metastaze številnih malignomov. Scintigrafija skeleta z uporabo s [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-označenih bisfosfonatov z vezavo na kristale hidroksiapatita prikaže mesta aktivnega pregrajevanja kostnine in s tem osteoblastno aktivne zasevke v skeletu. Za zdravljenje bolečine zaradi kostnih metastaz uporabljamo s samarijem-153 [ $^{153}\text{Sm}$ ] označene bisfosfonate ([ $^{153}\text{Sm}$ ]HEDP) pa tudi nekatere druge radiofarmake [6].

## SEDANJOST

Nuklearna medicina ima osrednjo vlogo pri diagnosticiranju *nevroendokrinih neoplastičnih procesov (NEN)*, ki najpogosteje izvirajo iz prebavil in pljuč. Izkorišča biološko lastnost pogošte in visoke gostote izražanja somatostatinskih receptorjev (SSTR) na površini tumorskih celic. Za diagnosticiranje NEN so najširše dostopni z enofotonskimi sevalci označeni analogi somatostatina ([ $^{111}\text{In}$ ]DTPA-OC – Octreoscan®, [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]HYNIC-TOC – Tektrotyd®), bistveno večjo diagnostično vrednost pa imajo s pozitronskim sevalcem [ $^{68}\text{Ga}$ ] označeni analogi – [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTA-TATE (v UKC Ljubljana ga uporabljamo od leta 2018), [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTA-TOC, [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTA-NOC. V primeru metastatske bolezni in odpovedi zdravljenja prve ali druge linije lahko pri dobro in srednje diferenciranih NEN uporabimo isti vektor z vezanim terapevtskim radionuklidom (sevalcem beta; [ $^{90}\text{Y}$ ] ali [ $^{177}\text{Lu}$ ]) in izvajamo ciljano notranje obsevanje zasevkov z zmanjšano sevalno obremenitvijo priležnih zdravih tkiv (postopek imenujemo **peptidna receptorska radionuklidna terapija, PRRT**). Pristop so razvili v devetdesetih letih 20. stoletja (zdravljenje metastatskih NEN z [ $^{90}\text{Y}$ ]DOTA-TOC, Basel, Švica), v UKC Ljubljana pa ga uporabljamo od leta 2010 (sprva [ $^{90}\text{Y}$ ]DOTA-TOC, nato [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTA-TATE – teranostični par [ $^{68}\text{Ga}$ ]/[ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTA-TATE). Učinkovitost zdravljenja pri različnih NEN so pokazale številne manjše raziskave ter retrospektivne in metaanalize [7]; na podlagi randomizirane multicentrične raziskave NETTER-1 [8] je PRRT zdravljenje izbire druge linije pri metastatskih NEN tankega črevesa, čemur je sledila tudi registracija terapevtskega radiofarmaka (LutaThera®). Trenutno potekajoče raziskave (NETTER-2, COMPETE) so usmerjene v oceno uporabe PRRT pri srednje in slabše diferenciranih NEN in pri pankreatičnih NEN kot zdravljenje prve linije v primerjavi s standardnim zdravljenjem.

*Rak prostate* je najpogostejši malignom pri moških. Izbira zdravljenja in napoved izida boleznijo je povezana z zamejitvijo in diferenciranostjo bolezni. Nuklearnomedicinske preiskave rutinsko uporabljamo pri izhodiščni zamejitvi (scintigrafija skeleta) in pri biokemijski ponovitvi bolezni (porast za prostato specifičnega antigena, PSA; PET/CT z [ $^{18}\text{F}$ ]holinom ali z [ $^{68}\text{Ga}$ ] označenim ligandom na za prostato specifičnim membranskim antigenom, [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA), ki je z visoko gostoto izražen na površini tumorskih celic. Pri metastatski, na kastracijo neodzivni obliki bolezni (mKORP), ki napreduje kljub zdravljenju z novimi antiandrogeni in/ali kemoterapijo, lahko ob prisotnih skeletnih zasevkih, potrjenih s scintigrafijo skeleta, in ob odsotnosti visceralnih zasevkov uporabimo sevalec alfa ([ $^{223}\text{Ra}$ ], Xofigo® [9]), ob prisotnosti tudi visceralnih zasevkov pa ob ustrezni izraženosti PSMA (potrjeni z [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA PET/CT) terapevtski radiofarmak [ $^{177}\text{Lu}$ ]PSMA, kar analogno s PRRT imenujemo **PSMA tarčna ligandna terapija (PRLT; teranostični par [ $^{68}\text{Ga}$ ]/[ $^{177}\text{Lu}$ ]PSMA)**. V manjših raziskavah in metaanalizah

dokazano učinkovito zdravljenje [10] trenutno primerjajo v randomizirani raziskavi z najboljšim standardnim oziroma podpornim zdravljenjem (VISION), kjer je vključevanje bolnikov že zaključeno.

## PRIHODNOST

Zdravljenje metastatskih NEN s PRRT je z dokazano učinkovitostjo model za nadgradnjo nuklearmedicinske teranostike pri istih in novih indikacijah. PRRT je načeloma uporabna pri vseh malignih procesih, ki izražajo SSTR z ustrezno gostoto: poleg redkejših NEN (*feokromocitom*, *paragangliom* [11], *nevroblastom* [12], *medularni rak ščitnice* [13]) je v raziskovalni uporabi pri nekaterih oblikah *raka pljuč* [14], *ščitnice* [15], *meningeomu* [16] in celo benignih procesih, kot je *sarkoidoza* [17]. Doslej malo uporabljan pristop je kombinacija različnih terapevtskih radionuklidov z različnim dosegom v tkivu ( $^{177}\text{Lu}$ : 2 do 3 mm;  $^{90}\text{Y}$ : do 10 mm) z namenom učinkovitejšega obsevanja različno velikih lezij [18]; za razliko od NEN so izkušnje z  $^{90}\text{Y}$  pri zdravljenju napredovelega raka prostate zelo omejene [19]. Običajne terapevtske radionuklide lahko nadomestimo s sevalci alfa ( $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{At}$ ), katerih doseg v tkivu po redu velikosti odgovarja celični ravni, in zato ne obsevajo priležnih zdravih tkiv. Pri metastatskih NEN je PRRT s sevalci alfa dokazano uspešna tudi po odpovedi PRRT s sevalci beta [20], enako pri PRLT pri raku prostate [21], kjer so sevalci alfa celo radionuklid izbire v primeru intenzivne ali difuzne infiltracije kostnega mozga, saj je mielotoksičnost zdravljenja v tem primeru bistveno nižja. Omejitvi sta dostopnost in zahtevnost dela s sevalci alfa pri pripravi terapevtskega radiofarmaka. V zadnjem času se teranostika NEN odmika od konvencionalnega modela uporabe agonistov SSTR: po tem modelu je za učinkovito slikovno molekularno diagnosticiranje in zdravljenje NEN potrebna internalizacija radiofarmaka, ki sledi aktivaciji receptorja. Uporaba antagonistov SSTR (v prvi vrsti  $^{68}\text{Ga}$ ]OPS-11) kaže, da je – očitno zaradi večjega števila in stabilnosti vezavnih mest na receptorju – slikovno molekularno diagnosticiranje bolj učinkovito kot pri uporabi agonistov [22], po prvih podatkih pa tudi uporabno v sklopu PRRT [23].

Iz PRRT pri NEN razvit teranostični model, ki se je hitro uveljavil v obliki PRLT pri raku prostate, je uporaben tudi pri nekaterih novejših ligandih in tarčnih molekulah. Atraktivna tarča je CXC-kemokinski receptor 4 (CXCR4), ki igra pomembno vlogo pri rasti, invazivnosti, mikrookolju in zasevanju številnih neoplastičnih procesov. Izraznost CXCR4 na tumorskih celicah prikažemo z diagnostičnim radiofarmakom ( $^{68}\text{Ga}$ ]pentiksafor) in ob ustrezni gostoti receptorjev uporabimo terapevtski radiofarmak ( $^{177}\text{Lu}$  ali  $^{90}\text{Y}$ ] pentiksater). Teranostični par je lahko učinkovit pri zdravljenju napredovalih hematoloških malignomov (*plazmocitom*, *difuzni velikocelični B-limfom*, *akutna mieloična levkemija* [24]), primerna izraznost CXCR4 pri solidnih tumorjih (*adenokarcinom in NEN pankreasa*, *holangiokarcinom*, *hepatocelularni karcinom*, *svetlocelični karcinom ledvice*, *rak jajčnika in prostate*) pa je prisotna le v dobri polovici primerov [25]. V idealnem primeru za tarčno radionuklidno zdravljenje torej pride v poštev tarčna molekula, ki se z visoko gostoto izraža pri številnih neoplastičnih procesih, minimalno ali odsotno na zdravih tkivih. Nedavno so razvili z  $^{68}\text{Ga}$ ] označen ligand opisanih lastnosti – inhibitor za fibroblaste aktivacijskega proteina (*angl.* fibroblast activation protein inhibitor,  $^{68}\text{Ga}$ ]FAPI), ki je z visoko gostoto izražen v stromi številnih neoplastičnih procesov [26]; pričakovano so povsem nedavno v literaturi opisani prvi poskusi tarčnega radionuklidnega zdravljenja različnih malignomov (*rak dojke*, *trebušne slinavke*, *rektuma*, *jajčnika*) z uporabo novega obetavnega teranostičnega para ( $^{68}\text{Ga}$ ]/ $^{177}\text{Lu}$ ]FAPI [27].

## ZAKLJUČEK

Tarčno radionuklidno zdravljenje z uporabo teranostičnega principa je že desetletja del klinične rutine pri obravnavi izbranih rakavih boleznih. V zadnjih dveh desetletjih se je področje nuklearnomedicinske teranostike z uporabo modela PRRT pri NEN uveljavilo in na podlagi izkušenj izjemno hitro razvilo pri zdravljenju raka prostate, kjer naj bi postalo del klinične rutine. Že uveljavljeni in novi teranostični pari bodo v prihodnosti igrali vidno vlogo pri obravnavi številnih rakavih boleznih, najverjetneje pa tudi pri obravnavi nekaterih benignih bolezenskih procesov.

---

## LITERATURA

1. Hertz B. A tribute to Dr. Saul Hertz: the discovery of the medical uses of radioiodine. *World J Nucl Med* 2019;18: 8–12.
2. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941–59.
3. Fahey FH, Grant FD, Thrall JH. Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. *EJNMMI Phys* 2017;4: 15.
4. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for <sup>131</sup>I-meta-iodobenzyl-guanidine (<sup>131</sup>I- mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1039–47.
5. Noto RB, Pryma DA, Jensen J, Lin T, Stambler N, Strack T et al. Phase 1 Study of high-specific-activity I-<sup>131</sup> MIBG for metastatic and/or recurrent pheochromocytoma or paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:213–20.
6. Jansen DR, Krijger GC, Kolar ZI, Zonnenberg BA, Zeevaart JR. Targeted radiotherapy of bone malignancies. *Curr Drug Discov Technol* 2010; 7: 233–46.
7. Wang LF, Lin L, Wang MJ, Li Y. The therapeutic efficacy of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE/DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19304.
8. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35.
9. Gallicchio R, Mastrangelo PA, Nardelli A, Mainenti PP, Colasurdo AP, Landriscina M, et al. Radium-223 for the treatment of bone metastases in castration-resistant prostate cancer: when and why. *Tumori* 2019;105: 367–7.
10. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al. Third-line treatment and <sup>177</sup>Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:496–508.

11. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102: 3278–87.
12. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, Sullivan T, D'Souza D, Sullivan KP, et al. 177Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2011; 52: 1041–7.
13. Beukhof CM, Brabander T, van Nederveen FH, van Velthuysen MF, de Rijke YB, Hofland LJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls. *BMC Cancer* 2019;19:325.
14. Kim C, Liu SV, Subramaniam DS, Torres T, Loda M, Esposito G, et al. Phase I study of the (177)Lu-DOTA(0)-Tyr(3)-Octreotate (lutathera) in combination with nivolumab in patients with neuroendocrine tumors of the lung. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000980.
15. Roll W, Riemann B, Schäfers M, Stegger L, Vrachimis A. 177Lu-DOTATATE Therapy in Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Single Center Experience. *Clin Nucl Med* 2018;43:e346–e351.
16. Marincek N, Radojewski P, Dumont RA, Brunner P, Müller-Brand J, Maecke HR, et al. Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATOC in progressive meningioma: long-term results of a phase II clinical trial. *J Nucl Med* 2015;56:171–6.
17. Lapa C, Kircher M, Hänscheid H, Schirbel A, Grigoleit GU, Klinker E, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a new tool in treatment-refractory sarcoidosis - initial experience in two patients. *Theranostics* 2018;8:644–9.
18. Kunikowska J, Króllicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikołajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1788–97.
19. Rathke H, Flechsig P, Mier W, Bronzel M, Mavriopoulou E, Hohenfellner M, et al. Dosimetry Estimate and Initial Clinical Experience with 90Y-PSMA-617. *J Nucl Med*. 2019; 60: 806–811.
20. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, et al. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2106–19.
21. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghay F, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941–4.
22. Nicolas GP, Beykan S, Bouterfa H, Uiters J, Bouterfa H, Kaufmann J, et al. Safety, Biodistribution, and Radiation Dosimetry of 68Ga-OPS202 in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Phase I Imaging Study. *J Nucl Med* 2018;59:909–14.
23. Wild D, Fani M, Fischer R, Del Pozzo L, Kaul F, Krebs S, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med* 2014;55:1248–52.
24. Walenkamp AME, Lapa C, Herrmann K, et al. CXCR4 Ligands: The Next Big Hit? *J Nucl Med* 2017;58:77S–82S.
25. Werner RA, Kircher S, Higuchi T, Kircher M, Schirbel A, Wester HJ, et al. CXCR4-Directed Imaging in Solid Tumors. *Front Oncol* 2019; 9:770.
26. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med* 2019;60:801–5.
27. Baum R, Chantadisaï M, Smerling C, Schuchardt C, Singh A, Eismant A, et al. Peptide-Targeted Radionuclide Therapy (PTRT) using Lu-177 FAP-2286 in Diverse Adenocarcinomas: Feasibility, Biodistribution and Preliminary Dosimetry in a First-in-human study. *J Nucl Med* 2020;61:S633.

# MODEL OBVLADOVANJA POGOSTIH BOLEZNI – ORGANIZACIJA TIROLOŠKE SLUŽBE V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

*MODEL OF THE MANAGEMENT OF FREQUENT DISORDERS –  
ORGANISATION OF THYROID SERVICE IN  
UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA*

**SIMONA GABERŠČEK, EDVARD PIRNAT,  
KATJA ZALETEL**

## IZVLEČEK

Zdravstvena služba na sekundarni in terciarni ravni ne zmore sama obvladovati pogostih bolezni s svojega področja. Pri tem ji je v pomoč sodelovanje s primarno ravnijo zdravstvenega varstva. Uspešno sodelovanje se prične z ustrezno izbiro in vrednotenjem preiskav, opravljenih pred napotitvijo na sekundarno ali terciarno raven. Na področju bolezni ščitnice so se kot prva in zelo pomembna stopnja pred napotitvijo k specialistu interne ali nuklearne medicine, ki se ukvarja z boleznimi ščitnice (tirologu), izkazali usmerjena anamneza, klinični pregled in kakovostno laboratorijsko diagnosticiranje. Naslednja pomembna stopnja je razvrščanje napotnic, ki ga mora izvajati tirolog. Hitro in pravilno ugotavljanje vzroka bolezni je možno le s celostnim diagnosticiranjem pri tirologu. Z ustreznim terapevtskim pristopom in racionalnim sledenjem bolnikov preprečimo nepotrebne zaplete pri zdravljenju in nepotrebne kontrolne preglede. Velik delež sledenja bolnikov izvajajo zdravniki na primarni zdravstveni ravni. Tirologi jim pri tem pomagamo s telefonskimi posveti, ki so se z leti razvili v zelo obsežno dejavnost. Vse omenjene dejavnosti ne bi bile mogoče brez stalnega izobraževanja tirologov in napotnih zdravnikov. Sistematično raziskovalno delo, s katerim bolje spoznamo ščitnične bolezni v svojem okolju, dodatno prispeva k ustreznemu diagnosticiranju, zdravljenju in sledenju bolnikov. Preplet vseh navedenih aktivnosti omogoča obvladovanje tudi tako zelo pogostih bolezni, kot so bolezni ščitnice.

Ključne besede: klinična preiskava, kakovostno laboratorijsko diagnosticiranje, razvrščanje napotnic, celostno diagnosticiranje, ustrezen terapevtski pristop, sledenje bolnikov, telefonski posveti, izobraževanje, raziskovalno delo.

---

## ABSTRACT

*Health service at the secondary and tertiary level cannot control frequent disorders on its own. Cooperation with the primary level of health service is helpful in this task. Successful*

*cooperation starts with the adequate choice and evaluation of examinations performed before the referral to the secondary or tertiary level. In the field of thyroid diseases, the first and very important step before the referral to the specialist of internal or nuclear medicine specialised on thyroid diseases (thyroidologist) are directed patient's history, clinical examination, and quality laboratory diagnostics. Triage of referral documents is the next important step which should be performed by thyroidologist. Quick and adequate identification of the cause of the disease is only possible using comprehensive diagnostics by thyroidologist. Unnecessary complications and control examinations are prevented using adequate therapeutic approach and rational follow-up of patients. Medical doctors from the primary level perform a large portion of patients' follow-ups. Thyroidologists help them by phone consultations, which – over the years – have evolved into a very extensive activity. All this activities would not be possible without permanent education of thyroidologists and referral medical doctors. Systematic research work which enables better understanding of thyroid disorders in our environment additionally adds to adequate diagnostics, treatment and follow-up of patients. Intertwining of all the above activities enables management of even such common diseases as thyroid diseases.*

*Keywords: clinical examination, quality laboratory diagnostics, triage of referral documents, comprehensive diagnostics, adequate therapeutic approach, follow-up of patients, phone consultations, education, research work.*

## UVOD

Ščitnične bolezni so pogoste, saj bi z aktivnim iskanjem nekatere odkrili kar pri polovici odrasle populacije. Obvladovanje pogostih bolezni je možno samo ob sodelovanju primarne, sekundarne in terciarne ravni zdravstvenega varstva. Model obvladovanja pogostih bolezni na področju tirologije vključuje izbiro ustreznih kliničnih preiskav in kakovostno laboratorijsko diagnosticiranje pred napotitvijo k tirologu, razvrščanje napotnic pri tirologu, celostno tirološko diagnosticiranje, ustrezen terapevtski pristop, racionalno sledenje bolnikov in telefonske posvete ter stalno izobraževanje in raziskovalno delo.

## NAJPOGOSTEJŠE ŠČITNIČNE BOLEZNI

Večina ščitničnih bolezni je pogostih, njihova pojavnost pa s starostjo narašča (1).

Ščitnični *nodus* je omejena sprememba v ščitnici, ki jo z eno od slikovnih metod – ultrazvočna (UZ) preiskava ščitnice, scintigrafija ščitnice, računalniška tomografija (CT), magnetnoresonančno slikanje (MRI) – razlikujemo od okolnega ščitničnega tkiva (2). Z UZ preiskavo, ki je zelo občutljiva, bi odkrili manjše ali večje ščitnične noduse pri 50–60 % odrasle populacije. V letu 2009 smo enega ali več nodusov v ščitnici na novo odkrili pri 1000 bolnikih na 1.000.000 prebivalcev, v letu 2014 pa pri 976 bolnikih na 1.000.000 prebivalcev (3,4).

Hashimotov tiroiditis je avtoimunska bolezen ščitnice, za katero je značilna zvišana koncentracija protiteles proti ščitnični peroksidazi (antiTPO) in/ali proti tiroglobulinu (antiTg) (5). Pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom je delovanje ščitnice lahko normalno, najpogostejše pa je Hashimotov tiroiditis vzrok hipotiroze, redko hipertiroze. Pojavnost Hashimotovega tiroiditisa je pri ženskah, starejših od 50 let, več kot 20 % (6). V Sloveniji smo v letu 2009 Hashimotov tiroiditis na novo odkrili pri 1664 bolnikih na 1.000.000 prebivalcev, v letu 2014 pa pri 1946 bolnikih na 1.000.000 prebivalcev (3,4). V presečni raziskavi smo Hashimotov tiroiditis odkrili pri 16,9 % prostovoljk v rodni dobi brez prej znane ščitnične

bolezni (7).

*Bazedovka*, za katero so značilna stimulirajoča protitelesa proti receptorju za tirotropin (antiTSH-R), je najpogostejši vzrok hipertiroze. V letu 2009 smo jo prvič odkrili pri 265 bolnikih na 1.000.000 prebivalcev, v letu 2014 pa pri 297 bolnikih na 1.000.000 prebivalcev (3,4).

*Avtonomno tkivo v ščitnici* je drugi najpogostejši vzrok hipertiroze in je posledica mutacije receptorja za tirotropin (TSH) ali mutacije signalnih proteinov v ščitnični celici. V letu 2009 smo ga prvič odkrili pri 239 bolnikih na 1.000.000 prebivalcev, v letu 2014 pa pri 201 bolniku na 1.000.000 prebivalcev (3,4).

## KLINIČNA PREISKAVA PRED NAPOTITVIJO

Pred napotitvijo k tirologu je smiselno opraviti usmerjeno anamnezo in klinični pregled.

Usmerjena anamneza vključuje informacije o morebitni oteklini v področju ščitnice, o počutju, hujšanju ali povečanju telesne teže, pogostosti odvajanja blata, morebitnih palpitacijah, spremembah krvnega tlaka, tremorju, potenju, neprenašanju mraza ali vročine, suhi ali vlažni koži, izpadanju las, menstrualnih motnjah, dispneji pri naporu, motnjah spomina in koncentracije, zmanjšani motivaciji, motnjah spanja ter o morebitni razdražljivosti ali potrnosti (8).

S kliničnim pregledom iščemo znake morebitne ščitnične bolezni, kot so povečana ščitnica (golša) ali nodus v ščitnici, tremor, vlažna ali suha koža, topla ali hladna koža, edemi, tahikardija, bradikardija, duševna labilnost, agitiranost in znaki morebitne ščitnične orbitopatije pri bolnikih z bazedovko (8). Zavedati se moramo, da je večina simptomov in znakov pri ščitničnih boleznih nespecifičnih, kar zlasti velja za bolnike s hipotirozo in bolnike s počasi nastajajočo hipertirozo. Zato pri sumu na motnjo v delovanju ščitnice usmerjeno anamnezo in klinični pregled dopolnimo z laboratorijskim diagnosticiranjem. Opozarjamo, da pri sumu na golšo ali nodus v ščitnici pred pregledom pri tirologu UZ preiskave vratu ni potrebno opraviti.

## KAKOVOSTNO LABORATORIJSKO DIAGNOSTICIRANJE

Laboratorijsko diagnosticiranje pred napotitvijo k tirologu običajno vključuje meritev serumske koncentracije TSH, če je zunaj območja normalnih vrednosti, pa še meritev prostega tiroksina ( $pT_4$ ) in prostega trijodtironina ( $pT_3$ ). Metode za merjenje TSH in ščitničnih hormonov so avtomatizirane imunokemijske (9). Ker različni laboratoriji uporabljajo metode različnih proizvajalcev, se območja normalnih vrednosti razlikujejo in jih morajo laboratoriji navesti ob rezultatu meritve. Pri sledenju bolnika skušamo ves čas uporabljati isto metodo. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije krije stroške merjenja TSH in ščitničnih hormonov v tistih medicinskih laboratorijih, ki jih enkrat na leto predlaga Razširjeni strokovni kolegij za laboratorijsko diagnostiko Slovenije. Predlog temelji na izpolnjevanju osnovnih pogojev kakovostnega laboratorijskega diagnosticiranja ščitničnih bolezni, ki so uporaba metode 3. (ali višje) generacije za merjenje koncentracije TSH, vključenost laboratorija v nacionalno in mednarodno zunanjo kontrolo kakovosti, določanje prostih ščitničnih hormonov, če je koncentracija TSH patološka, in ustrezno usposobljeno osebje.

Na rezultate meritev vplivajo predanalitični, analitični in poanalitični dejavniki. Zelo pomemben predanalitični dejavnik je čas odvzema krvi za meritev serumske koncentracije TSH. Priporočen čas odvzema je med 10. uro in 16. uro, saj je ob prezgodnjem odvzemu krvi zaradi dnevnega ritma TSH njegova koncentracija lahko zvišana (9). Kakovostno

laboratorijsko diagnosticiranje pomembno zmanjša delež nepotrebnih napotitev in s tem prispeva k boljšemu obvladovanju ščitničnih bolezni (10).

## RAZVRŠČANJE NAPOTNIC

Razvrščanje (trijaža) napotnic glede na stopnjo nujnosti je zahtevno strokovno opravilo, ki ga mora izvajati tirolog in ne drugo medicinsko ali administrativno osebje. Kakovostno razvrščanje je mogoče le, če napotnica vsebuje dovolj informacij. Neustrezno ali pomanjkljivo izpolnjeno napotnico lahko zavrremo oziroma prosimo za njeno dopolnitev. Tirolog lahko spremeni stopnjo nujnosti, če se mu to zdi upravičeno in ima za takšno odločitev dovolj informacij. Vemo pa, da je stopnjo nujnosti včasih mogoče zanesljivo ugotoviti šele po opravljenem celostnem pregledu pri tirologu, torej retrogradno. Napotnim zdravnikom lahko izpolnjevanje napotnice in izbiro stopnje nujnosti precej olajša strokovni prispevek »Opredelitev stopnje nujnosti pri napotitvi tirološkega bolnika k specialistu« (11), ki je nastal s sodelovanjem tirologov iz različnih slovenskih nuklearnomedicinskih centrov.

## CELOSTEN DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Diagnosticiranje ščitničnih bolezni poteka celostno (8). Vključuje anamnezo, klinični pregled, ob prvem pregledu vedno tudi UZ preiskavo ščitnice, laboratorijsko diagnosticiranje, po potrebi scintigrafijo ščitnice ter UZ vodeno tankoigelnno biopsijo nodusov v ščitnici.

*Anamneza* v tirološki ambulanti je klasična internistična anamneza, ob tem pa usmerjeno sprašujemo še o boleznih ščitnice v družini in o vrsti morebitnega predhodnega zdravljenja bolezni ščitnice. Ob sumu na golšo oziroma nodus v ščitnici poizvedujemo o morebitnem tiščanju v vratu, občutku tujka v vratu, motnjah dihanja, požiranja in govora ter o morebitnih bolečinah. Ob sumu na hipotirozo ali hipertirozo sprašujemo o simptomih, ki se pogosteje pojavljajo pri teh dveh sindromih (8).

*Klinični pregled* vključuje iskanje znakov, značilnih za bolezni ščitnice, s področja splošnega zdravstvenega stanja, glave, vratu, dihal, srca, redkeje trebuha in udov.

*UZ ščitnice* je vedno del prvega pregleda pri tirologu, pri kontrolnih pregledih pa tirolog presodi o potrebi po UZ ščitnice. Z UZ ščitnice ugotavljamo velikost žleze, njeno ehogenost, homogenost in prekrvljenost. Če najdemo v žlezi noduse, opišemo njihovo umeščenost, velikost in ehogenost. Bolj sumljivi so hipoehogeni nodusi, nodusi z nepravilnim robom, nodusi z mikrokalcinacijami in nodusi, ki so na prečnem prerezu bolj okrogli kot ovalni (8).

*Laboratorijsko diagnosticiranje* pri sumu na hipotirozo vključuje meritev serumske koncentracije TSH,  $pT_{4r}$ ,  $pT_{3r}$ , antiTPO in antiTg, pri sumu na hipertirozo pa najpogosteje meritev TSH,  $pT_{4r}$ ,  $pT_{3r}$ , antiTPO, antiTg in antiTSH-R, pri sumu na nodus v ščitnici meritev TSH,  $pT_{4r}$ ,  $pT_{3r}$ , tiroglobulina (Tg) kot nespecifičnega označevalca proliferacije v žlezi, pri sumu na medularni rak ščitnice pa še meritev kalcitonina.

*Scintigrafijo ščitnice s tehnecijevim-99m pertehnetatom* redko uporabimo pri diagnosticiranju ščitničnih bolezni, ki zajamejo celotno žlezo, pogosto pa pri nodusih v ščitnici, ki so večji od 1 cm, redkeje pri manjših. Preiskavo omogoča beljakovina natrijev-jodidni simporter, ki leži v membrani ščitnične celice. V žlezo prenaša jodid, potreben za sintezo ščitničnih hormonov, pa tudi tehnecijev-99m pertehnetat, ki oddaja žarka gama. Gama-kamera jih zazna in pretvori v sliko. Nodusi, ki slabše kopičijo izotop, so bolj sumljivi za malignom.



Pri kliničnem, ultrazvočnem in/ali scintigrafskem sumu na malignom se odločimo za *UZ vodeno biopsijo nodusa*. Če je izvedena kakovostno in če vzorec pregleda izkušen citolog, lahko z veliko verjetnostjo izključimo ali potrdimo malignom ščitnice (8). Preiskava je izredno pomemben element v obvladovanju najpogostejše ščitnične bolezni.

## USTREZEN TERAPEVTSKI PRISTOP

Ustrezno zdravljenje ščitničnih bolezni je mogoče le, če nam z diagnosticiranjem uspe opredeliti vrsto ščitnične bolezni.

Pri bolnikih z *nodusi v ščitnici* zdravljenje najpogosteje ni potrebno. Redko se odločimo za operacijo ščitnice ali za zdravljenje z radioaktivnim jodom 131 (12). Pri odločitvi o načinu zdravljenja so nam ob opravljenih diagnostičnih preiskavah v veliko pomoč zlasti klinične izkušnje.

*Hipotirozo zaradi Hashimotovega tiroiditisa* zdravimo z levotiroksinom (L-T4). Zdravljenje z L-T4 naj prične tirolog. Menimo, da uvajanje L-T4 pred pregledom pri tirologu večinoma ni utemeljeno in lahko poslabša ali za nekaj časa celo onemogoči nekatere diagnostične postopke, na primer scintigrafijo ščitnice. Pazljivi smo pri začetnem odmerku L-T4, ki je na primer nižji pri bolnikih z resnimi boleznimi srca in višji pri nosečnicah. Tudi dinamika povečevanja odmerka L-T4 se med bolniki razlikuje (13).

*Hipertirozo zaradi bazedovke* pričnemo zdraviti s tirostatiki. Ob neugodnem poteku bolezni se kasneje pogosto odločimo za zdravljenje s terapevtskim odmerkom radioaktivnega joda 131, redkeje za tiroidektomijo. Pri bolnikih z bazedovko in ščitnično orbitopatijo je ključno dobro sodelovanje med tirologom in oftalmologom (13).

*Avtonomno tkivo v ščitnici* zdravimo z radioaktivnim jodom 131. Znanje in klinične izkušnje nam pomagajo pri odločitvi o ustreznem odmerku radioaktivnega joda 131 (14).

## RACIONALNO SLEDENJE BOLNIKOV

Sledenje bolnikov izvaja tirolog ali izbrani specialist družinske medicine (osebni zdravnik). Odločitev o tem sprejme tirolog v skladu z doktrino in s kliničnimi izkušnjami, ob tem pa upošteva tudi bolnikovo željo, če je to zanj primerno.

Nekatere *bolnike z nodusi* sledimo v tirološki ambulantni, večini bolnikov pa svetujemo, naj jih osebni zdravnik ob sumu na rast nodusa ponovno napoti k tirologu. Sum na rast nodusa lahko osebni zdravnik postavi na podlagi anamnestičnih podatkov in/ali kliničnega pregleda.

Če je pri *bolnikih s hipotirozo zaradi Hashimotovega tiroiditisa* potrebno sledenje pri tirologu, prejmejo v izvidu datum kontrolnega pregleda. Večino bolnikov s hipotirozo zaradi Hashimotovega tiroiditisa sledijo osebni zdravniki. Pri tem so jim v pomoč dogovor z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije o neposredno zaračunljivi meritvi koncentracije TSH in ščitničnih hormonov ter telefonski posveti s tirologom.

*Bolniki z bazedovko* potrebujejo kontrolne preglede pri tirologu. Ko po zdravljenju bazedovke z radioaktivnim jodom 131 dosežemo stabilno stanje, lahko bolnike prepustimo v sledenje osebnim zdravnikom. Seveda smo jim pri tem v pomoč s telefonskimi posveti. Bolnike z bazedovko in ščitnično orbitopatijo sledita tirolog in po potrebi še oftalmolog.

*Bolniki z avtonomnim tkivom* imajo približno tri mesece po zdravljenju z radioaktivnim jodom

131 kontrolni pregled pri tirologu, nato pa večina tirologa ne potrebuje več. Enkrat na leto si serumsko koncentracijo TSH izmerijo pri osebnem zdravniku. V primeru patoloških izvidov je potreben telefonski posvet osebnega zdravnika s tirologom, ki lahko svetuje uvedbo zdravljenja z L-T4 ali ponovno napotitev k tirologu.

## TELEFONSKI POSVETI

Stabilne kronične tirološke bolnike večinoma sledijo osebni zdravniki, pri tem pa seveda potrebujejo pomoč tirologa. Telefonski posveti (ePosveti) specialistov različnih strok – najpogosteje specialistov družinske medicine – s tirologi so se izkazali kot zelo koristen pripomoček pri sledenju oziroma vodenju tiroloških bolnikov. Omogočajo posvet o vseh dilemah, povezanih z odmerjanjem L-T4, s prvimi in ponovnimi napotitvami v tirološko ambulantno, predstavljajo pa tudi pomemben način izobraževanja o tiroloških boleznih. Z dejavnostjo smo zdravniki Ambulante za bolezni ščitnice s Klinike za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pričeli leta 1998. Število telefonskih posvetov iz leta v leto narašča. Leta 2000 smo opravili 561 telefonskih posvetov, leta 2018 pa že 9405. Od leta 2018 je na voljo storitev ePosvet, za katero izdajo zdravniki, ki želijo posvet, eNapotnico (šifra VZS 2573). Tirolog po opravljenem ePosvetu pripravi izvid, ki je viden v Centralnem registru podatkov o pacientih (CRPP). Telefonski posveti pomembno prispevajo k obvladovanju čakalnih dob in s tem k večji dostopnosti tirološke službe (15,16,17).

## IZOBRAŽEVANJE

Tirologi so specialisti nuklearne ali interne medicine, ki imajo opravljenih toliko mesecev kroženja na področju tirologije, kot je v programu kroženja specializacije iz nuklearne medicine. Poleg tega imajo opravljen še dvosemestrski Podiplomski tečaj iz nuklearne medicine. Redno se izobražujejo na domačih in tujih strokovnih srečanjih.

Stalno izobraževanje napotnih zdravnikov je dolžnost specialistov na sekundarni in terciarni ravni. Naš center to izvaja na več načinov. Prvi je Podiplomska šola za zdravnike Bolezni ščitnice, ki poteka že od leta 2004 in je namenjena vsem zdravnikom, ki se pri svojem delu srečujejo z bolniki z boleznimi ščitnice, to pa so dejansko vsi zdravniki, saj so ščitnične bolezni tako pogoste. S kolegi z Onkološkega inštituta in s Katedre za družinsko medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani organiziramo enkrat letno v mesecu maju srečanje Dan ščitnice, na katerem se vsako leto podrobneje posvečamo izbrani problematiki s področja tirologije. Leta 2019 smo obravnavali temo »Zdravila in ščitnica«. Napotnim zdravnikom so namenjena tudi različna predavanja in strokovni prispevki v domačih in tujih publikacijah.

Zelo pomemben način izobraževanja so telefonski posveti različnih specialistov s tirologi, saj se z reševanjem raznolikih kliničnih problemov vsi vpleteni veliko naučimo.

## RAZISKOVALNO DELO

Pojavnost in izraženost ščitničnih bolezni sta v različnih okoljih različni. Nanju pomembno vplivata predhodna in trenutna preskrba z jodom v populaciji. Delovanje ščitnice je namreč odvisno od ustreznega vnosa joda. Jod je sestavni del ščitničnih hormonov, vpliva pa tudi na velikost ščitnice. Glavni vir joda v večini držav je jodirana kuhinjska sol. Zgodovina preskrbe z jodom in trenutna preskrba z jodom na ravni populacije sta v vsaki državi nekoliko drugačni. Dolžnost tirologov na terciarni ravni je zato stalno spremljanje pojavnosti in izraženosti ščitničnih bolezni v njihovem okolju, saj te informacije pomembno vplivajo na

diagnosticiranje in zdravljenje ščitničnih bolezni in na sledenje bolnikov. Po povečanju preskrbe z jodom v Sloveniji v letu 1999 s prejšnjih 10 mg kalijevega jodida (KI)/kg soli na 25 mg KI/kg soli se pojavnost nodusov v ščitnici ni zmanjšala, zmanjšalo pa se je število bolnikov z bolj agresivnimi oblikami ščitničnega raka (3,18). Nekoliko se je povečala tudi pojavnost Hashimotovega tiroiditisa (3), medtem ko se pojavnost bazedovke ni pomembno spremenila. Pomembno se je zmanjšala pojavnost avtonomnega tkiva v ščitnici in s tem tudi pojavnost in izraženost hipertiroze zaradi čezmernega vnosa joda (na primer zaradi amiodarona), saj je avtonomno tkivo glavni dejavnik tveganja hipertiroze zaradi čezmernega vnosa joda (19,20).

Poleg poznavanja pojavnosti in izraženosti ščitničnih bolezni se moramo z raziskovalnim delom truditi za boljše razumevanje delovanja zdrave in bolne ščitnice ter za izboljšanje diagnosticiranja in zdravljenja ščitničnih bolezni.



**Slika 1.** Preplet dejavnosti, ki omogočajo obvladovanje ščitničnih bolezni.

## ZAKLJUČEK

Ker so ščitnične bolezni pogoste, njihovo obvladovanje zahteva dobro organizacijo dela ter sodelovanje med specialisti različnih strok na primarni, sekundarni in terciarni ravni. Model obvladovanja ščitničnih bolezni (Slika 1) temelji na kliničnih preiskavah in kakovostnem laboratorijskem diagnosticiranju pred napotitvijo k tirologu, na strokovnem razvrščanju napotnic, ki ga izvaja tirolog, na celostnem diagnosticiranju in ustreznem terapevtskem pristopu pri tirologu, na ustreznem sledenju bolnikov, ki ga izvajata tirolog ali osebni zdravnik in pri tem sodelujeta predvsem s telefonskimi posveti, ter na rednem izobraževanju tirologov in napotnih zdravnikov in stalnem raziskovalnem delu.

## LITERATURA

1. Gaberšček S. Najpogostejše bolezni ščitnice. *Farm Vestn* 2019; 70:75–9.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1–133.
3. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52:615–21.
4. Gaberšček S, Gaberšček B, Zaletel K. Incidence of thyroid disorders in the second decade of adequate iodine supply in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2020; doi: 10.1007/s00508-020-01662-5. Online ahead of print.
5. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics* 2011; 12:576–88.
6. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer LE, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489–99.
7. Ušaj T, Bajuk-Studen K, Bedernjak-Bajuk N, Jesenko M, Ostaševski-Fernandez N, Pirnat E, et al. Pojavnost Hashimotovega tiroiditisa je v nosečnosti podcenjena. 61. Tavčarjevi dnevi. Ljubljana, november 2019 (abstract 29).
8. Pirnat E. Prepoznavanje ščitničnih bolezni. In: Gaberšček S, Zaletel K, eds. *Bolezni ščitnice*. Ljubljana: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2019. p. 9–14.
9. Krhin B. Kakovostna laboratorijska diagnostika ščitničnih bolezni. In: Gaberšček S, Zaletel K, eds. *Bolezni ščitnice*. Ljubljana: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2019. p. 15–20.
10. Zaletel K, Oblak A, Pirnat E, Gaberšček S. Zanesljivost laboratorijskega diagnosticiranja ščitničnih bolezni. In: Fras Z, Poredoš P, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2017. p. 203–6.
11. Gaberšček S, Bajuk-Studen K, Bedernjak-Bajuk N, Glogovšek M, Jugovac N, Krković D, et al. Opredelelitev stopnje nujnosti pri napotitvi tirolškega bolnika k specialistu. *Zdrav Vestn* 2019; 88:607–15.
12. Gaberšček S. Evtirotična difuzna in nodozna golša. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*, 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društv: Buča; 2018. p. 755–7.
13. Zaletel K. Avtoimunske bolezni ščitnice. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*, 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društv: Buča; 2018. p. 749–50.
14. Pirnat E. Avtonomno tkivo ščitnice. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*, 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društv: Buča; 2018. p. 759–61.
15. Hojker S. Racionalen pristop k obvladovanju bolezni ščitnice. In: Gaberšček S, Zaletel K, eds. *Bolezni ščitnice*. Ljubljana: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2019. p. 63–6.
16. Gaberšček S, Hojker S, Molnar Novak H, Pirnat E, Zaletel K. Triaža in telefonski posveti. In: Gaberšček S, Zaletel K, eds. *Bolezni ščitnice*. Ljubljana: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2019. p. 69–70.
17. Gaberšček S, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Telefonski posveti kot pomoč pri vodenju kroničnega tirolškega bolnika. In: Fras Z, Poredoš P, eds. *Zbornik prispevkov*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2015. p. 343–6.
18. Bešić N, Hočevnar M, Žgajnar J. Lower incidence of anaplastic carcinoma after higher iodination of salt in Slovenia. *Thyroid* 2010; 20:623–6.
19. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:867–73.
20. Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S, Gaberšček S. Effects of adequate iodine supply on the incidence of iodine-induced thyroid disorders in Slovenia. *Thyroid* 2017; 27:558–66.



**3 /**

**EOZINOFILIJA**



# EOZINOFILIJA – POGLED HEMATOLOGA

*EOSINOPHILIA – HEMATOLOGIST APPROACH*

## SAMO ZVER

### IZVLEČEK

Krvna slika je ena najpogostejših preiskav v medicini. V večini primerov zadošča že del, ki ga opravi avtomatični analizator. Neredko v levkocitni krvni sliki zaznamo eozinofilijo z absolutno vrednostjo eozinofilnih granulocitov, večjo od  $0,5 \times 10^9/L$ . Vzrok eozinofilije je lahko reaktivne narave, npr. pri okužbi, rakavih boleznih, alergijah in sistemskih vezivnotkivnih boleznih, lahko pa je tudi klonalne narave in zahteva potrditev na ravni citogenetike. Naloga hematologov v Sloveniji je, da vsakega zdravnika naučijo, kako naj opazi in pravilno tolmači nepravilnosti v krvni sliki. Mednje sodi tudi eozinofilija.

Ključne besede: krvna slika, eozinofilija, reaktivni vzroki, klonalni vzroki, klinična slika.

### ABSTRACT

*Blood count is most frequently ordered laboratory investigation in clinical medicine. It is performed by automatic analysis and if further necessary, also by experienced laboratory technician, who manually, under eye control, evaluates leukocytes in peripheral blood smear. If absolute eosinophil count in peripheral blood is higher than  $0,5 \times 10^9/L$  than eosinophilia is diagnosed. The later can be reactive (infections, cancer related, allergies, ....) or clonal, characterised by specific genetic abnormalitiess in origin. The hematologist's final goal should be to educate every single medical doctor how to interpret blood count analysis.*

*Keywords: blood picture, eosinophilia, reactive causes, clonal cause, clinical presentation.*

### UVOD

Krvna slika je najpogostejše naročena laboratorijska preiskava v medicini. Je izjemno poceni. Del, ki ga opravi avtomatski analizator, stane 3 evre, del, ki ga opravi laboratorijski tehnik, tj. razmaz krvi pod mikroskopom in kontrolo očesa, pa okvirno 4–5 evrov. Krvna slika je »hematološki EKG«, torej osnovna preiskava v hematologiji, ki jo je potrebno obvladati. Za vrednotenje krvnih celic uporabljamo avtomatske analizatorje, ki so sposobni oceniti tudi diferencialno krvno sliko. Ta vključuje morfologijo eritrocitov, število in izgled trombocitov ter število levkocitov z njihovimi podvrstami. Ponudi vpogled v razmerje med posameznimi podvrstami levkocitov in podatke o morebitnih inorodnih celicah v krvi. Slednje je pomembno pri diagnosticiranju akutnih levkemij, kroničnih limfoproliferativnih in mieloproliferativnih bolezni, nevtropenij in podobno. *Mikroskopski pregled razmaza periferne*

krvi poda kar najbolj zanesljivo informacijo o morfoloških značilnostih krvnih celic. Mednje uvrščamo tudi eozinofilne granulocite (EG) in če je njihov absolutni delež večji od  $0,5 \times 10^9/l$ , govorimo o eozinofiliji. Ta je lahko klonalna, reaktivna ali idiopatska. Eozinofilni granulociti se lahko nahajajo v krvi in tkivih. Njihovo število je najpogosteje povečano zaradi reaktivnih vzrokov, kot so okužbe, predvsem tiste, ki jih povzročajo paraziti, sledijo alergije, sistemske vezivnotkivne bolezni, atopični dermatitis, imunološke nepravilnosti in paraneoplastični sindromi, vezani na krvne in solidne tumorje. Reaktivna eozinofilija je mnogo pogostejša od klonalne in jo označuje presežek citokinov, ki stimulirajo tvorbo eozinofilcev v kostnem mozgu (IL-3, IL-5 in GM-CSF). Klonalna eozinofilija je značilna za krvne rakave bolezni. Med slednjimi naj omenimo eozinofilno levkemijo, limfoproliferativne bolezni (npr. Hodgkinov limfom), T-celične limfome ter kronično in akutno mieloično levkemijo. Če vzroka za eozinofilijo ne moremo pojasniti, govorimo o hipereozinofilnem sindromu (HES), za katerega je značilna zmerna eozinofilija, ki zajema 30–70 % celic granulocitne vrste v kostnem mozgu. Eozinofilija je sicer zmerna in praviloma večja od  $1,5 \times 10^9/l$  ter prisotna vsaj dvakrat zaporedoma v obdobju šestih mesecev. Poleg tega morajo biti pri HES prisotni še znaki poškodbe telesnih organov; koža, pljuča (pljučni infiltrati), jetra in vranica (hepatosplenomegalija) ter črevo (driska) in srce (restriktivna kardiomiopatija). Poznamo tudi limfocitno obliko HES, ki jo označuje proliferacija T limfocitne vrste, natančneje limfocitov pomagalk, z imunofenotipom CD3-, CD4+. Pri diagnosticiranju si v mejnih primerih pomagamo s pretočnim citometrom.

#### Krvna slika (Vzorec: kri)

| Krvna slika (analizator)          |        |       |             |
|-----------------------------------|--------|-------|-------------|
| Preiskava                         | Izidek |       | Ref. vr.    |
| Levkocitna krvna slika            |        |       |             |
| Levkociti [10 <sup>9</sup> /L]    |        | 7.2   | 3.9 - 11.1  |
| Nevtrofilci [10 <sup>9</sup> /L]  |        | 5.1   | 1.8 - 7.4   |
| Limfociti [10 <sup>9</sup> /L]    |        | 1.4   | 1.1 - 3.5   |
| Monociti [10 <sup>9</sup> /L]     |        | 0.5   | 0.21 - 0.92 |
| Eozinofilci [10 <sup>9</sup> /L]  |        | 0.2   | 0.02 - 0.67 |
| Bazofilci [10 <sup>9</sup> /L]    |        | 0.0   | 0.00 - 0.13 |
| Eritroblasti [10 <sup>9</sup> /L] |        | 0.0   |             |
| Nevtrofilci [%]                   |        | 71.3  |             |
| Limfociti [%]                     |        | 19.0  |             |
| Monociti [%]                      |        | 6.4   |             |
| Eozinofilci [%]                   |        | 3.0   |             |
| Bazofilci [%]                     |        | 0.3   |             |
| Eritroblasti [%]                  |        | 0.0   |             |
| Eritrocitna krvna slika           |        |       |             |
| Hemoglobin [g/L]                  |        | 134   | 118 - 148   |
| Hematokrit [l]                    |        | 0.397 | 0.36 - 0.44 |
| Eritrociti [10 <sup>12</sup> /L]  |        | 4.75  | 3.88 - 4.99 |
| PVE [fL]                          |        | 83.6  | 82 - 98     |
| PHE [pg]                          |        | 28.3  | 27.3 - 32.6 |
| PKHE [g/L]                        |        | 338   | 316 - 349   |
| KVVE [%]                          |        | 12.8  | 9.9 - 15.5  |
| Retikulociti [10 <sup>9</sup> /L] |        | 62.7  |             |
| Retikulociti [%]                  |        | 1.32  | 0.4 - 2.5   |
| PSVE [fl]                         |        | 76.7  |             |
| Trombocitna krvna slika           |        |       |             |
| Trombociti [10 <sup>9</sup> /L]   |        | 237   | 143 - 358   |
| VST [%]                           |        | 0.191 |             |
| PVT [fL]                          |        | 8.1   | 6.5 - 11.6  |
| KVVT                              |        | 16.7  |             |

| Diferencialna krvna slika (mikroskop)  |        |
|----------------------------------------|--------|
| Preiskava                              | Izidek |
| Blasti [%]                             | 0      |
| Promielociti [%]                       | 0      |
| Mielociti [%]                          | 0      |
| Metamielociti [%]                      | 0      |
| Pal. nevtrofilci [%]                   | 0      |
| Segm. nevtrofilci [%]                  | 67     |
| Eozinofilci [%]                        | 5      |
| Bazofilci [%]                          | 1      |
| Limfociti [%]                          | 23     |
| Promonociti [%]                        | 0      |
| Monociti [%]                           | 4      |
| Plazmatke [%]                          | 0      |
| <b>Absolutne vrednosti (mikroskop)</b> |        |
| Nevtrofilci [ $10^9/L$ ]               | 4.82   |
| Eozinofilci [ $10^9/L$ ]               | 0.36   |
| Limfociti [ $10^9/L$ ]                 | 1.66   |
| Monociti [ $10^9/L$ ]                  | 0.29   |

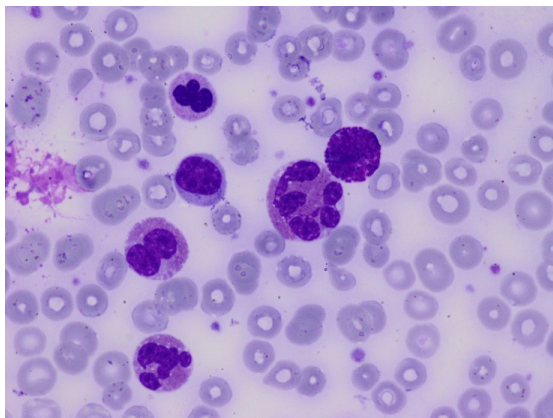
**Slika 1.** Normalna krvna slika z razmazom periferne krvi in referenčne vrednosti.

## OSNOVNE PREISKAVE

Bistvena je anamneza, usmerjena v alergološke bolezni, ter klinični pregled kože, dihal, srca in prebavil (kožni izpuščaj, kašelj, pljučni infiltrati, srčno popuščanje). Ostale osnovne



preiskave so krvna slika, vključno z DKS, biokemija, ocena delovanja ledvic, jeter, LDH, SR, raven vitamina B12 in folatov, raven imunoglobulinov (Ig), vključno s podvrsto IgE, serumski troponin, NT pro BNP, triptaza v serumu, ob kliničnem sumu IgG serologija za *Strongyloides* in ostale parazite ter preiskava blata na parazite. Odvisno od okoliščin lahko opravimo še alergološko testiranje, serologijo za viruse hepatitisa B in hepatitisa C, HIV, CMV in Parvo B19, titer ANA ter slikovne preiskave pljuč, srca in trebušne votline. Opravimo tudi pretočno citometrijo kostnega mozga.



**Slika 2.** Eozinofilni granulociti pri hipereozinofilnem sindromu imajo morfološke nepravilnosti jedra in citoplazme, ki se kažejo kot hipersegmentacija jedra in hipogranularnost njihove citoplazme.

## EOZINOFILIJA

Število eozinofilnih granulocitov (EG) mora biti  $> 0,5 \times 10^9/l$  (5 %). Eozinofilija je lahko blaga, srednja ali huda, kar je odvisno od števila EG:

- blaga  $0,5\text{--}1,5 \times 10^9/l$ ;
- srednja  $1,5\text{--}5,0 \times 10^9/l$ ;
- huda  $> 5,0 \times 10^9/l$ .

V nadaljevanju moramo opredeliti vzrok eozinofilije.

**Pri sumu na klonsko etiologijo eozinofilije** opravimo preiskave kostnega mozga.

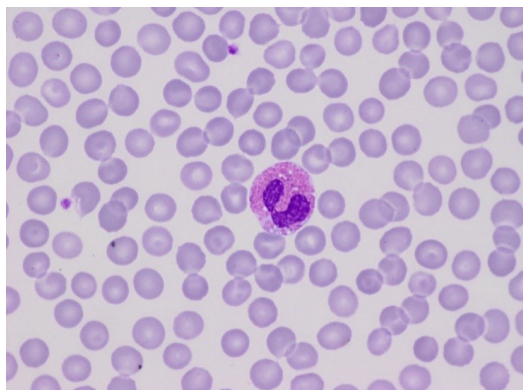
**FISH za HES/hipereozinofilni sindrom.** Pri skupini bolezni z eozinofilijo tarčno potrjujemo ali izključujemo preureditve genov, ki so v skladu s klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ključne za razvrstitev bolezni in hkrati napovedujejo uspešnost oziroma neuspešnost zdravljenja s TKI (*PDGFRa*, *PDGFRb*, *FGFR1* in *JAK2*).

*PDGFRa* je največkrat preurejeni gen pri novotvorbah z eozinofilijo. Če je gen preurejen, lahko pričakujemo odzivnost bolnika na zdravljenje s TKI (zaviralci tirozinskih kinaz). Fuzijski gen *FIP1L1-PDGFRa* lahko potrjujemo z molekularnogenetskimi metodami. Enako testiramo preureditvi tudi za druge tri gene, tj. *PDGFRb*, *FGFR1* in *JAK2*. Te preureditve srečamo mnogo redkeje. Medtem ko naj bi bili na TKI odzivni tudi bolniki s preureditvijo gena *PDGFRb*, pa preureditve gena *FGFR1* vodijo v popolno neodzivnost na zdravljenje. Kariotipizacija lahko razkrije dejanske kromosomske translokacije, ki so v ozadju preurejenih genov. Izvid je na voljo v desetih dneh.

| Krvna slika (analizator)                 |   |        |             |
|------------------------------------------|---|--------|-------------|
| Preiskava                                |   | Izidek | Ref. vr.    |
| <b>Levkocitna krvna slika</b>            |   |        |             |
| Levkociti [10 <sup>9</sup> /L]           | H | 43.20  | 3.7 - 9.5   |
| Neutrofili [10 <sup>9</sup> /L]          |   | 7.19   | 1.5 - 7.4   |
| Limfociti [10 <sup>9</sup> /L]           |   | 3.09   | 1.1 - 3.5   |
| Monociti [10 <sup>9</sup> /L]            |   | 0.79   | 0.21 - 0.92 |
| Eozinofili [10 <sup>9</sup> /L]          | H | 31.81  | 0.02 - 0.67 |
| Bazofili [10 <sup>9</sup> /L]            | H | 0.14   | 0.00 - 0.13 |
| Nezreli granulociti [10 <sup>9</sup> /L] |   | 0.18   |             |
| Eritroblasti [10 <sup>9</sup> /L]        |   | 0.00   |             |
| Neutrofili [%]                           |   | 16.7   |             |
| Limfociti [%]                            |   | 7.2    |             |
| Monociti [%]                             |   | 1.8    |             |
| Eozinofili [%]                           |   | 73.6   |             |
| Bazofili [%]                             |   | 0.3    |             |
| Nezreli granulociti [%]                  |   | 0.4    |             |
| Eritroblasti [Št/100 Lkc]                |   | 0.0    |             |
| <b>Eritrocitna krvna slika</b>           |   |        |             |
| Hemoglobin [g/L]                         |   | 155    | 133 - 167   |
| Hematokrit [%]                           |   | 0.450  | 0.39 - 0.50 |
| Eritrociti [10 <sup>12</sup> /L]         |   | 4.95   | 4.32 - 5.66 |
| PVE [fL]                                 |   | 90.9   | 82 - 98     |
| PHE [pg]                                 |   | 31.3   | 27.3 - 32.6 |
| PKHE [g/L]                               |   | 344    | 316 - 349   |
| KVVE [%]                                 |   | 12.6   | 11.6 - 13.9 |
| Retikulociti [10 <sup>9</sup> /L]        |   | 63.9   |             |
| Retikulociti [%]                         |   | 1.29   | 0.4 - 2.5   |
| Ret - He [pg]                            |   | 31.8   | 28 - 35     |
| Hipo He [%]                              |   | 0.1    | < 2.7       |
| PSVE [fl]                                |   | /      |             |
| <b>Trombocitna krvna slika</b>           |   |        |             |
| Trombociti [10 <sup>9</sup> /L]          |   | 223    | 157 - 384   |
| VST [%]                                  |   | 0.22   |             |
| PVT [fL]                                 | L | 9.7    | 9.8 - 12.6  |
| KVVT                                     | L | 10.9   | 11.0 - 16.9 |

| Diferencialna krvna slika                |        |
|------------------------------------------|--------|
| Preiskava                                | Izidek |
| blasti [%]                               | 0      |
| promielociti [%]                         | 0      |
| mielociti [%]                            | 0      |
| metamielociti [%]                        | 0      |
| paličasti nevtrofili [%]                 | 0      |
| segmentirani nevtrofili [%]              | 14     |
| eozinofili [%]                           | 70     |
| bazofili [%]                             | 0      |
| limfociti [%]                            | 15     |
| promonociti [%]                          | 0      |
| monociti [%]                             | 1      |
| plazmatke [%]                            | 0      |
| eritroblasti [Št/100 Lkc]                | 0      |
| mikromegakariociti [Št/100 Lkc]          |        |
| <b>Absolutne vrednosti (mikroskop)</b>   |        |
| nezreli granulociti [10 <sup>9</sup> /L] | 0.00   |
| nevtrofili [10 <sup>9</sup> /L]          | 6.05   |
| eozinofili [10 <sup>9</sup> /L]          | 30.24  |
| limfociti [10 <sup>9</sup> /L]           | 6.48   |
| monociti [10 <sup>9</sup> /L]            | 0.43   |

**Slika 3.** Krvna slika z izrazito eozinofilijo v periferni krvi. Klonska krvna bolezen z eozinofilijo? Hipereozinofilni sindrom?



**Slika 4.** Eozinofilni granulocit pri zdravi osebi v krvnem razmazu periferne krvi, obarvanem po Pappenheimu, z velikostjo 12–17 µm in okrogle ali rahlo ovalne oblike. Jedro je običajno sestavljeno le iz dveh segmentov, kromatin je grobo grudast in brez jedrc, citoplazma pa nabito polna oranžnih zrn.

Fuzijska gena *PDGFRa-FIP1L1* in *PDGFRb-ETV6*. Nastanek teh dveh fuzijskih genov je najpogostejša najdba pri HES in jih zato presejalno določamo tudi z metodo verižne reakcije s polimerazo (*angl.* polymerase chain reaction, PCR). Vedeti moramo, da njuna izključitev ne izključuje tudi drugih preureditev teh dveh genov, ki so lahko v ozadju HES. Preureditve značilnih genov so precej raznovrstne. Zlasti redke lahko opredelimo le s kariatipizacijo. Če je presejanje preureditev *PDGFRA*, *PDGFRB* in *FGFR1* negativno, potem skušamo preveriti preureditve v smeri limfoma plaščnih celic in prepisa *bcr/abl*.

## ZDRAVLJENJE

Najprej ocenimo prizadetost tarčnih organov (klinična slika, laboratorijske preiskave, slikovne preiskave).

Pri bolnikih z eozinofilijo  $< 1,5 \times 10^9/l$  iščemo sekundarni vzrok eozinofilije ter bolnika opazujemo in sledimo v ambulantni, če eozinofilije ni moč opredeliti.

Bolniki z eozinofilijo, večjo od  $1,5 \times 10^9/l$  in brez poškodbe telesnih organov. Pri slednjih ni jasno, kdaj uvesti zdravljenje. Nekateri menijo, da zdravljenje opravičuje prag vrednost eozinofilcev  $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/l$ , tudi ob odsotnosti organskih poškodb. Drugi svetujejo, da zdravljenje uvedemo, ko je vrednost eozinofilcev  $> 100 \times 10^9/l$  in njihovo število hitro narašča. Med slednje sodijo bolniki z hipereozinofilnim sindromom. Cilj je znižati število eozinofilcev in tako zmanjšati poškodbe organskih sistemov v bolnikovem telesu.

Bolnike s klonsko eozinofilijo zdravimo z biološkimi zdravili, med katere uvrščamo tudi zaviralce TKI in na novo registrirano zdravilo mepolizumab, zaviralec učinkovanja interleukina 5 (IL-5), ki stimulira proliferacijo eozinofilnih granulocitov. Sicer so železni repertoar zdravljenja eozinofilije kortikosteroidi, interferon alfa in hidroksiurea (Litalir®). Pri eozinofilnih levkemijah se pri mlajših bolnikih odločimo tudi za alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic, saj bolezen v letu dni praviloma napreduje v sekundarno akutno levkemijo.

---

## LITERATURA

1. Ryan DH. Examination of blood cells. In: Kaushansky K, Seligsohn U, Lichtmann M, Kipps T, Prchal J, eds. Williams Hematology. New York: McGraw – Hill; 2010. p.11–24.
2. Bain BJ. Blood cell morphology in health and disease. Chapter 5. In: Dacie and Lewis Practical Haematology. London: Elsevier, 2012. p.69–100.
3. Peterson P, Blomberg DJ, Rabinovitch A, Cornbleet PJ, Agosti SJ, Aronson M, Cembrowski GS, et al. Physician review of the peripheral blood smear: When and Why. An opinion. Lab Hematol 2001;7: 175–9.
4. Rosenthal DS. Evaluation of the peripheral blood smear. UpToDate, 2017.
5. Adewoyin AS, Nwogoh B. Peripheral blood film – a review. Ann Ib Postgrad Med 2014;12: 71–9.
6. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. Mayo Clin Proc 2005;80:923–36.
7. Gulati G, Song J, Florea AD, Gong J. Purpose and criteria for blood smear scan, blood smear examination, and blood smear review. Ann Lab Med 2013;33:1–7.
8. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med 2005;353:498–507.
9. Dosegljivo 30.10.2020 na URL: [www.hematologija.org](http://www.hematologija.org).



# BOLNIK Z EOZINOFILIJO V REVMATOLOŠKI AMBULANTI

*EOSINOPHILIA AND RHEUMATOLOGISTS*

**ALOJZIJA HOČEVAR**

## IZVLEČEK

Reaktivna (hiper)eozinofilija je redek pojav pri vnetnih revmatičnih boleznih. Možne diferencialne diagnoze so eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom, z imunoglobulinom IgG4 povezana bolezen, eozinofilni fasciitis in toksične, z zdravili povzročene sistemske reakcije z eozinofilijo. V prispevku se osredotočamo na bolezni z reaktivno (hiper)eozinofilijo, ki jih zdravimo revmatologi, s poudarkom na njihovi klinični prezentaciji in zdravljenju.

Ključne besede: eozinofilija, vnetne revmatične bolezni.

---

## ABSTRACT

*Hyper(eosinophilia) is an uncommon feature of systemic autoimmune diseases. The potential differential diagnoses are eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, immunoglobulin IgG4 related disease, eosinophilic fasciitis and toxic, drug-induced systemic reactions. We focus in the article on the most common eosinophilic diseases treated by rheumatologists, summarizing their clinical manifestations and treatment.*

*Keywords: eosinophilia, systemic autoimmune diseases.*

## UVOD

Eozinofilijo opredelimo s številom eozinofilcev v periferni krvi ( $> 0,5 \times 10^9$  celic/L). Lahko je blaga ( $0,5 \times 10^9$  celic/L do  $1,5 \times 10^9$  celic/L), zmerna ( $1,5 \times 10^9$  celic/L do  $5,0 \times 10^9$  celic/L) ali masivna ( $> 5,0 \times 10^9$  celic/L). O hipereozinofiliji govorimo, ko gre za vsaj zmerno, vztrajajočo (potrjeno dvakrat v razmiku najmanj 4 tednov) eozinofilijo v periferni krvi in/ali za dokazano tkivno eozinofilijo (1). Vzroki (hiper)eozinofilije so številni, zato moramo pri reaktivni (hiper)eozinofiliji diferencialnodiagnostično pomisliti tudi na nekatere vnetne revmatične bolezni (2). V prispevku predstavljamo tiste vnetne revmatične bolezni, pri katerih ima eozinofilija osrednjo patogenetsko vlogo in je pomemben (integralni) del klinične slike bolezni. Reaktivna (hiper)eozinofilija je lahko tudi posledica hipersenzitivnostnih reakcij na zdravila, ki jih revmatologi predpišemo bolniku. Nenazadnje pa ne smemo pozabiti na iatrogeno insuficienco nadledvične žleze, na katero nas ob ustrezni anamnezi in klinični sliki lahko opozori prav eozinofilija.

## 1. Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom

Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA) je redka sistemska bolezen neznane etiologije, za katero so značilni astma, krvna in tkivna eozinofilija ter nekrotizirajoči vaskulitis. EGPA uvrščamo med drobnožilne vaskulitise, povezane s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilnih granulocitov (ANCA). Eozinofilci so osrednje efektorske celice, odgovorne za okvaro tkiv pri EGPA, bodisi neposredno preko njihove citotoksičnosti ali posredno preko novačenja drugih vnetnic, mediatorjev na mesto vnetja. Poleg eozinofilcev in aktivacije limfocitov  $T_H2$  v procesu patogeneze sodelujejo še limfociti  $T_H1$  in  $T_H17$ , nevtrofilni granulociti, celice naravne imunosti in limfociti B. Ocenjujemo, da je pojavnost (incidenca) bolezni v Sloveniji dva primera na milijon odraslih. Bolezen se najpogosteje pojavlja med 40. in 60. letom starosti, med spoloma pa po pogostosti ne opažamo razlik. Genetsko kot tudi klinično-patološko razlikujemo dva fenotipa bolezni, in sicer ANCA pozitivni fenotip s prevladujočimi vaskulitičnimi lezijami in ANCA negativni fenotip s prominentno eozinofilno infiltracijo v tkivih, ki se po značilnostih približuje hipereozinofilnim sindromom. Bolezen pogosto poteka v treh fazah, ki pa niso obvezne in se med seboj lahko tudi prekrivajo. Prodromski fazi, ko so v ospredju simptomi in znaki astme (pogosto terapevtsko težje obvladljive) ter kroničnega vnetja zgornjih dihal (sinuzitis, rinitis, nosna polipoza), v povprečnem intervalu 4–9 let sledi faza tkivne infiltracije z eozinofilci v različnih organih (pljuči, prebavilih, srcu), medtem ko v kasnem obdobju prevladujejo znaki vaskulitične prizadetosti organov (ledvic, perifernega živčevja, kože). Pogostost prizadetosti posameznih organov v okviru EGPA prikazujemo v Tabeli 1. Prizadetost srca je prognostično neugodna in je povezana z zgodnjo umrljivostjo.

**Tabela 1.** Značilnosti eozinofilne granulomatoze s poliangiitisom (EGPA).

| Klinične lastnosti | %      | Klinične lastnosti                                  | %      |
|--------------------|--------|-----------------------------------------------------|--------|
| splošni simptomi   | 70–80  | prebavila                                           | 8–58   |
| zgornja dihal      | 45–98  | ledvice                                             | 0–35   |
| astma              | 91–100 | periferno živčevje                                  | 52–92  |
| koža               | 40–81  | osrednje živčevje                                   | 0–39   |
| sklepi             | 20–68  | eozinofilija ( $> 1,5 \times 10^9/l$ oz. $> 10\%$ ) | $> 97$ |
| pljuča             | 37–98  | ANCA                                                | 30–40  |
| srce               | 15–45  |                                                     |        |

Eozinofilijo v periferni krvi ugotavljamo pri praktično vseh bolnikih, njena raven pa je povezana z aktivnostjo bolezni. Večina bolnikov ( $> 90\%$ ) ima ob postavitvi diagnoze več kot  $3,0 \times 10^9/l$  eozinofilcev v periferni krvi. Protitelesa ANCA dokažemo pri 30–40 % bolnikov in so praviloma usmerjena proti mieloperoksidazi. V obdobju aktivne bolezni ima večina bolnikov tudi visoko serumsko koncentracijo imunoglobulinov IgE in kot odraz aktivacije limfocitnega odgovora  $T_H2$  tudi povečano koncentracijo imunoglobulinov IgG4 v serumu. Biopsija organa z najdbo drobnožilnega vaskulitisa (lahko s pridruženimi nekrotizirajočimi zunajžilnimi granulomi in predominantno eozinofilno infiltracijo) ob ustrezni klinični sliki potrjuje diagnozo EGPA.

Diferencialnodiagnostične možnosti so eozinofilna astma, kronična eozinofilna pljučnica, alergična bronhopulmonalna aspergiloza, hipereozinofilni sindrom (zlasti limfocitna oblika in idiopatski hipereozinofilni sindrom), drugi ANCA vaskulitisi in okužbe s paraziti.

EGPA zdravimo s sistemskimi glukokortikoidi (v visokih odmerkih), ki jih ob prisotnosti neugodnih prognostičnih kazalnikov (tj. v primeru prizadetosti srca, prebavil, živčevja, ledvic)

oziroma življenje ali organ ogrožujočih manifestacij (npr. alveolna krvavitev) kombiniramo z dodatnim imunomodulatornim zdravilom (v indukcijski fazi zdravljenja najpogosteje s ciklofosfamidom ali z rituksimabom). Ugoden terapevtski učinek si ometamo tudi z inhibicijo citokinov, odgovornih za proliferacijo, zorenje in diferenciacijo eozinofilcev (npr. z zaviralci interleukina-5, kot so mepolizumab, benralizumab in reslizumab). Za vzdrževanje remisije bolezni lahko predpišemo azatioprin ali metotreksat (3–5).

## 2. Z imunoglobulinom IgG4 povezana bolezen

Z imunoglobulinom IgG4 povezana bolezen (IgG4 RD) je kronična, sistemska avtoimunska vnetnosklerozirajoča bolezen s specifično histopatološko sliko, ki jo pogosto spremlja povečana serumska koncentracija imunoglobulinov podrazreda IgG4. Bolezen so kot specifično entiteto opredelili leta 2003, njena pojavnost pa v zadnjih letih hitro narašča. Moški zbolevalo pogosteje (razmerje moški proti ženske je 1,6:1 do 4:1), večinoma v srednjih in poznih letih. Za IgG4RD so značilne solitarne ali multiple lokalizirane ali difuzne ekspanzivne lezije, ki se pojavljajo bodisi hkrati bodisi v sosledju v različnih organih in lahko privedejo do odpovedi organov. Bolezen poteka v dveh fazah, tj. v »vnetni« fazi, ki ji sledi »fibrotična« faza. Prizadene lahko kateri koli organ oziroma organski sistem, največkrat trebušno slinavko, žolčne poti, žleze slinavke in solzne žleze, orbite, možganske ovojnice, ščitnico, aorto in retroperitonej ter ledvice in pljuča. Glede na umeščenost razlikujemo štiri podtipove bolezni s specifičnimi kliničnimi, epidemiološkimi in serološkimi lastnostmi, in sicer pankreatično-hepatobiliarni podtip (31 %), retroperitoenalno fibrozo z aortitisom ali brez aortitisa (24 %), klasično Mikuliczevo bolezen s sistemsko prizadetostjo (22 %) in IgG4RD, zamejeno na organe glave in vratu (23 %).

Povečano serumsko koncentracijo imunoglobulina IgG4 ugotavljamo pri 55–97 % bolnikov. Diagnostično specifičnost povišane ravni serumskega IgG4 v zadnjih raziskavah ocenjujejo na približno 80 %. Za bolezen je značilno tudi povečano razmerje (> 10 %) med IgG4 in celokupnimi IgG. Serumska koncentracija IgG4 korelira z razsežnostjo bolezni (tj. številom prizadetih organov). Najvišje koncentracije serumskega IgG4 imajo bolniki s klasično Mikuliczevo boleznijo, najnižje pa bolniki s podtipom retroperitonealne fibroze. Pri tretjini bolnikov ugotavljamo še blago do zmerno eozinofilijo in povišane vrednosti protiteles IgE v serumu. Četrtnina bolnikov z aktivno boleznijo ima znižano aktivnost komplementa, zlasti, če bolezen prizadene ledvice. Avtoprotitelesa, značilna za sistemske vezivnotkivne bolezni in sistemske vaskulitise, so pri IgG4 RD praviloma odsotna.

Za postavitev diagnoze IgG4RD je ključna kombinacija ustreznih kliničnih, laboratorijskih in histopatoloških meril. Na IgG4 RD pomislimo pri simetrični oteklini solznih žlez in žlez slinavk, avtoimunske pankreatitisa, vnetnem psevdotumorju (npr. orbite, pljuč, dojke, ledvic, slinavk), pri fibrosklerozirajočih lezijah (npr. sklerozirajoči mediastinitis, mezenteritis, retroperitonealna fibroza, Riedlov tiroiditis), vnetni anevrizmi abdominalne aorte in periaortitisa. Pri histopatološkem pregledu bioptiranega organa iščemo štiri glavne histomorfološke značilnosti IgG4 RD, ki so gost limfoplazmocitni infiltrat, storiformna fibroza, obliterativni flebitis in (blaga do zmerna) eozinofilna infiltracija. Za histopatološko opredelitev sta pomembna tudi dokaz in delež IgG4<sup>+</sup> plazmatk (glede na vse plazmatke) v tkivnem vzorcu. Pri prepoznavi bolezni so nam v pomoč nedavno sprejeta razvrstitvena merila.

Sistemske imunomodulatorno zdravljenje je indicirano pri prizadetosti vitalnih organov. Zdravilo izbire so glukokortikoidi (odmerek, ekvivalenten prednizolonu 0,4–0,6 mg/kg telesne teže). Zelo učinkovito je tudi zdravljenje z rituksimabom. Klasična imunomodulatorna zdravila, kot so metotreksat, azatioprin in mikofenolat mofetil so le omejeno učinkovita.

Kirurško zdravljenje je lahko kurativno pri lokalizirani obliki IgG4 RD, pri kateri je bila sprememba v celoti odstranjena (6–8).

### 3. Eozinofilni fasciitis

Eozinofilni fasciitis je redka bolezen neznane etiologije, ki so jo prvič opisali leta 1974, in jo uvrščamo v skupino posnemovalcev sistemske skleroze. Za bolezen je značilno vnetje globokega dermisa, maščevja in fascije. Fascijo infiltrirajo limfociti, plazmatke, histiociti in makrofagi, v različnem deležu pa so prisotni eozinofilci. Eozinofilci z degranulacijo okvarjajo tkivo in preko interakcije s fibroblasti sprožijo fibrotično zadebelitev fascije. Sprožilcev bolezni ne poznamo, v literaturi pa kot možne sprožilce navajajo okužbo (predvsem borelijsko okužbo) in intenziven telesni napor. Eozinofilci izločajo profibrotične citokine, kot so transformirajoči rastni faktor  $\alpha$  in transformirajoči rastni faktor  $\beta$ , ter interlevkin 1 (IL-1) in interlevkin-6 (IL-6), ter pospešujejo odlaganje kolagena in drugih sestavin zunajceličnega maktriksa. Eozinofilni fasciitis se sprva kaže z bolečo oteklino oz. edemom in rdečino (t. i. edematozna faza bolezni), ki ji sledi napredujoča skleroza globokega dermisa in podkožja (videz pomarančaste kože) ter fascij. V približno treh četrtinah primerov so hkrati prizadeti tudi zgornji in spodnji udi. Prizadetost trupa je redkejša in prognostično neugodna. Tipično na koži vidimo tudi linearne poglobitve v poteku ven (t. i. znak žleba). Ker epidermis in zgornji dermis nista prizadeta, lahko kožo nagubamo. Kot posledica fasciitisa se zgodaj razvijejo kontraktуре sklepov (v do 2/3 primerov), npr. flektorne kontraktуре prstov rok (t. i. roka molilca) in sindrom zapestnega prehoda. Polovica bolnikov razvije artritis, pogosti so splošni simptomi. Med laboratorijskimi izvidi ugotavljamo eozinofilijo (v 60–90 %, praviloma v zgodnji fazi bolezni), povišane vrednosti vnetnih parametrov, poliklonalno hipergamaglobulinemijo (do 50 %) in včasih povišano raven aldolaze. Diagnozo potrdimo z biopsijo in histopatološkim pregledom spremenjenih podkožja in fascije. Od sistemske skleroze se razlikuje po odsotnosti kožnih sprememb na prstih rok in nog ter Raynaudovega fenomena. Za razliko od sistemske skleroze je pri eozinofilnem fasciitisu normalen tudi izvid kapilaroskopije.

Bolezen zdravimo z imunomodulatornimi zdravili. Glukokortikoide v visokih odmerkih (prednizolon 0,5–1 mg/kg telesne teže) pogosto kombiniramo z dodatnim imunomodulatorjem (najpogosteje metotreksatom) (9–11).

### 4. Sindrom eozinofilije in mialgije

Sindrom eozinofilije in mialgije, ki se je kot epidemija v letu 1989 pojavil v Združenih državah Amerike, je posnemal eozinofilni fasciitis. Zanj so bile značilne izrazite generalizirane mišične bolečine in periferna eozinofilija ( $> 1,0 \times 10^9/l$ ) s spremljajočimi dispnejo, kašljem in rentgensko vidnimi spremembami pljučnega parenhima. V klinični sliki so bili pogosti še artralgije (70 %), kožni izpuščaj (60 %), periferni edemi (60 %), vročina (35 %), nevropatija (do 30 %) in induracija kože (do 35 %). Sindrom je bil tesno povezan z izpostavitvijo L-triptofanu in se je po njegovem umiku pojavljal zgolj sporadično. Kontaminirano ogrščično olje pa je bilo razlog epidemije t. i. sindroma toksičnega olja v Španiji leta 1981. Bolezen je bila v marsičem podobna sindromu eozinofilije in mialgije (eozinofilija, neinfekcijska pljučnica, pljučna hipertenzija, induracija kože) (9).

### 5. Sindrom DRESS (kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravila)

Z zdravilom povzročen hipersenzitivnostni sindrom je redka, a življenje ogrožajoča (10-odstotna umrljivost) idiosinkratična reakcija na zdravilo, ki so jo prvič prepoznali v povezavi s



protiepileptičnimi zdravili. Sindrom DRESS so podrobneje opredelili leta 1996. Gre za tip VIb pozne preobčutljivostne reakcije z vlogo limfocitov  $T_H2$  kot aktivatorjev eozinofilcev, ki se praviloma pojavi 2–6 tednov po uvedbi specifičnega zdravila. Med zdravili, ki jih uporabljamo v revmatologiji, se DRESS najpogosteje pojavlja pri uporabi alopurinola in sulfasalazina, ki sta skupaj vzrok skoraj dveh tretjin primerov sindroma DRESS pri revmatoloških bolnikih. Pojavnost sindroma DRESS pri alopurinolu ocenjujejo na 0,1 % in je povezan visoko umrljivostjo (12–27 %). »Rumatološka« zdravila, pri katerih se pojavlja sindrom DRESS, naštevamo v Tabeli 2. Na razvoj DRESS vplivajo dedni dejavniki (vezanost na specifični tip I pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa, npr. vezanost na HLA B58 pri DRESS zaradi alopurinola, vezanost na HLA B13 pri DRESS v povezavi s sulfasalazinom) in kemijska zgradba zdravila (prisotnost aromatskega obroča v strukturi). Čeprav pogosto hkrati dokažemo ponovno aktivacijo (reaktivacijo) okužbe s človeškim herpes virusom 6 (HHV-6), njegove natančne vloge v patogenezi DRESS ne poznamo. Okrnjeno ledvično delovanje in zdravljenje z diuretiki sta povezani zlasti s sindromom DRESS, izzvanim z alopurinolom.

**Tabela 2.** Zdravila v revmatologiji, ki lahko povzročijo DRESS.

| <b>zdravila za zdravljenje hiperurikemije (alopurinol, febuksostat)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|
| imunomodulatorni antibiotiki (sulfasalazin, minociklin, dapson)         |
| DMARD (leflunomid, hidroksiklorokin)                                    |
| nesteroidni antirevmatiki (celekoksib, ibuprofen, diklofenak)           |
| endotelinski antagonisti (bosentan)                                     |
| stroncijev ranelat                                                      |

Legenda: DMARD – zdravila ki spreminjajo potek bolezni.

Za sindrom so značilni vročina, kožni izpuščaj, limfadenopatija, prizadetost notranjih organov ter hematološki odkloni, kot sta eozinofilija in limfocitoza z atipičnimi limfociti v razmazu periferne krvi ali brez njih. Eozinofilijo ugotavljamo v 66–95 % primerov DRESS. Eozinofilci infiltrirajo jetra, ledvice, srce in pljuča, kar lahko povzroči odpoved organov. Kateri visceralni organi so prizadeti, je odvisno od vrste zdravila (pri DRESS v povezavi s sulfasalazinom so najpogosteje prizadeta jetra, sledijo ledvice; DRESS v povezavi z minociklinom prizadene zlasti pljuča in srce). Kožni izpuščaj je največkrat makulopapulozen ali eritrodermija, rekejši so toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem in purpura s histološkimi elementi vaskulitisa.

DRESS zdravimo z ukinitvijo zdravila sprožilca in visokimi odmerki glukokortikoidov (12).

## ZAKLJUČEK

Obravnava bolnika z eozinofilijo je velik izziv. Diferencialnodiagnostične možnosti so številne in segajo tudi na področje revmatologije.

---

## LITERATURA

1. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607–12.
2. Kuang FL. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med Clin North Am* 2020;104:1–14.
3. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:Suppl 3:iii84–iii94.
4. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int* 2019;68:430–6.
5. Vega Villanueva KL, Espinoza LR. Eosinophilic Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:5.
6. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020;369:m1067.
7. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH., et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78:406–12.
8. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020;79:77–87.
9. Marzano AV, Genovese G. Eosinophilic Dermatoses: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol* 2020;21:525–39.
10. Ihn H. Eosinophilic fasciitis: From pathophysiology to treatment. *Allergol Int* 2019;68:437–9.
11. Fett N, Arthur M. Eosinophilic fasciitis: Current concepts. *Clin Dermatol* 2018;36:487–97.
12. Adwan MH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome and the Rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:3.

# BOLEZNI DIHALNIH POTI IN PLJUČNI INFILTRAT Z EOZINOFILIJJO

AIRWAY DISEASES AND PULMONARY INFILTRATES WITH EOSINOPHILIA

SABINA ŠKRGAT

## IZVLEČEK

Bolezni pljuč, ki jih označuje pomembna patogenetska vloga eozinofilnih granulocitov, lahko prizadenejo pljučni parenhim in dihalne poti. Zaradi njihove heterogenosti enotne klasifikacije ni. V literaturi opisujejo t. i. bazični pristop v diferencialni diagnozi glede možnosti opredelitve vzroka oziroma sprožilca bolezni. Tako jih delimo na eozinofilne bolezni pljuč z neopredeljenim vzrokom in na eozinofilne bolezni pljuč z opredeljenim vzrokom. V besedilu povzemamo klinične, slikovne in funkcionalne značilnosti akutne in kronične eozinofilne pljučnice, alergijske bronhopulmonalne aspergiloze, hude astme in kronične obstruktivne bolezni pljuč z eozinofilijo ter priporočene načine zdravljenja.

Ključne besede: akutna idiopatska eozinofilna pljučnica, kronična idiopatska eozinofilna pljučnica, alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, huda astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen.

---

## ABSTRACT

*The eosinophilic lung diseases are characterized by the presence and presumed pathogenetic role of eosinophils in the lesional processes. Eosinophilic pneumonias are defined by a prominent infiltration of the lung parenchyma by eosinophils. Eosinophilic pneumonias are separated into two main etiologic categories: those with a definite cause and idiopathic eosinophilic pneumonias. Clinical, radiologic and functional characteristics of idiopathic acute and chronic eosinophilic pneumonia, allergic bronchopulmonary aspergillosis, severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilia are highlighted with their principles of treatment.*

*Keywords: idiopathic acute eosinophilic pneumonia. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia, allergic bronchopulmonary aspergillosis, severe asthma, chronic obstructive pulmonary disease.*

## UVOD

Bolezni pljuč, ki jih označuje pomembna patogenetska vloga eozinofilnih granulocitov, lahko prizadenejo pljučni parenhim in dihalne poti (1). Postavitev diagnoze je v klinični praksi nemalokrat velik izziv, saj poleg kliničnih izkušenj, na osnovi katerih sploh posumimo na bolezen pljuč z eozinofilijo, zahteva pravilen diagnostični načrt in načrt zdravljenja za posameznega bolnika. Nemalokrat obravnavamo bolnika multidisciplinarno.

## KLINIČNA RAZDELITEV BOLEZNI PLJUČ Z EOZINOFILIJO

Zaradi heterogenosti bolezni enotne klasifikacije ni. V literaturi (1) opisujejo bazični pristop v diferencialni diagnozi glede na možnost opredelitve vzroka oziroma sprožilca bolezni ter bolezni pljuč z eozinofilijo delijo na:

- eozinofilne bolezni pljuč z neopredeljenim vzrokom,
- eozinofilne bolezni pljuč z opredeljenim vzrokom.

Predlog klasifikacije predstavljamo v Tabeli 1.

**Tabela 1.** Klasifikacija bolezni pljuč z eozinofilijo (povzeto po 1,2).

|                                                          |                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | <b>Idiopatske eozinofilne pljučnice</b>                                                                     |
| Bolezni z neopredeljenim vzrokom                         | idiopatska kronična eozinofilna pljučnica                                                                   |
|                                                          | idiopatska akutna eozinofilna pljučnica                                                                     |
|                                                          | <b>eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA)</b>                                                    |
|                                                          | <b>hipereozinofilni sindrom</b>                                                                             |
|                                                          | <b>idiopatski hipereozinofilni obliterativni bronhiolitis</b>                                               |
|                                                          |                                                                                                             |
| Bolezni z opredeljenim vzrokom                           | <b>eozinofilne pljučnice zaradi stika s parazitom</b>                                                       |
|                                                          |                                                                                                             |
|                                                          | <b>alergijska bronhopulmonalna aspergiloza in sorodni sindromi</b>                                          |
|                                                          | alergijska bronhopulmonalna aspergiloza oz. mikoza                                                          |
|                                                          | bronhocentrična granulomatoza                                                                               |
|                                                          | <b>eozinofilija pljuč zaradi stika z zdravili, toksičnimi snovmi in izpostavitvi ionizirajočemu sevanju</b> |
|                                                          |                                                                                                             |
| Mešane bolezni pljuč, ki jih lahko spremlja eozinofilija | organizirajoča pljučnica                                                                                    |
|                                                          | astma                                                                                                       |
|                                                          | idiopatske intersticijske pljučnice                                                                         |
|                                                          | histiocitoza pljuč                                                                                          |
|                                                          | malignomi                                                                                                   |

### Idiopatska kronična eozinofilna pljučnica

Kronično eozinofilno pljučnico je prvi natančneje opisal Carrington s sodelavci na vzorcu devetih bolnikov (3). Diagnostična merila prikazujemo v Tabeli 2.

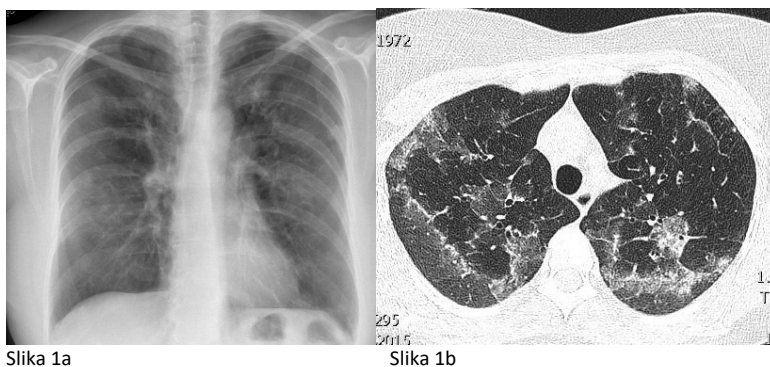
#### a) Klinična slika

Bolezen se pogosteje pojavlja pri ženskah, in sicer dvakrat pogosteje kot pri moških, z vrhom pojavnosti (incidence) v četrtem desetletju življenja. Večina bolnikov je nekadilcev, približno polovica ima anamnezo atopije in do dve tretjini bolnikov astmo. Astma se lahko pojavi hkrati z idiopatsko kronično eozinofilno pljučnico (približno 15 % bolnikov) ali po njej (približno 15 % bolnikov). Astma ima pri bolnikih s kronično eozinofilno pljučnico lahko težji potek in zahteva zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi. Označujejo jo simptomi, ki se razvijajo nekaj tednov, in vključujejo kašelj, dispnejo, splošno slabo počutje s povišano telesno temperaturo in potenjem, bolečino v prsnem košu in izgubo telesne teže. Hemoptize so redke. Pri avskultaciji prsnega koša so lahko pri tretjini bolnikov prisotni piski, pri približno 40 % bolnikov pa poki. Interval med pojavom simptomov in postavitvijo diagnoze je približno 4 mesece (1,3).

### b) Slikovno in laboratorijsko diagnosticiranje

Na rentgenskem posnetku prsnih organov vidimo alveolne infiltrate, ki so neostro omejeni in se lahko selijo. Običajno so periferni, umeščeni v zgornjih pljučnih poljih in razporejeni obojestransko. Primer je na Sliki 1a. Slikovna metoda izbire je računalniška tomografija (CT) z visoko ločljivostjo (HRT), ki pri več kot 95 % bolnikov prikaže obojestranske spremembe z videzom mlečnega stekla (Slika 1b). Plevralni izliv je redek, do 20 % bolnikov pa ima povečane mediastinalne bezgavke.

Diagnostično merilo za kronično idiopatsko eozinofilno pljučnico je vrednost eozinofilcev 26–32 % levkocitov. Vrednost C-reaktivnega proteina je povišana (1,2,3).



**Slika 1.** 1a – rentgenski posnetek prsnega koša; 1b – HRCT posnetek prsnega koša pri bolniku s kronično eozinofilno pljučnico z obojestranskimi infiltrati v zgornjih pljučnih poljih.

### c) Preiskava pljučne funkcije

Pri približno polovici bolnikov izvid preiskave pljučne funkcije pokaže obstruktivno motnjo ventilacije, pri drugi polovici pa restriktivno motnjo ventilacije. Difuzijska kapaciteta, ki odraža stanje oziroma prizadetost alveolokapilarne membrane, je znižana pri polovici bolnikov. Bolniki imajo lahko hipoksemično respiracijsko insuficienco. Z zdravljenjem pri večini bolnikov dosežemo normalizacijo pljučne funkcije. Bolniki, ki imajo ob diagnosticiranju izrazito eozinofilijo v vzorcu bronhoalveolne lavaže (BAL), lahko kasneje razvijejo obstruktivno motnjo ventilacije (1–3).

**Tabela 2.** Diagnostična merila za idiopatsko kronično eozinofilno pljučnico (1).

|    |                                                                                                                                                               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | difuzni alveolni infiltrati z zračnim bronhogramom in/ali konsolidacijami z videzom mlečnega stekla, periferne razporeditve, največkrat zgornja pljučna polja |
| 2. | eozinofilija v izvidu BAL $\geq 40$ % ali periferne eozinofilije $\geq 1,0 \times 10^9/l$                                                                     |
| 3. | respiratorni simptomi vsaj 2–4 tedne                                                                                                                          |
| 4. | odsotnost drugih znanih vzrokov eozinofilnih bolezni pljuč                                                                                                    |

### d) Invazivno bronhoskopsko diagnosticiranje

Potrditve eozinofilije v vzorcu bronhoalveolarne lavaže (BAL) je eno diagnostičnih meril za postavitve diagnoze. Na podlagi kliničnih raziskav sprejeta arbitrarna meja eozinofilije v BAL za postavitve diagnoze kronična eozinofilna pljučnica je 40 % in več. Pri tolmačenju vrednosti eozinofilije v periferni krvi in v BAL moramo poizvedeti, ali se je bolnik morda že zdravil

s sistemskimi glukokortikoidi, saj se po njihovi uvedbi koncentracije eozinofilcev lažno znižajo. Prav je, da izsledke klinične slike ter slikovnega in laboratorijskega diagnosticiranja opredelimo na klinični radiološkopatološki konferenci. Dodana vrednost je izvid transbronhialne biopsije, medtem ko je videotorakoskopsko odvzeta biopsija pljučnega parenhima (VATS) le redko potrebna. Biopsija pokaže elemente eozinofilne pljučnice (1,2).

### e) Napoved izida bolezni in zdravljenje

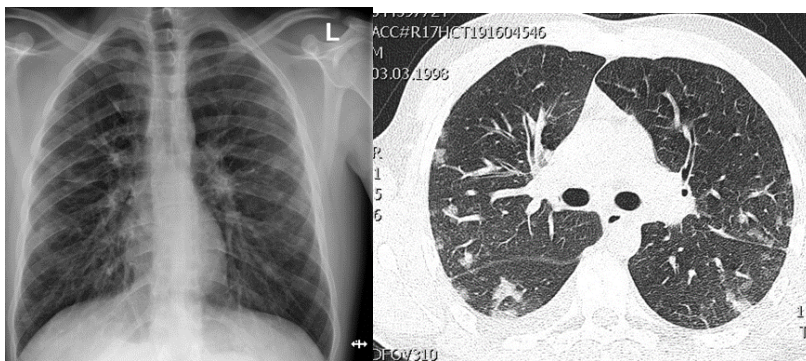
Kronična eozinofilna pljučnica lahko spontano izzveni.

Klinični odziv na zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi je dramatičen in hiter. Simptomi izzvenijo v 1–2 tednih, pri 80 % bolnikov že v 48 urah. Izboljšanje klinične slike sovпада z umikom infiltratov na slikovnodiaagnostičnih posnetkih (2,3).

Optimalnega odmerka sistemskega glukokortikoida ne poznamo. Začetno odmerjanje je 0,5 mg/kg/dan, nato pa odmerek v 6–12 mesecih znižujemo. Ob zniževanju odmerkov lahko pride do relapsa bolezni. Če ima bolnik pridruženo astmo, moramo razlikovati med poslabšanji zaradi eozinofilne pljučnice in poslabšanji astme. V tem primeru bolnik potrebuje inhalacijske glukokortikoide. Če se izkaže, da se bolezen razvija v smeri hude oblike astme, lahko uvedemo biološka zdravila iz skupine anti IgE ali anti IL-5 (4,5). Zdravljenje vodi pulmolog.

### Akutna idiopatska eozinofilna pljučnica

Akutna eozinofilna pljučnica po klinični sliki in rentgenskem poteku posnema akutno bakterijsko pljučnico (1).



Slika 2a

Slika 2b

**Slika 2.** A – RTG posnetek prsnega koša; B – HRCT posnetek prsnega koša pri bolniku z akutno eozinofilno pljučnico. Vidimo obojestranske infiltrate.

### a) Klinična slika

Akutna eozinofilna idiopatska pljučnica se lahko pojavi pri kateri koli starosti, a najpogosteje pri moških, starih približno 30 let. Večina bolnikov v anamnezi nima astme. Ključna je anamneza: večina bolnikov je bila pred diagnozo izpostavljena cigaretnemu dimu, torej je pričela kaditi na novo, kadila bistveno več kot običajno ali po prehodni prekinitvi ponovno začela s kajenjem. Bolezen se torej prične akutno ali subakutno pri prej zdravih posameznikih s kašljem, dispnejo, povišano telesno temperaturo in bolečinami v prsnem košu, tudi mialgijami. Klinično slišimo pike, redkeje piske, bolnik pa ima tahipnejo in tahikardijo (6). Diagnostična merila prikazujemo v Tabeli 3.

**b) Slikovno diagnosticiranje, laboratorijsko diagnosticiranje in invazivno diagnosticiranje**

Rentgensko slikanje prsnih organov pokaže obojestranske alveolne in/ali intersticijske spremembe (Slika 2a), včasih tudi plevralni izliv in Kerleyjeve B-linije. Posnetek HRCT pokaže konsolidacije mlečnega stekla (Slika 2b), obojestranske plevralne izlive in zadebelitve interlobularnih sept (7,8).

Periferne eozinofilije običajno ne prepoznamo v akutnem obdobju, se pa pojavi v kasneje v poteku bolezni. Eozinofilija je tudi v plevralnem izlivu. V BAL je več kot 25 % eozinofilcev, vzorci v antibiogramu pa so sterilni (1).

**c) Preiskava pljučne funkcije**

Bolniki so pogosto v respiracijski insuficienci. Če pri manj hudih oblikah opravimo preiskavo pljučne funkcije, navadno izmerimo restrikcijo z znižano difuzijsko kapaciteto. Po ozdravitvi se rezultati običajno normalizirajo. Restriktivna motnja ventilacije lahko vztraja (1).

**d) Zdravljenje in napoved izida bolezni**

Potrebna je izključitev možnih vzrokov akutne eozinofilne pljučnice, zlasti okužb in zdravil. Izboljšanje klinične slike lahko nastopi tudi brez sistemskih glukokortikoidov. Večina bolnikov potrebuje sistemske glukokortikoide, ki jih po 2–4 tednih lahko ukinemo. Relapsov bolezni navadno ni. Klinično izboljšanje slike navadno nastopi v treh dneh, rentgenski posnetek prsnega koša pa se pri 85 % bolnikov normalizira v enem tednu. Pri bolnikih z dihalno odpovedjo je začetni opredeljeni odmerek metilprednizolona 60 mg na 6 ur, kasneje 1 mg/kg/dan še 2–4 tedne. Bolnika spremljamo klinično, tudi pri odmerjanju sistemskih glukokortikoidov (9).

**Tabela 3.** Diagnostična merila za akutno eozinofilno pljučnico (1).

|    |                                                                                            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | akutni nastanek respiratornih simptomov s povišano telesno temperaturo (manj kot en mesec) |
| 2. | obojestranski difuzni infiltrati na rentgenskem posnetku prsnega koša                      |
| 3. | hipoksemija s $pO_2 < 8$ kPa in/ali saturacija brez dodanega kisika $< 90$ %               |
| 4. | $> 25$ % eozinofilcev v BAL (ali eozinofilna pljučnica pri biopsiji pljuč)                 |
| 5. | odsotnost okužbe ali drugega znanega vzroka eozinofilne bolezni pljuč                      |

## ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA

Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza je povezana s kompleksnim imunskim odzivom na povzročitelja *Aspergillus fumigatus*, ki kolonizira dihalna bolnikov z boleznimi dihalnih poti. Prizadene 1–2 % bolnikov z astmo in 7–10 % bolnikov s cistično fibrozo (1,3).

Pri bolnikih z za zdravljenje trdovratno oziroma problematično astmo moramo v diferencialni diagnozi vedno upoštevati ABPA.

**a) Patogeneza**

Bolezen označuje poškodba bronhialnega epitela, submukoze in pljučnega parenhima. Nastane zaradi kroničnega vnetnega procesa, ki ga povzročata oziroma vzdržujeta imunski odgovor tipa I in imunski odgovor tipa III na antigene *Aspergillus fumigatus*. Slednji kolonizira bolne dihalne poti in se nahaja na primer v mukusnih čepih, ki zapirajo dihalne poti. Imunski odgovor se lahko zgodi tudi pri drugih glivah in je vzrok podobne klinične slike; govorimo o alergijski bronhopulmonalni mikozi, zaradi težavnosti pri ocenjevanju in laboratorijskem zaznavanju senzibiliziranosti za druge glive pa je ta entiteta najverjetneje podcenjena (10,11).

**b) Diagnostična merila za ABPA**

Diagnozo postavimo na osnovi kombinacije kliničnih, slikovnih in laboratorijskih meril (Tabela 4).

**Tabela 4.** Minimalna diagnostična merila ABPA (10)

|                                                        |                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolniki z astmo in centralnimi bronhiektazijami</b> | 1. astma                                                                                                                                                                                       |
|                                                        | 2. centralne bronhiektazije                                                                                                                                                                    |
|                                                        | 3. pozitivni kožni testi takojšnje preobčutljivosti za <i>Aspergillus fumigatus</i>                                                                                                            |
|                                                        | 4. koncentracija celokupnih IgE > 417 kU/l (1000 mg/ml)                                                                                                                                        |
|                                                        | 5. povečana koncentracija IgE in/ali IgG za <i>Aspergillus fumigatus</i> (rentgenski infiltrati in IgG za <i>Aspergillus fumigatus</i> so lahko prisotni, a ne sodijo v minimalni nabor meril) |
| <b>Bolniki z astmo (ABPA-seropozitivni)</b>            | bolniki z merili 1,3,4,5 (infiltrati na RTG posnetku prsnega koša so lahko prisotni, a ne sodijo v nabor minimalnih diagnostičnih meril)                                                       |
| <b>Bolniki s cistično fibrozo</b>                      | klinično poslabšanje (intenzivnejši kašelj, piskanje, neprenašanje telesnega napora, zmanjšanje pljučne funkcije)                                                                              |
|                                                        | pozitivni kožni testi takojšnje preobčutljivosti za <i>Aspergillus fumigatus</i> ali prisotnost IgE za <i>Aspergillus fumigatus</i>                                                            |
|                                                        | celokupni IgE ≥ 1000 kU/l                                                                                                                                                                      |
|                                                        | IgG za <i>Aspergillus fumigatus</i>                                                                                                                                                            |
|                                                        | radiološke spremembe na RTG posnetku prsnega koša (infiltrati, mukusni čepi)                                                                                                                   |

Nova predlagana merila (11)

|                                                  |                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Predhodno klinično stanje</b>                 | astma                                                                                                                                                                                                    |
|                                                  | cistična fibroza                                                                                                                                                                                         |
| <b>Obvezni merili (izpolnjevanje obeh meril)</b> | -pozitivni kožni testi za takojšnjo preobčutljivost za <i>Aspergillus</i> antigen ali povečane koncentracije IgE za <i>Aspergillus fumigatus</i><br>-povečane koncentracije celokupnih IgE > 1000 IU/ml* |
| <b>Druga merila (vsaj 2 od 3)</b>                | -povečane koncentracije IgG za <i>Aspergillus fumigatus</i><br>-pljučni infiltrati oz. spremembe, skladne z možnostjo ABPA<br>-eozinofilija v periferni krvi >500 celic/l pri steroidno naivnih bolnikih |

- Če bolnik izpolnjuje vsa druga merila, potem je pri postavitvi diagnoze sprejemljiva vrednost celokupnih IgE < 1000 IU/ml.

Infiltrate v pljučnem parenhimu in/ali periferno eozinofilijo lahko vidimo le v času akutne faze bolezni ali zagona bolezni. Proksimalne bronhiektazije so lahko v začetnih obdobjih bolezni odsotne, čeprav nekateri menijo, da gre verjetno za drugo, torej serološko obliko bolezni brez bronhiektazij. Slikovna metoda izbire za verifikacijo ABPA sumljivih sprememb je HRCT pljuč (1,10,11).

**c) Zdravljenje**

Temelj zdravljenja zagona ABPA so sistemski glukokortikoidi. Priporočene sheme zdravljenja niso povsem enotne in se v odmerjanju in trajanju nekoliko razlikujejo. Pri manj agresivnih shemah se odločamo za prednizolon v odmerku 0,5 mg/kg/dan v uvodnem zdravljenju in ga v naslednjih 8 tednih postopno znižujemo. Sheme zdravljenja vključujejo itraconazol, predvsem ob relapsu bolezni po predhodnem zdravljenju in od glukokortikoidov odvisni bolezni. Itraconazol predpišemo za 4–6 mesecev v odmerku 200 mg na dan, zdravljenje pa stalno



spremljamo zaradi nevarnosti neželenih učinkov (1,10,11). Opisi v literaturi in lastne izkušnje podpirajo uvedbo omalizumaba, biološkega zdravila iz skupine anti IgE, ki zmanjšuje glukokortikoidno breme za bolnika in število poslabšanj ABPA. V klinični praksi zdravilo uvedemo po predhodnem zdravljenju akutne faze bolezni s sistemskimi glukokortikoidi, predvsem ob relapsih bolezni in/ali prisotnosti neželenih učinkov zdravil zoper ABPA. Ko dosežemo remisijo bolezni z oralnimi glukokortikoidi, se koncentracija celokupnih IgE navadno zmanjša za 35–50 %, kar je navadno dovolj, da se koncentracija celokupnih IgE zniža pod 1500 IU/ml, torej dosežemo terapevtski okvir, ki omogoča uvedbo omalizumaba.

### **Zdravila, toksični agensi in z ionizirajočim sevanjem sprožene eozinofilne pljučnice**

Eozinofilni pljučni infiltrati lahko nastanejo zaradi stika s različnimi zdravili in zaradi radio-terapije npr. karcinoma dojke (1,3). Seznam je dosegljiv na [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com). Nekatera zdravila, ki se pogosteje vpletajo v nastanek eozinofilne pljučnice, prikazujemo v Tabeli 5.

**Tabela 5.**

|                      |                                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Protivnetna zdravila | acetilsalicilna kislina, diklofenak, ibuprofen, naproksen, sulindac                        |
| Antibiotiki          | tambutol, minociklin, nitrofurantoin, penicilini, sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol |
| Druge zdravila       | kaptopril, karbamazepin, GM-CSF (angl. granulocyte monocyte-colony stimulating factor)     |

### **Astma in fenotipi hude oblike bolezni**

Klasični element v patogenezi astme, ki ni vedno prisoten, je eozinofilno vnetje na ravni dihalne poti (12). V sodobnem pristopu k bolniku z astmo se opredeljujemo do fenotipov te bolezni, pri hudih oblikah pa skušamo vedno sklepati na dogajanje na molekularni oziroma celični ravni. Govorimo o T2-astmi in neT2-astmi. Če bolnika opredelimo v skupino T2, je na voljo nabor bioloških zdravil, zato je pravilna opredelitev temelj obravnave bolnika s hudo astmo.

Citokinov, ki so vpleteni v patofiziologijo T2-vnetja, v klinični praksi ne merimo. Biološki označevalci (biomarkerji), ki jih merimo, morajo biti enostavno merljivi in dostopni. Ključno je, da na osnovi njihove prisotnosti sklepamo na aktivnost določene patofiziološke poti in tako opredelimo endotip astme pri posameznem bolniku. Gre za t. i. personaliziran pristop (*angl.* precision medicine) k bolniku z astmo, ki je temelj pravilne izbire zdravljenja (13,14).

Preverjanje stopnje periferne eozinofilije je enostaven način določanja prisotnosti T2-profila astme. Ocena eozinofilije v periferni krvi je izvrsten posnetek vnetja na ravni dihalne poti. Citokini iz T2-profila namreč stimulirajo preživetje in dozorevanje eozinofilcev. Eozinofilce bi lahko merili tudi v induciranem izpljunku. Eozinofilija v induciranem izpljunku namreč zanesljivo napove izražanje T2-genskega profila (15). Induciran izpljuneček je dragocen medij, a je tehnični postopek za pridobitev ustreznega vzorca in izvida zahteven, zato široka uporaba ni možna in je omejena na posamezne in redke centre. Stopnja periferne eozinofilije 250–300 celic/ $\mu$ L je meja za razlikovanje med T2-astmo in neT2-astmo (13,16–19), priporočila za zdravljenje astme postavljajo prag celo nižje (>150 celic/ $\mu$ L).

Pri oceni periferne eozinofilije je potrebno vselej preveriti, ali je bolnik predhodno prejemal sistemske glukokortikoide. Slednji v periferni krvi namreč povsem zabrišejo eozinofilijo. Pri najtežjih oblikah astme, ko bolnik prejema tudi sistemske glukokortikoide, je korelacija med periferno eozinofilijo in eozinofilijo na ravni dihalne poti zato slaba. To pomeni, da ima bolnik na ravni dihalne poti izraženo eozinofilijo, v periferni krvi pa ob tem ne izmerimo povišanih koncentracij eozinofilcev.

Če nismo pozorni, bolnika ne opredelimo pravilno in ga opredelimo kot neT2-astmo in ga tako prikrajšamo za biološko zdravljenje. Ocena periferne eozinofilije za sedaj predstavlja enostaven način preverjanja prisotnosti T2 vnetja oz. razlikovanja med T2- in neT2-astmo.

### **O hudi astmi lahko govorimo v sledečih primerih.**

#### **Bolnik ima:**

- nedvomno potrjeno diagnozo astma;
- maksimalno obvladane pridružene bolezni;
- prejema velike odmerke inhalacijskih glukokortikoidov in/ali pogosto potrebuje sistemske glukokortikoide več kot dvakrat letno za ureditev simptomov astme;
- se mu stanje ob poskusu zmanjšanja odmerka sistemskih glukokortikoidov ali ob poskusu zmanjšanja velikih odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov hitro poslabša.

Razširjenost (prevalenco) hude astme med astmatiki ocenjujejo na 4–10 % (13,14).

#### **Kazalniki T2-vnetja pri astmi so (13,21):**

- eozinofilija v periferni krvi  $\geq 150 \mu\text{g/ml}$  in/ali
- FeNO  $\geq 20 \text{ ppb}$  in/ali
- eozinofilija v izpljunku  $\geq 3 \%$  in/ali
- klinično pomembna alergija.

### **Hudo obliko astme razdelimo na hudo obliko alergijske astme in hudo obliko nealergijske astme.**

#### **a) Pristop k bolniku s hudo alergijsko astmo z uporabo bioloških zdravil, usmerjenih proti protitelesom IgE (omalizumab) (13,21):**

- klinično pomembna alergija, navadno astma iz otroštva;
- cIgE 30–1500 IU/ml;
- pričakovan večji klinični učinek pri NO  $> 20 \text{ ppb}$  in periferni eozinofiliji  $> 260 \text{ celic}/\mu\text{l}$ ;
- podkožno dajanje na 2 ali 4 tedne (glede na koncentracijo cIgE in telesno težo).

#### **b) Pristop k bolniku s hudo nealergijsko astmo z uporabo bioloških zdravil, usmerjenih proti citokinu IL-5 (mepolizumab, reslizumab) in proti receptorju za citokin IL-5 (benralizumab) (13,21):**

- astma z začetkom v odraslosti;
- nosna polipoza ter intoleranca za NSAID in aspirin;
- pričakovan boljši klinični odgovor pri bolj izraziti eozinofiliji, večjem številu poslabšanj v preteklem letu in odvisnosti od glukokortikoidov;
- **mepolizumab** – podkožno dajanje v odmerku 100 mg enkrat na 4 tedne, možnost dajanja na domu; mejna krvna eozinofilija 300 celic/ $\mu\text{l}$  ali več;
- **reslizumab** – intravensko dajanje v odmerku 3 mg/kg enkrat na 4 tedne; mejna krvna eozinofilija 400 celic/ $\mu\text{l}$  ali več;
- **benralizumab** – podkožno dajanje, 30 mg na 4 tedne 3-krat zapored na 8 tednov; mejna krvna eozinofilija 300 celic/ $\mu\text{l}$  ali več, možno dajanje na domu.

Pri bolnikih s periferno eozinofilijo in NO  $> 25 \text{ ppb}$  v izdihanem zraku, z atopijskim dermatitisom in nosno polipozo opisujejo učinkovitost biološkega zdravila, usmerjenega proti receptorju za **IL-4 in IL-13 (dupilumab)** (13,21), ki v času pisanja prispevka za zdravljenje v klinični praksi še ni dosegljivo.

Odgovor na zdravljenje preverjamo po približno 16 tednih in nato enkrat letno. Za zdaj ni priporočil, ki bi narekovala varno ukinitve že uvedenega zdravljenja z biološkimi zdravili.

## KRONIČNA OBSTRUKTIVNA BOLEZEN PLJUČ IN EOZINOFILIJA

Povišane koncentracije eozinofilnih granulocitov pri bolnikih s kronično obstruktivno boleznijo pljuč (KOPB) so neodvisni dejavnik tveganja za poslabšanje bolezni. Bolnikov s KOPB, ki so imeli v raziskavah povišane koncentracije eozinofilcev, je bila približno petina (20 %). Izmed njih so bili k poslabšanjem bolj nagnjeni bolniki s stopnjo periferne eozinofilije, ki je presegala 300 celic/ $\mu$ l (22).

Ocena stanja periferne eozinofilije pri bolniku s KOPB tako sodi v osnovni nabor preiskav za oceno fenotipa bolezni. Ocena stopnje eozinofilije je opredeljena v temeljnih algoritmih odločanja pri zdravljenju KOPB. Če je število eozinofilcev 300 celic/ $\mu$ l ali če ima bolnik ob številu eozinofilcev 100 celic/ $\mu$ l in več še dve dokumentirani poslabšanji KOPB v zadnjem letu ali eno bolnišnično obravnavo zaradi poslabšanja KOPB, v nabor inhalacijskih zdravil dodamo inhalacijske glukokortikoide. Podatek o številu eozinofilcev v krvi je torej biološki označevalec za usmerjanje zdravljenja z IGK pri preprečevanju poslabšanj te bolezni (23).

Če v periferni krvi ne najdemo eozinofilije, za pogosta poslabšanja bolezni oziroma razloge neurejene bolezni iščemo druge razloge.

---

## LITERATURA

1. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonia. In: Orphan Lung Diseases: A Clinical guide to Rare Lung Disease. London: Springer; 2015.
2. Cottin V. Eosinophilic lung diseases. Clin Chest Med 2016; 37:535–56.

3. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969;280:787–98.
4. Cazzola M, Mura M, Segreti A, Mattei MA, Rogliani, P. Eosinophilic pneumonia in an asthmatic patient treated with omalizumab therapy: forme-fruste of Churg-Strauss syndrome? *Allergy* 2009;64:1389–90.
5. 3. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 18;376:1921–32.
6. Allen JA. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:142–7.
7. Cheon JE, Lee KS, Jung GS, Chung MH, Cho YD. Acute eosinophilic pneumonia: radiographic and CT findings in six patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1195–9.
8. King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, Christoforidis GA, Christoforidis AJ. Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology* 1997;203:715–9.
9. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, Jeon K. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 2013;41:402–9.
10. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685–92.
11. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850–73.
12. Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:533–8.
13. Israel E, Reddel H. Evaluation of difficult-to-treat and severe asthma in adults. *Severe Asthma* [Internet]. Sheffield, UK: European Respiratory Society, 2019. p. 265–84.
14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.
15. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:388–94.
16. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115–27.
17. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355–66.
18. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
19. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455–66.
20. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med* 2015;3:824–5.
21. Škrjat S, Petek D, Košnik M, Hudoklin I, Zidarn M, Triller N, et al. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. *Golnik: Združenje pnevmologov Slovenije*, 2020. p. 1–38.
22. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Qiao L, Khatriy DB et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy and Clin Immunol Pract* 2018;6:944–54.
23. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary Disease. Dostopno 03.01.2017 na URL: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.

# EOZINOFILIJA IN INFEKCIJSKE BOLEZNI

## EOSINOPHILIA AND INFECTIOUS DISEASES

MATEJA LOGAR

### IZVLEČEK

Eozinofilija se pri infekcijskih boleznih pojavlja predvsem pri okužbah s paraziti. Enocelični paraziti redko povzročijo eozinofilijo in je pogostejša pri večceličnih parazitih. Tudi pri teh okužbah je lahko eozinofilija prisotna samo v določenem obdobju, kasneje pa izzveni. Pri diagnostični obravnavi bolnikov z eozinofilijo moramo upoštevati tudi podatke o potovanjih in bivanjih v tujini.

Ključne besede: eozinofilija, okužbe, paraziti, potovalna medicina, tropske bolezni.

---

### ABSTRACT

*Eosinophilia in infectious diseases occurs mostly in parasitic infections. Protozoa rarely cause eosinophilia; it is more common in helminth infections. Even in these infections, eosinophilia may be present only for a certain period of time and then decreases. When diagnosing patients with eosinophilia, travel history and data about living abroad must also be taken into account.*

*Keywords: eosinophilia, infections, parasites, travel medicine, tropical diseases.*

### UVOD

Eozinofilija je lahko posledica okužb ali drugih neinfekcijskih bolezni. Pogosto na začetku med vzroki eozinofilije ne moremo z gotovostjo razlikovati. Diferencialnodiagnostične možnosti lahko zožimo glede na bolnikove lastnosti, pridružene simptome, trajanje eozinofilije in stopnjo eozinofilije. Na splošno velja, da je pri beguncih in imigrantih iz držav tretjega sveta ter pri popotnikih oziroma izseljencih eozinofilija najpogostejše posledica okužbe z večceličnimi paraziti. Pri bolnikih iz držav z visokim dohodkom, ki v anamnezi nimajo podatka o potovanjih v tropske in subtropske države, pa je eozinofilija pogostejše posledica alergijskih ali avtoimunskih stanj, pojavlja pa se tudi pri nekaterih rakavih boleznih. Po definiciji govorimo o eozinofiliji, ko je koncentracija eozinofilcev v periferni krvi večja od  $0,5 \times 10^9/l$ . Če je koncentracija nižja od  $1 \times 10^9/l$ , gre za blago eozinofilijo, pri koncentraciji, višji od  $1,5 \times 10^9/l$ , pa za izrazito eozinofilijo.

### PRISTOP K BOLNIKU Z EOZINOFILIJJO

Eozinofilijo pogosto najdemo pri rutinskih preiskavah krvne slike z diferencialno belo krvno sliko. V pomoč nam je podatek, kako dolgo je eozinofilija že prisotna, kar pogosto ni mogoče.

**Tabela 1.** Etiologija eozinofilije v Evropi in Severni Ameriki (1).

| Povzročitelj                                                   | Izvor okužbe                                        | Akutna eozinofilija | Kronična eozinofilija | Mesto okužbe                |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>Pogosti</b>                                                 |                                                     |                     |                       |                             |
| <i>Clonorchis</i> spp.                                         | V Azija                                             | da                  | da                    | hepatobiliarni sistem       |
| <i>Coccidioides</i> spp.                                       | JZ ZDA                                              | da                  | ne                    | pljuča, koža                |
| <i>Echinococcus granulosus</i> (če je prišlo do razpoka ciste) | Evropa, Južna Amerika, Avstralija                   | da                  | ne                    | jetra, pljuča               |
| <i>Fasciola</i> spp.                                           | Južna Amerika, Evropa, Azija, Egipt                 | da                  | ne                    | jetra                       |
| <i>Opisthorchis</i> spp.                                       | JV Azija, države bivše Sovjetske zveze              | da                  | da                    | hepatobiliarni sistem       |
| <i>Paragonimus</i> spp.                                        | JV Azija, osrednja in Z Afrika, Latinska Amerika    | da                  | da                    | hepatobiliarni sistem       |
| <i>Schistosoma haematobium</i>                                 | Afrika, predvsem ob velikih rekah                   | da                  | da                    | sečila in spolovila         |
| <i>Schistosoma mansoni</i>                                     | Afrika, Južna Amerika, Karibi                       | da                  | da                    | prebavila                   |
| <i>Strongyloides stercoralis</i>                               | ves svet                                            | da                  | da                    | prebavila, koža             |
| <i>Trichinella</i> spp.                                        | ves svet                                            | da                  | da                    | mišice, prebavila           |
| <b>Redki</b>                                                   |                                                     |                     |                       |                             |
| <i>Anisakis</i> spp.                                           | Japonska, Evropa                                    | da                  | ne                    | prebavila                   |
| <i>Ascaris lumbricoides</i>                                    | ves svet                                            | da                  | ne                    | prebavila                   |
| <i>Angiostrongylus cantonensis</i>                             | JV Azija, pacifiški bazen, Karibi, osrednja Amerika | da                  | ne                    | osrednje živčevje           |
| <i>Cystoisospora belli</i>                                     | tropi                                               | da                  | da                    | prebavila                   |
| <i>Dirofilaria immitis</i>                                     | ves svet                                            | da                  | ne                    | pljuča                      |
| Gliste                                                         | Latinska Amerika, Podсахarska Afrika, Azija         | da                  | da                    | prebavila                   |
| <i>Gnathostoma</i> spp.                                        | JV Azija, Latinska Amerika                          | da                  | da                    | podkožje, osrednje živčevje |
| Limfatična filarioza                                           | Podсахarska Afrika                                  | da                  | da                    | limfne žile, kri            |
| <i>Loa loa</i>                                                 | osrednja in Z Afrika                                | da                  | da                    | podkožje, oči               |
| <i>Mansonella ozzardi</i>                                      | Latinska Amerika, Karibi                            | da                  | da                    | kri, koža                   |
| <i>Mansonella perstans</i>                                     | Podсахarska Afrika, J Amerika                       | da                  | da                    | kri, koža                   |
| <i>Onchocerca volvulus</i>                                     | Podсахarska Afrika                                  | da                  | da                    | koža, podkožje              |
| <i>Schistosoma intercalatum</i>                                | Osrednja in Z Afrika                                | da                  | da                    | jetra, prebavila            |
| <i>Schistosoma japonicum</i>                                   | Indonezija, JV Azija, Kitajska                      | da                  | da                    | jetra, prebavila            |
| <i>Schistosoma mekongi</i>                                     | Kambodža, Laos                                      | da                  | da                    | jetra, prebavila            |
| <i>Toxocara</i> spp. (visceralna larva migrans)                | ves svet                                            | da                  | da                    | jetra, oči, pljuča          |

Če imamo akutno vročinsko stanje z eozinofilijo, je zelo verjetno vzrok eozinofilije tudi vzrok vročine. Najpogostejše gre za avtoimunske bolezni in okužbe s paraziti ali glivami (1,2). Rezultati raziskav so namreč pokazali, da med virusnimi in bakterijskimi okužbami pride do zavore eozinofilije v periferni krvi (2). Pri okužbah s helminti se eozinofilija pojavi zgodaj po okužbi in je posledica potovanja larv skozi tkiva ter sčasoma izzveni. Pri okužbah z enoceličnimi paraziti večinoma eozinofilije ne najdemo, izjemi sta okužbi s povzročiteljema *Cystoisospora belli* in *Sarcocystis* spp. Sama okužba s HIV ne povzroča eozinofilije, je pa smotno, da pri vseh bolnikih z eozinofilijo opravimo tudi testiranje na HIV zaradi možnosti bolezni z

eozinofilijo, ki jih pri sicer imunsko kompetentnih osebah ne najdemo (npr. eozinofilni folikulitis in okužbe s *C. belli*) (3).

Pri vseh bolnikih z eozinofilijo vzamemo natančno anamnezo s poudarkom na podatkih o potovanjih, bivanju v tujini in zdravlilih (vključno z zdravlili v prosti prodaji). Poskušamo ugotoviti, koliko časa je eozinofilija prisotna, ali je imel bolnik ob pojavu eozinofilije tudi druge simptome in znake ter kako so se spreminjali. Vedno opravimo tudi natančen telesni pregled (1).

## ETIOLOGIJA

V Tabeli 1 prikazujemo najpogostejše infekcijske vzroke eozinofilije pri bolnikih v Evropi in Severni Ameriki.

## DIAGNOSTIČNE PREISKAVE ZA DOKAZ PARAZITOV

**Tabela 2.** Najpogostejše preiskave za dokaz okužb s paraziti (1).

| Povzročitelj                                      | Preiskava                                                                                                              |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Angiostrogylus cantonensis</i>                 | mikroskopski pregled likvorja za dokaz larv, PCR za dokaz larv v likvorju                                              |
| <i>Anisakis</i> spp.                              | < 12 ur po zaužitju: ezofagogostrodoendoskopija za prikaz parazita<br>> 12 ur po zaužitju: dokaz protiteles IgG in IgA |
| <i>Ascaris lumbricoides</i>                       | jajčeca v iztrebkih                                                                                                    |
| <i>Clonorchis</i> spp.                            | jajčeca v iztrebkih, serološke preiskave                                                                               |
| <i>Coccidioides</i> spp.                          | glivni elementi v histološkem vzorcu, glivna kultura in serološke preiskave                                            |
| <i>Cystoisospora belli</i>                        | oociste v iztrebkih                                                                                                    |
| <i>Dirofilaria immitis</i>                        | dokaz parazita v kirurško odvzetem tkivu, značilen izgled na slikovni diagnostiki                                      |
| <i>Echinococcus granulosus</i> (ob razpoku ciste) | značilen izgled na slikovni diagnostiki in serološke preiskave                                                         |
| <i>Fasciola</i> spp.                              | serološke preiskave in dokaz jajčec v iztrebkih (pozno v poteku okužbe)                                                |
| Gliste                                            | jajčeca v iztrebkih                                                                                                    |
| <i>Gnathostoma</i> spp.                           | larve v histoloških vzorcih, serološke preiskave                                                                       |
| limfatična filarioza                              | mikrofilarije v periferni krvi (odvzeto ponoči)                                                                        |
| <i>Loa loa</i>                                    | mikrofilarije v periferni krvi (odvzeto sredi dneva), odrasel parazit v očesu                                          |
| <i>Mansonella ozzardi</i>                         | mikrofilarije v periferni krvi                                                                                         |
| <i>Mansonella perstans</i>                        | mikrofilarije v periferni krvi                                                                                         |
| <i>Onchocerca volvulus</i>                        | dokaz parazitov biopitu kože, serološke preiskave                                                                      |
| <i>Opisthorchis</i> spp.                          | jajčeca v iztrebkih                                                                                                    |
| <i>Paragonimus</i> spp.                           | serološke preiskave, jajčeca v izmetu, jajčeca v iztrebkih                                                             |
| <i>Sarcocystis</i> spp.                           | prikaz parazita v mišičnem biopitu                                                                                     |
| <i>Schistosoma haematobium</i>                    | jajčeca v seču, serološke preiskave                                                                                    |
| <i>Schistosoma japonicum</i>                      | jajčeca v iztrebkih, serološke preiskave                                                                               |
| <i>Schistosoma mansoni</i>                        | jajčeca v iztrebkih, serološke preiskave                                                                               |
| <i>Schistosoma mekongi</i>                        | jajčeca v iztrebkih                                                                                                    |
| <i>Strongyloides stercoralis</i>                  | serološke preiskave                                                                                                    |
| <i>Toxocara</i> spp. (visceralna larva migrans)   | serološke preiskave, larve v jetrih                                                                                    |
| <i>Trichinella</i> spp.                           | serološke preiskave, biopit mišice                                                                                     |

Ena izmed najpogostejših preiskav, ki jih opravimo pri začetni obdelavi bolnikov z eozinofilijo, je pregled iztrebkov na prisotnost parazitov oziroma njihovih jajčec. Preiskava ima številne omejitve, najpomembnejše pa je zavedanje, da so lahko paraziti ali jajčeca prisotni samo občasno, zato moramo na preiskavo poslati več vzorcev. Hkrati moramo vedeti, da nekaterih parazitov, ki povzročajo eozinofilijo, ne bomo nikoli našli v iztrebkih (1). Najbolj uporabne preiskave za dokaz okužbe s paraziti prikazujemo v Tabeli 2.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je usmerjeno proti povzročitelju bolezni. Zanj se odločimo šele, ko smo potrdili okužbo in ugotovili, za katerega povzročitelja gre (4–8).

## ZAPLETI

Zapleti pri okužbah s paraziti, ki povzročajo eozinofilijo, so sorazmerno redki. Pri bolnikih, ki so okuženi s *Strongyloides stercoralis*, lahko pride ob zdravljenju z glukokortikoidi do hiperinfekcije ali razsoja okužbe, ki se lahko kočna tudi s smrtjo. Zato moramo pri vseh bolnikih, ki jih nameravamo dalj časa zdraviti z višjimi odmerki glukokortikoidov, opraviti serološke preiskave ne strongiloidozo (9). Prav tako moramo biti pozorni na pojav eozinofilije med zdravljenjem, opraviti ustrezne preiskave in čim hitreje začeti z zdravljenjem. Pozorni moramo biti na razpok ehinokokne ciste, da katerega lahko pride ob udarcu v trebuh ali če je cista zelo velika. Po razpoku ciste lahko pride do hude anafilaktične reakcije. Kronična nezdravljena shistosomoza je predrakavo stanje, ki lahko po več letih povzroči rakavo bolezen tarčnega organa (4,5).

## ZAKLJUČEK

Eozinofilija pri infekcijski boleznih je večinoma posledica okužbe s paraziti. Za lažjo postavitev diagnoze moramo poznati življenjski krog parazitov, da vemo, v kateri fazi okužbe se eozinofilija pojavlja in kako bomo okužbo najlažje potrdili. Za zdravljenje se odločimo, ko smo okužbo potrdili. Predvsem moramo biti pozorni na okužbo s *S. stercoralis*, ko uvajamo zdravljenje z glukokortikoidi, saj lahko nezdravljena okužba vodi v hiperinfekcijo ali razsoj bolezni, ki imata visoko smrtnost.



---

## LITERATURA

1. O'Connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in infectious diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:493–522.
2. Pitman MC, Anstey NM, Davis JS. Eosinophils in severe sepsis in northern Australia: do the usual rules apply in the tropics? *Crit Care Med* 2013;41:e286–8.
3. Assefa S, Erko B, Medhin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. *BMC Infect Dis* 2009;9:155.
4. Kotar T, Voljčanšek G, Radšel A, Vincek K, Stalowsky B, Logar M, et al. Izbrana poglavja iz tropske medicine. In: Tomažič J, Sterle F, eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p. 486–503.
5. Bogovič P. Ehinokokoza. In: Tomažič J, Sterle F, eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p. 538–9.
6. Plankar Srovin T. Toksokaroza. In: Tomažič J, Sterle F, eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p. 539–40.
7. Ogrinc K. Trihineloz. In: Tomažič J, Sterle F, eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p. 541.
8. Logar M, Kotar T. Okužbe in bolezni, ki jih povzročajo črevesni zajedalci. In: Tomažič J, Sterle F, eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p. 566–71.
9. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:458–63.





**4/**

**ALERGOLOGIJA**



# CELIČNI TESTI V ALERGOLOGIJI

## CELLULAR TESTS IN ALLERGOLOGY

PETER KOROŠEC, ANA KOREN

### IZVLEČEK

Osnovni celični test v alergologiji je test aktivacije bazofilcev (BAT), ki temelji na odkritju aktivacijskega markerja degranulacije CD63 in razvoju pretočne citometrije. BAT meri funkcionalni odziv bazofilcev, povzročen z navzkrižno povezavo protiteles IgE na površini celice ob stiku z alergenom; in-vitro se stimulira 150–500 bazofilcev v < 0,1 ml sveže krvi. Aktivacijo kvantificiramo kot delež CD63+ bazofilcev; rezultat provokacije ex-vivo pa omogoča ugotavljanje alergogene aktivnosti specifičnih protiteles IgE. BAT je poleg klinične anamneze, kožnega testiranja in določanja specifičnih protiteles IgE del diagnostičnega postopka pri bolnikih z alergijo za hrano, strupe žuželk in zdravila. V veliko pomoč je pri dokazovanju, kateri alergen je klinično pomemben, in za potrjevanje/napoved resnosti alergijske reakcije. BAT lahko uporabljamo tudi za spremljanje bolnikov med imunoterapijo, ob uvedbi biološkega zdravljenja z anti-IgE ali za spremljanje naravnega poteka alergijske bolezni. BAT lahko izvajamo pred provokacijskim testiranjem, pri čemer visoko pozitiven rezultat kaže na veliko možnost resne reakcije, medtem ko na osnovi negativnega rezultata reakcijo z veliko verjetnostjo izključimo. Pred kratkim smo razvili in testirali nov celični test, tj. test aktivacije mastocitov (MAT). Pri-marne človeške mastocite iz krvi ali celice LAD2 (linija mastocitov) smo senzibilizirali s serumom bolnikov in in-vitro stimulirali z alergenom. Degranulacijo smo podobno kot pri testu BAT izmerili z uporabo pretočne citometrije in označevalca aktivacije CD63. Predvidevamo, da bo MAT pomembno orodje pri diagnostiki bolnikov z neodzivnimi bazofilci.

Ključne besede: alergija, IgE protitelesa, diagnostika, test aktivacije bazofilcev, test aktivacije mastocitov.

### ABSTRACT

*The basophil activation test (BAT) has become a pervasive test for allergic response through the development of flow cytometry, the discovery of activation markers such as CD63, and unique markers identifying basophil granulocytes. BAT measures basophil response to allergen cross-linking of IgEs on between 150 and 500 basophil granulocytes in <0.1 ml fresh blood. The activation is assessed as the fraction of CD63-reacting basophils and the nature of BAT as an ex vivo challenge makes them an efficient in vitro tool to assess the allergenic activity of specific IgE antibodies. In addition to patient clinical history, skin prick test, and specific IgE determination, BAT is part of the diagnostic evaluation in patients with food-, insect venom-, and drug allergy. It may help to determine the clinically relevant allergen and severity and threshold of the allergic reaction. BAT may be used to monitor patients on allergen*

*immunotherapy, anti-IgE treatment, or in the natural resolution of allergy. In risky patients, BAT ought to precede challenge testing to avoid severe allergic reactions. We recently undertook initial validation and assessment of a novel cellular test, mast cell activation test (MAT). Primary human blood-derived mast cells (MCs) or LAD2 cells (MC line) were, sensitized with patients' sera and then incubated with the allergen. Degranulation was assessed utilizing flow cytometry and activation markers CD63. MAT is a robust tool that can significantly accomplish routine BAT testing, especially in patients with nonresponding basophils.*

*Keywords: allergy, IgE antibodies, diagnosis, basophil activation test, mast cell activation test.*

## UVOD

Preobčutljivost tipa 1 temelji na proizvodni protiteles IgE proti antigenom – alergenom (IgE senzibilizacija); ponoven stik z alergenom povzroči navzkrižno povezavo med IgE, vezanimi na površini efektorskih celic, tj. mastocitov in bazofilcev, kar se odraža v degranulaciji efektorskih celic in izločanju mediatorjev, ki povzročijo simptome. Kljub dobro poznani vlogi protiteles IgE pri alergiji, večina ljudi s povišanimi vrednostmi protiteles IgE proti določenemu antigenu ne reagira na ta alergen, kar imenujemo asimptomatska IgE-senzibilizacija. Posebej pogosta je pri preobčutljivostnih reakcijah za strup žužek (kožekrilcev) pa tudi za hrano in zdravila. Pri alergijah za strup kožekrilcev velika večina ljudi (> 80 %) s povišano vrednostjo specifičnih protiteles IgE nikoli ni doživela sistemske reakcije po piku kožekrilca (1). Po drugi strani pa lahko nekateri bolniki utrpijo izjemno težko anafilaktično reakcijo kljub nizki ali celo nezaznavni ravni za alergen-specifičnih protiteles IgE za strup kožekrilca (2,3). Jasno je torej, da zgolj z ravniyo protiteles IgE ne moremo pojasniti dovzetnosti posameznika za pojav in resnost alergijske reakcije. Glavni razlog neskladja med ravniyo specifičnih IgE protiteles in simptomi je v funkcionalnost protiteles IgE. Vsi specifični IgE namreč nimajo tudi alergenogene aktivnosti, to je sposobnosti, da po vezavi na alergen navzkrižno preko IgE povežejo dva receptorja FcεRI in sprožijo degranulacijo efektorskih celic, tj. mastocitov in bazofilcev.

*In-vitro* diagnosticiranje alergijskih bolezni večinoma temelji na merjenju specifičnih protiteles IgE, s čimer ugotavljamo njihovo prisotnost in/ali koncentracijo v serumu ter s tem tudi potrdimo IgE-senzibilizacijo. Omejitev je, da rezultat merjenja IgE reaktivnosti le malo pove, ali imajo v serumu izmerjena specifična protitelesa IgE biološko oziroma alergenogeno aktivnost, torej, ali so sploh bolezensko/klinično relevantna. IgE senzibilizacija je pogosto brezsimptomna, pri čemer se alergijska bolezen izraža različno intenzivno, od mile lokalne reakcije do življenjsko ogrožajoče anafilaksije. Zato celični testi nudijo dragoceno informacijo o funkcionalnosti IgE-senzibilizacije.

## TEST AKTIVACIJE BAZOFILCEV (BAT)

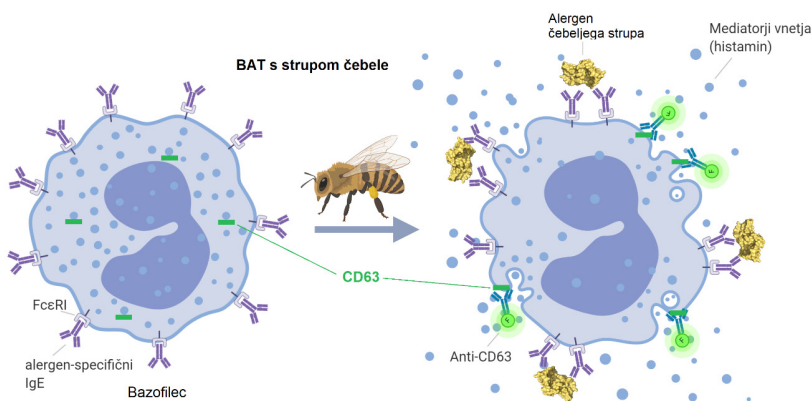
### Bazofilci

Bazofilci izvirajo iz CD34+ hematopoetskih matičnih celic iz kostnega mozga. V kostnem mozgu se dokončno razvijejo in popolnoma dozoreli se sprostijo v krvni obtok. Že v nekaj urah po vstopu v krvni obtok bazofilci na površini preko visokoafinitetnega receptorja FcεRI vežejo protitelesa IgE; razpolovni čas bazofilcev v krvnem obtoku je 4–10 dni, IgE protitelesa pa imajo razpolovni čas 2 dneva. Koncentracija protiteles IgE vpliva na izražanje receptorja FcεRI tako na bazofilcih kot tudi na mastocitih. Med njima obstaja pomembna razlika: bazofilci iz seruma vežejo zadnjo distribucijo IgE protiteles, medtem ko se mastociti spremembam

na ravni IgE prilagodijo šele v treh mesecih. Zato bazofilci bolj odražajo trenutno stanje IgE-senzibilizacije in so tako v začetnih fazah imunoterapije in tudi zdravljenja z anti-IgE ključne celične tarče. V akutni fazi alergijske reakcije bazofilci migrirajo v tkiva na mesto stika za alergenom; pri čemer izjemno pomembno vlogo igra kemokin CCL2 (4,5).

### Izvedba testa

Pri testu aktivacije bazofilcev polno periferno kri stimuliramo z alergenom. Sledita označevanje vzorcev s fluorescentno označenimi protitelesi in analiza na pretočnem citometru, s katero merimo izražanje aktivacijskega označevalca CD63 na površini bazofilcev (Slika 1). CD63 se nahaja na membrani histaminskih granul in se ob degranulaciji in sproščanju histamina, ki je osnovni mediator akutne reakcije, izrazi na površini celice (6). To površinsko CD63 izražanje močno korelira s sproščanjem histamina in ga natančno kvantificiramo s pretočno citometrijo. Kri vedno stimuliramo z več različnimi koncentracijam alergena, za proteinske alergene pa uporabljamo logaritemske redčitve vsaj treh do štirih koncentracij. Rezultat izrazimo na dva načina. Stimulacija z visokimi koncentracijami alergena ponudi dihotomni odgovor, ali ima bolnik pozitiven ali negativen odgovor bazofilcev. Po stimulaciji z nižjimi koncentracijami alergena pa ugotavljamo občutljivost bazofilcev oz. najnižjo koncentracijo, ki še sproži aktivacijo, kar je ključni podatek, kako alergogena so protitelesa IgE, ki smo jih stimulirali. Zato BAT lahko opišemo tudi kot kvantitativno *ex-vivo* provokacijo, s katero ocenjujemo občutljivost bolnikovih efektorskih celic za posamezne alergene (6). Glavni omejitvi testa BAT sta, da za izvedbo potrebujemo svežo kri in drago opremo (pretočni citometer) ter da ima približno 5 % odraslih bolnikov in 10 % pediatričnih bolnikov neodzivne bazofilce, tj. bazofilce, ki se ne odzovejo na *in vitro* stimulacijo IgE transdukcijske poti (anti-IgE/anti-FcεRI BAT neodzivni bolniki) (6). Pred kratkim smo razvili nov metodološki pristop BAT, pri katerem preko fluorescentnega označevanja alergenov in multiparametrične analize BAT hkrati testiramo odziv bazofilcev na več različnih alergenov (7).



**Slika 1.** Shematski prikaz testa aktivacije bazofilcev (BAT) s strupom čebele. Pri testu polno periferno kri stimuliramo z alergenom. Sledi označevanje bazofilcev in CD63 s fluorescentno označenimi protitelesi. Analiza aktivacije poteka s pretočno citometrijo preko merjenja izražanja aktivacijskega označevalca CD63 na površini bazofilcev.

### Klinična uporabnost

Test aktivacije bazofilcev smo na Golniku začeli izvajati med prvimi na svetu že leta 2004, prvi prispevek o BAT pa objavili v letu 2005 (8). BAT je klinično najbolj uveljavljen na treh področjih: na področju alergij za strup kožekrilcev, na področju alergij za hrano (predvsem

arašide in alfa-gal (rdeče meso)) in na področju alergij za zdravila (predvsem mišičnih relaksantov in antibiotikov) (6). Ker gre za drag test, ga rutinsko opravljamo predvsem pri bolnikih s težjo, sistemsko anafilaktično reakcijo.

Alergija za strup kožekrilcev je poglavitni razlog anafilaksije v Sloveniji in tudi v Nemčiji, Avstriji in Švici. Na tem širšem področju je približno 60 % anafilaksij posledica pika kožekrilcev (1). Poglavitne žuželke so osa, sršen in čebela. Pri bolnikih s težjo reakcijo je zelo uspešna imunoterapija, pri bolnikih z reakcijo po piku ose in sršena s strupom ose, pri bolnikih z reakcijo po piku čebele pa s strupom čebele. Za uspešno zdravljenje z imunoterapijo je ključna izbira pravilnega strupa (1,9). Ker bolniki pogosto ne prepoznajo žuželke, ugotavljanje vzročnega povzročitelja zahteva kožno in laboratorijsko testiranje. Problematično je, da so bolniki pogosto dvojno senzibilizirani, torej imajo specifična IgE tako za strup ose kot za strup čebele (40–60 %), čeprav je dvojna alergija nadvse redka (9). V tem primeru opravimo BAT test z obema strupoma. Pri ugotavljanju vzročnega povzročitelja ima veliko napovedno vrednost pozitiven oziroma značilno višji rezultat BAT za posamezen strup (6,10). Bistveno redkeje se srečamo s primerom, ko ima bolnik težko reakcijo po piku kožekrilca in tako nizke vrednosti specifičnih IgE, da jih ne moremo zaznati ne s kožnimi testi ne z merjenjem specifičnih protiteles IgE (2,3). V tem primeru se za potrditev IgE senzibilizacije izvedemo BAT, ki je trenutno najbolj senzitivna *in-vitro* metoda. Pokazali smo, da lahko s testom BAT potrdimo senzibilizacijo pri več kot 60 % t. i. dvojno negativnih (negativni kožni test in sIgE za strup čebele in ose) bolnikov (2,3). Tretje področje je uporaba BAT za napoved zapletov med imunoterapijo (8,11). Zapleti so veliko pogostejši in težji ob uvedbi imunoterapije s strupom čebele kot pri uvedbi imunoterapije s strupom ose. Zato pri bolnikih pred uvedbo imunoterapije s strupom čebele opravimo test BAT. Bolnikom z visoko senzitivnimi bazofilci shemo uvajanja prilagodimo in le izjemoma ob uvajanju dodamo tudi anti-IgE biološko zdravljenje. Visoka občutljivost bazofilcev je trenutno edini klinično uporaben napovedni označevalec zapleta med imunoterapijo s strupom čebele (11).

Alergija za arašide in druge oreščke je med poglavitnimi globalnimi vzroki s hrano povzročene anafilaktične reakcije. Pojavnost (incidenca) anafilaksije po arašidih se na svetovni ravni povečuje, torej tudi v Sloveniji (12,13). Posebnost alergije za arašide je, da za razliko od alergije za mleko in jajca z leti večinoma ne izzveni in se pogosto nadaljuje v odraslost). BAT z arašidom preko občutljivosti bazofilcev uporabljamo za napoved resnosti reakcije in minimalne količine arašida, pri katerih se reakcija sproži (12,13). Napovedna je visoka občutljivost bazofilcev, ki jo ugotavljamo s stimulacijo z različnimi koncentracijami arašidnega pripravka *in vitro*. BAT pogosto izvajamo tedaj, ko moramo izvesti provokacijsko testiranje z arašidom, s čimer se lahko izognemo hudim reakcijam (13).

Pred kratkim so ugotovili, da je vzrok anafilaktičnih reakcij po rdečem mesu senzibilizacija za alfa-gal (galactose- $\alpha$ -1,3-galactose), ki je izjemoma ogljikohidratni alergen (v veliki večini so alergeni proteini) (14). Alfa-gal IgE senzibilizacijo povzroči pik klopov, zato je relativno pogosta, pogosta pa je tudi brezsimptomna senzibilizacija (15). Z BAT zelo uspešno ugotavljamo alergogenost protiteles IgE za alfa-gal, tako v povezavi z reakcijami za rdeče meso, kot tudi v povezavi z navzkrižnimi reakcijami za določena tarčna biološka zdravila (npr. cetuksimab), ki prav tako vsebuje alfa-gal epitope (15).

Specifičnost BAT za zdravila je, da se alergeni v veliki večini neproteinski, zato je raven *in vitro* bazofilne aktivacije nižja, kar povzroča nižjo občutljivost testiranja in bolj zahtevno tolmačenje rezultatov (6). Možno je tudi, da aktivacija ne poteče preko poti IgE-Fc $\epsilon$ RI, ampak



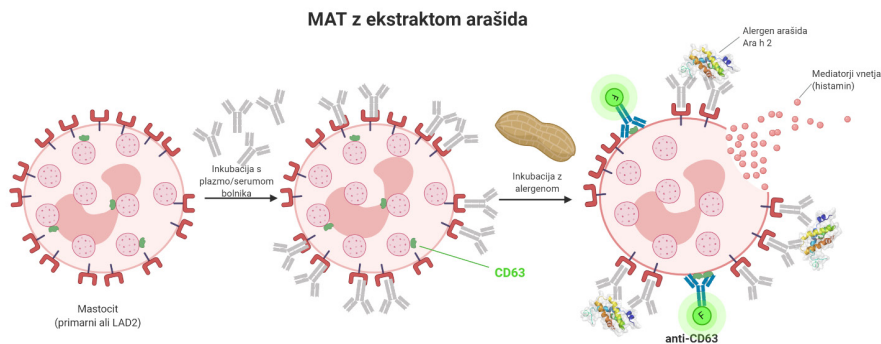
preko drugih receptorjev na površini bazofilcev. Pri perioperativni anafilaksiji pogosto in diagnostično zelo uspešno uporabljamo BAT z različnimi mišičnimi relaksanti. BAT za različne antibiotike pa tudi inhibitorje protonске črpalke, kortikosteroide, analgetike in nesteroidne antirevmatike uporabljamo v primeru zgodnje reakcije ob sumu na preobčutljivost tipa 1 oziroma anafilaktoidne reakcije (6). V zadnjem času se hitro razvija področje alergoonkologije, kjer z BAT dokazujemo alergijo na kemoterapevtike (16), in za nove oblike tarčnega zdravljenja, kot sta zdravljenje z monoklonskimi protitelesi in z zaviralci tirozin kinaz.

## TEST AKTIVACIJE MASTOCITOV (MAT)

### Mastociti

Mastociti se razvijejo iz hematopoetskih matičnih celic CD34+ in se iz kostnega mozga izplavijo kot delno diferencirane celice, ki izražajo označevalca CD117 in CD34. Končna diferenciacija v mastocite se zaključi v perifernih tkivih. Mastocite najdemo predvsem v koži, pljučih in prebavilih. Mastociti se tako kot bazofilci po stiku z alergenom aktivirajo preko z IgE-posredovane povezave dveh receptorjev FcεRI na površini celice. Degranulacijo spremlja sprostitvev mediatorjev (osnoven je histamin), medtem ko so določeni mediatorji, na primer triptaza, značilni samo za mastocite. Kljub enakemu mehanizmu aktivacije z alergenom kot bazofilci so mastociti linijsko značilne celice in se razlikujejo od cirkulirajočih granulocitov.

Podobno kot pri bazofilcih tudi na površini mastocitov najdemo veliko število receptorjev. Poleg receptorja FcεRI, ki je tudi na površini bazofilcev, je najbolj značilen receptor KIT (CD117), ki je receptor za rastni dejavnik SCF (*angl.* stem cell factor) in ima ključno vlogo v končni diferenciaciji mastocitov in pri ohranjanju homeostaze mastocitov v telesu. Aktivirajoča mutacija v genu KIT (najpogosteje p.D816V) povzroča mastocitozo.



**Slika 2.** Shematski prikaz testa aktivacije mastocitov (MAT) z alergenom arašida. Pri testu mastocite (primarne mastocite ali celično linijo LAD2) inkubiramo z bolnikovo plazmo, pri čemer se protitelesa IgE vežejo na visokoafinitetni receptor FcεRI na površini mastocitov. V drugem koraku senzibilizirane mastocite inkubiramo z alergenom *in vitro*. Analiza aktivacije mastocitov poteka s pretočno citometrijo preko merjenja izražanja aktivacijskega označevalca CD63.

### Razvoj MAT

Pred kratkim smo raziskovalci Klinike Golnik sodelovali pri razvoju novega *in vitro* celičnega testa aktivacije mastocitov (MAT), kar smo objavili v letu 2018 (17). MAT sestavljajo tri ključne komponente, potrebne za efektorsko fazo IgE-posredovane alergijske reakcije: alergen, IgE in mastociti. Pri MAT primarne mastocite, pridobljene iz periferne krvi in razvite iz prekursorskih krvnih celic CD34+CD117+ (17), ali mastocite celične linije LAD2 (18) pasivno senzibiliziramo s plazmo ali bolnikovim serumom ter jih *in-vitro* inkubiramo z alergenom. Aktivacijo

mastocitov nato določimo s pretočno citometrijo in analizo izražanja aktivacijskega označevalca CD63 (Slika 2). V naši raziskavi je MAT pokazal dobri specifičnost in občutljivost za diagnosticiranje alergije za arašid in strup ose (17).

Primarne mastocite pridobimo iz periferne polne krvi z usmerjeno linijsko diferenciacijo, a je postopek zahteven in dolgotrajen. Iz sveže odvzete periferne krvi najprej osamimo periferne mononuklearne celice (PMNC). Predniške mastocitne hematopoetske celice osamimo iz PMNC s pozitivno imunomagnetno selekcijo (CD34+ in CD117+). Celice nato gojimo v gojišču, ki 8–10 tednov podpira mastocitno diferenciacijo. Gojišče vsebuje rastna dejavnika SCF in IL-6. Po končani kultivaciji uspešnost diferenciacije ovrednotimo z analizo mediatorjev in izražanjem površinskih označevalcev, med katerimi najpogosteje uporabljamo določanje aktivnosti  $\beta$ -heksozaminidaze v celicah in detekcijo površinskega izražanja Fc $\epsilon$ RI, FcYRI-III in CD117 (17). Velika omejitev pri uporabi primarnih mastocitov zdravih darovalcev so razlike med posameznimi darovalci, ki lahko vplivajo na variabilnost testa, zato združujemo celične kulture različnih darovalcev.

Vzdrževanje celičnih linij je bolj stabilen postopek kot pridobivanje mastocitov iz krvi več darovalcev. Leta 2003 so prvič opredelili novo celično linijo in jo poimenovali LAD (*angl.* laboratory of allergic diseases), pridobljena pa je bila iz kostnega mozga bolnika z mastocitozo. Po več mesecih so opredelili celice iz dveh vzorcev ter jih poimenovali LAD1 in LAD2 (19). Za LAD2 distribucijo in vzdrževanje primarne celične linije, še danes skrbi National Institute of Health (NIH) v ZDA. V ustreznih pogojih se celice LAD2 delijo na dva tedna. Morfološko so primerljive s človeškimi mastociti, saj vsebujejo značilne granule, so mononuklearne in se značilno obarvajo z bazičnimi barvili. Na površini izražajo receptor Fc $\epsilon$ RI. Glavna pomanjkljivost celic LAD2 v primerjavi s primarnimi mastociti je njihova nižja občutljivost za aktivacijo preko receptora Fc $\epsilon$ RI (17).

### Primerjava MAT in BAT

Glavna prednost testa MAT pred testom BAT je, da za izvedbo MAT ne potrebujemo sveže krvi, ampak samo bolnikov serum oz. plazmo, kar omogoča izvedbo testa iz shranjenih in zamrznjenih vzorcev. Glavne pomanjkljivosti MAT pa so nižja občutljivost testa kot pri testu BAT, nižje vrednosti celične aktivacije povezani z nižjimi nivoji specifičnih IgE v serumu/plazmi (<1 kU/l), in kompleksni postopki, povezani s celično kultivacijo in manipulacijo (17,18). MAT bo v prihodnosti pomemben predvsem pri ugotavljanju alergogene aktivnosti protiteles IgE bolnikov z neodzivnimi bazofilci, tj. bazofilci, ki se ne odzovejo na stimulacijo z anti-IgE/anti-Fc $\epsilon$ RI.

Imunološko gledano je celični odziv pri MAT odvisen zgolj od alergogene aktivnosti specifičnih protiteles IgE, uporabljenih za senzibilizacijo donorskih celic, ali celične linije in vitro. Slednje je lahko prednost, lahko pa slabost, saj na rezultat MAT v primerjavi z BAT ne vplivajo za posameznega bolnika značilni drugi humoralni, transdukcijski ali celični dejavniki, kot so blokirajoča protitelesa IgG (20), razlike v IgE/Fc $\epsilon$ RI signalni poti oziroma intrinzična reaktivnost in občutljivost efektorskih celic (21).

## ZAKLJUČEK

S celičnim testom BAT ugotavljamo funkcionalnost IgE senzibilizacije in je poleg klinične anamneze, kožnega testiranja in določanja specifičnih protiteles IgE del diagnostičnega postopka pri bolnikih z alergijami za strupe žuželk, hrano in zdravila, zlasti pri bolnikih s težkimi reakcijami. Razvili so že nov celični test MAT, ki ga bomo rutinsko verjetno začeli uporabljati v naslednjih letih.

---

## LITERATURA

1. Korošec P, Jakob T, Harb H, Heddle R, Karabus S, de Lima Zollner R, et al. Worldwide perspectives on venom allergy. *World Allergy Organ J* 2019;12: 100067.
2. Korošec P, Eržen R, Šilar M, Bajrović N, Kopač P, Košnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1730–7.
3. Korošec P, Šilar M, Eržen R, Čelesnik N, Bajrović N, Zidarn M, et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:363–8.
4. Korošec P, Turner PJ, Šilar M, Kopač P, Košnik M, Gibbs BF, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:750–758.e15.
5. Korošec P, Gibbs BF, Rijavec M, Custovic A, Turner PJ. Important and specific role for basophils in acute allergic reactions. *Clin Exp Allergy* 2018;48:502–12.
6. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70:1393–405.
7. Koren A, Lunder M, Molek P, Kopač P, Zahirović A, Gattinger P, et al. Fluorescent labeling of major honeybee allergens Api m 1 and Api m 2 with quantum dots and the development of a multiplex basophil activation test. *Allergy* 2020; 5:1753–6.
8. Košnik M, Šilar M, Bajrović N, Mušič E, Korošec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy* 2005;60:1401–6.



# PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO ŽELEZOVIH PRIPRAVKIH

## IRON HYPERSENSITIVITY

MITJA KOŠNIK<sup>1,2</sup>, SUZANA CUZNAR<sup>3</sup>, RENATO ERŽEN<sup>1,2</sup>,  
MIHAELA ZIDARN<sup>1,2</sup>, NISSERA BAJROVIĆ<sup>1</sup>, PETER  
KOPAČ<sup>1,2</sup>, NIKA LALEK<sup>1-3</sup>

## IZVLEČEK

V Sloveniji trenutno uporabljamo peroralni železov (II) sulfat ter kompleks železovega oksida (III) in polimaltoze (tablete) oziroma proteinsukcinata (sirup). Proteinsukcinat vsebuje kazein in lahko izzove alergijsko reakcijo pri osebah, alergičnih za mlečne beljakovine. Intravensko železo (saharoza (Venofer) in karboksimaltoza (Iroprem)) imata sredico iz nanodelcev železovega oksida, ki jo obdaja ogljikohidratna ovojnica. Preobčutljivostne reakcije po intravenskih pripravkih železa so redke (pogostost < 0,1 %, tveganje za anafilaksijo < 1 na 200.000 odmerkov). Zelo redki so opisi, da bi bolnik imel hkrati preobčutljivostno reakcijo po intravenskih in peroralnih pripravkih železa. Fishbanova reakcija je akutna neogrožajoča reakcija, za katero so značilni zardevanje obraza, bolečine v prsnih mišicah ali tiščanje v prsih in artralgijske. Razlog naj bi bila toksičnost železa. Takojšnja preobčutljivostna reakcija po intravenskem železu navadno nastopi med infuzijo oziroma največ pol ure po zaključku. Značilni simptomi so kožni izpuščaji, redko anafilaksija. Zakasnele reakcije se pokažejo z izpuščajem, povišano telesno temperaturo, mialgijo, artralgijo ali glavobolom. Preobčutljivost za intravensko železo redko poteka preko mehanizma IgE, pogostejši mehanizem je aktivacija komplementa z železovimi nanodelci. Pri testiranju preobčutljivosti ne opravljamo kožnih testov, ampak se do preobčutljivosti opredelimo s provokacijskim testom. V primeru negativnega testa bolnik prejme terapevtski odmerek železa, zato je testiranje smiselno tedaj, ko bolnik potrebuje infuzijo železa. Pri bolnikih s preobčutljivostjo reakcijo je navadno dovolj, da infuzijo damo v počasni infuziji oziroma manjšem odmerku ali uporabimo drug pripravek. Pri bolnikih z anafilaksijo poskusimo z desenzibilizacijo.

Ključne besede: železo, preobčutljivost, anafilaksija, izpuščaj, provokacijski test, desenzibilizacija.

## ABSTRACT

*In Slovenia, oral iron (II) sulphate and a complex of iron oxide (III) and polymaltose (tablets) or protein succinate (syrup) are currently used. Protein succinate contains casein and can cause allergy in people allergic to milk protein. Intravenous iron (sucrose (Venofer) and carboxymaltose (Iroprem)) has a core of iron oxide nanoparticles and a carbohydrate envelope. Hypersen-*

sitivity to intravenous iron preparations are rare (frequency <0.1%, risk of anaphylaxis <1 per 200,000 doses). It is very rare to have a simultaneous hypersensitivity to intravenous and oral iron. Fishbane reaction is an acute non-threatening reaction characterized by flushing of the face, chest muscle pain or chest tightness and arthralgia. The mechanism is thought to be iron toxicity. Immediate hypersensitivity reaction after i.v. iron usually occurs during the infusion or no more than half an hour after the end. Typical symptoms are skin rash, rarely anaphylaxis. Delayed reactions are manifested by rash, fever, myalgia, arthralgia, or headache. Hypersensitivity to intravenous iron rarely occurs via the IgE mechanism, the more common mechanism being complement activation by iron nanoparticles. We do not do skin tests but perform a provocation test. In the case of a negative provocation test, the patient receives a therapeutic dose of iron, so it makes sense to perform the test when the patient needs an iron infusion. In patients with hypersensitivity, it is usually sufficient to administer the next dose as a slow infusion or lower the dose or to use another preparation. Desensitization can be used in patients with anaphylaxis.

Keywords: iron, hypersensitivity, anaphylaxis, rash, provocation test, desensitisation.

## PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO ZDRAVILIH

Neredko se med zdravljenjem z zdravili pojavijo zapleti. Če bolnik navaja zaplet, ki spominja na preobčutljivost, na primer kožne izpuščaje, dušenje ali omotičnost, se moramo opredeliti in morda bolnika napotiti na testiranje preobčutljivosti. Pri testiranju sta ključni diagnostični orodji anamneza in provokacijski test. Kožni testi in laboratorijski testi imajo pri večini zdravil zelo majhno diagnostično vrednost.

### Kdaj testirati

Testiranje lahko opravimo tako, da poskusimo potrditi, ali je bolnik res preobčutljiv za določeno zdravilo. Ta pristop uporabimo, ko je glede na anamnezo verjetnost preobčutljivosti majhna, reakcija pa ni bila huda in je zdravilo zdravilo za bolnika pomembno. Tipični primeri so izpuščaji ob prejemanju penicilina, paracetamola, rentgenskih kontrastnih sredstev ali železovih pripravkov.

Pogosto suma alergije ne potrjujemo, ampak želimo s testiranjem ugotoviti, ali bolnik prenaša podobna zdravila, ki jih uporabljamo za enake indikacije kot osumljeno zdravilo. Ta pristop uporabimo, če je verjetnost preobčutljivosti velika, reakcija huda in če obstajajo podobna enakovredna zdravila. Tipičen primer je anamneza anafilaksije po analgetiku, kot je metamizol (Analgin®). Provokacijski test z aspirinom naredimo, da opredelimo, ali bolnik prenaša aspirin in nesteroidne antirevmatike.

Včasih se moramo do preobčutljivosti opredeliti, čeprav je verjetnost zanjo velika. Tako se odločimo, ko je osumljeno zdravilo za bolnika življenjskega pomena. Tipični primeri so anamneza preobčutljivosti za penicilin pri bolniku s sifilisom, reakcije ob prejemanju citostatikov ali bioloških zdravil, anamneza neprenašanja aspirina pri bolniku z ishemično boleznijo srca, anamneza težkega zapleta ob prejemanju pripravka železa. Če s kožnimi, laboratorijskimi ali provokacijskimi testi potrdimo preobčutljivost, bolnika v nadaljevanju poskusimo desenzibilizirati.

Pogosto ob sumu na preobčutljivost preiskovanja ne izpeljemo in se zadovoljimo zgolj z zelo

verjetno diagnozo preobčutljivost. Bolnik, ki navaja burne kožne simptome ob prejemanju trimetoprim-sulfometoksazola ali kinolonov, je zelo verjetno res preobčutljiv, kar so pokazale izkušnje s provokacijskimi testi pri bolnikih s takšno anamnezo. Kožni testi s tema dvema vrstama protimikrobnih zdravil so navadno lažno pozitivni. To pomeni, da pri kožnem testiranju izzovemo urtikio pri vseh zdravih preiskovancih. Provokacijski test bo precej verjetno pozitiven in bolnik bo imel nekaj dni neprijetne težave. Hkrati za indikacije, pri katerih uporabljamo omenjeni zdravili, obstaja precej drugih terapevtskih možnosti. Bolnika opredelimo kot verjetno preobčutljivega in svetujemo uporabo drugih primerljivih zdravil. Pri absolutni indikaciji za omenjeni zdravili, le te uvedemo hospitalno v postopku desenzibilizacije.

## PREOBČUTLJIVOST ZA PRIPRAVKE ŽELEZA

Pomanjkanje zalog železa v telesu je eno od pogostejših stanj v medicini, zato je predpisovanje peroralnih ali parenteralnih pripravkov železa precej pogosto. Precej bolnikov pri jemanju železovih pripravkov navaja neugodne učinke, kot so slabost in bolečina v trebuhu ali požiralniku. Če zaradi slabe absorpcije, velike potrebe po železu ali neželenih so pojavov učinkov peroralno zdravljenje ni mogoče, železo dajemo intravensko (1).

V Sloveniji trenutno uporabljamo peroralni železov (II) sulfat ter kompleks železovega oksida (III) in polimaltoze (tablete) oziroma proteinsukcinata (sirup), za intravensko dajanje pa železovo saharozo (Venofer®) in železovo karboksimaltozo (Iroprem®). Intravensko železo sestavlja sredica iz nanodelcev železovega oksida, ki jo obdaja ogljikohidratna skorja.

Za peroralno železo so v literaturi le redki opisi sistemskih preobčutljivostnih reakcij. Pri nekaterih bolnikih so ugotovili pozitivne kožne teste, pri večini pa ne (2,3). Železov proteinsukcinat vsebuje kazein in lahko izzove alergijsko reakcijo pri osebah, alergičnih za mlečne beljakovine (4).

Preobčutljivostne reakcije po intravenskih pripravkih železa so redke (pogostost < 0,1 %, tveganje anafilaksije < 1 na 200.000 odmerkov), a lahko življenjsko nevarne (5,6). Zelo redki so opisi hkratne preobčutljivostne reakcije po intravenskih in peroralnih pripravkih železa (7).

### Klinična slika

Fishbanova reakcija je akutna, za bolnika neogrožajoča reakcija, za katero so značilni zardevanje obraza, bolečine v prsni mišici ali tiščanje v prsih in artralgijske. Krvni tlak je normalen (8). Razlog naj bi bila toksičnost železa, zato je v intravenskih pripravkih železo obdano s polisaharidnim ovojem, da se sprošča počasneje. Fishbanova reakcija mine, ko ustavimo infuzijo, in se ob ponovni infuziji železovega pripravka navadno ne vrne.

Takojšnja preobčutljivostna reakcija po intravenskem železu navadno nastopi že med infuzijo zdravila oziroma največ pol ure po njenem zaključku. Značilni simptomi so srbenje, eritem, lahko tudi urtikarija in angioedem, vrtoglavica, omotica, lahko občutek težjega dihanja, slabost z bruhanjem in krči v trebuhu. Pri anafilaksiji se lahko pojavi stridor in hripavost zaradi otekanja grla in nezavest.

Zakasnele reakcije se pokažejo z izpuščajem, povišano telesno temperaturo, mialgijo, artralgijo ali glavobolom. Anafilaksija, ki začne več kot 30 minut po koncu infuzije železa, je izjemno redka.

Preobčutljivost za intravensko železo poteka preko več mehanizmov (8). Z IgE posredovane reakcije so redkejše, a so lahko zelo težke (anafilaksija). Pogostejše so bile pri pripravkih

železovega dekstrana, a danes teh zdravil več ne uporabljamo.

Pogostejši mehanizem preobčutljivosti je aktivacija komplementa (*angl.* complement activation-related pseudoallergy, CARPA). Komplement aktivirajo železovi nanodelci, pripomorejo pa tudi ponavljajoče se ogljikohidratne molekule ovojnice. Aktivirani tretja in peta komponenta komplementa preko receptorjev za C3a in C5a aktivirata mastocite. Te reakcije so navadno blažje in odvisne od hitrosti infuzije. Od hitrosti infuzije je namreč odvisno, koliko molekul komplementa se bo aktiviralo.

S kožnimi testi alergije lahko diagnosticiramo samo preobčutljivost, ki jo posredujejo protitelesa IgE. Pri reakcijah, ki jih posreduje neposredna aktivacija komplementa, so kožni testi negativni.

### **Zdravljenje preobčutljivostne reakcije**

Ko ima bolnik anafilaksijo, ustavimo infuzijo in vbrizgamo adrenalin 0,5 mg intramuskularno (1,9). Bolnika monitoriramo, dokler se težave ne umirijo. Če ima bolnik neanafilaktično reakcijo (urtikarija, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, draženje na mestu infuzije), infuzijo ustavimo. Ocenimo, ali gre za anafilaksijo. Če ima bolnik urtikarijo, mu damo 2–4 tablete nesesativnega antihistaminika. Opozarjajo, da zdravljenje z intravenskim sedativnim antihistaminikom neredko lahko poslabša klinično sliko blage reakcije (5). Zaradi pričakovanih neželenih sopojavov sedativnega antihistaminika bolnik postane omotičen, lahko hipotenziven. Posledično lahko, z zdravljenjem po nepotrebnem nadaljujemo, misleč, da gre za anafilaksijo. Bolnika opazujemo, dokler se težave ne umirijo.

### **Testiranje preobčutljivosti za intravensko železo**

V anamnezi iščemo podatke o verjetnosti preobčutljivosti, resnosti reakcije in verjetnem mehanizmu. Kožnih testov alergije navadno ne delamo, z izjemo anafilaksije, saj je mehanizem preobčutljivosti navadno ne-IgE, pri čemer kožni test z železom na mestu testa lahko pusti pigmentacijo. Do preobčutljivosti se opredelimo s provokacijskim testom, kar pomeni, da v primeru negativnega testa bolnik prejme terapevtski odmerek pripravka železa (1). Zato je smiselno, da testiranje opravimo takrat, ko bolnik potrebuje dejansko infuzijo železa.

### **Kako nadaljevati zdravljenje z železom pri bolnikih, ki so že imeli reakcijo**

Ti bolniki so nagnjeni k ponovnim reakcijam (1). K težavam lahko prispeva tudi zaskrbljenost ob ponovni infuziji zdravila. Razmisliti moramo, ali bi zdravljenje lahko nadaljevali s peroralnim železom. Če nadaljujemo s parenteralnim obliko železa, verjetnost reakcije zmanjšamo s počasnejšo infuzijo, manjšim odmerkom, izbiramo drugega, podobnega pripravka ter s premedikacijo z glukokortikoidom, peroralnim antihistaminikom in paracetamolom. Pri bolnikih z anafilaksijo navadno intravenskega železa ne dajemo več, če je nujno, pa uporabimo desenzibilizacijske protokole.

### **Desenzibilizacija**

Tako pri peroralnih kot pri intravenskih pripravkih opisujejo uspešne poskuse desenzibilizacije (10,11). Takšne protokole uporabljamo pri anamnezi anafilaksije. Za peroralno desenzibilizacijo opisujejo štiridnevni protokol, pri katerem bolnik vsak dan dobi 4 stopnjujoče se odmerke v 30-minutnih razmikih, nato pa nadaljuje s terapevtskimi odmerki. Intravenski protokoli trajajo približno 5 ur ter se začnejo z odmerkom ena desettisočinka terapevtskega odmerka in se zaključijo s polnim odmerkom. Za vsako aplikacijo moramo desenzibilizacijski protokol ponoviti.



## NAŠE IZKUŠNJE

V treh letih smo na Kliniki Golnik testirali 23 bolnikov (21 žensk) z anamnezo neželenih so-pojavov po železovih pripravkih. Nihče med njimi ni imel anamneze anafilaksije. Pri 10 bolnikih smo provokacijsko testiranje izvedli z železovo karboksimaltozo (tj. zdravilom, ki je povzročilo zaplet). Test je bil pozitiven pri štirih bolnicah. Ena bolnica je kasneje prenašala Venofer®, pri treh pa smo zdravljenje nadaljevali s peroralnim pripravkom železa. Bolnikom z negativnimi provokacijskimi testi smo svetovali, naj pri vseh prihodnjih dajanjih intravenskih oblik železa uporabijo večji volumen redčenja in počasnejšo hitrost infuzije. Provokacijski testi z železovo saharozo (Venofer®) v odmerku 100 mg so bili negativni.

## ZAKLJUČEK

Intravenski pripravki železa lahko povzročijo preobčutljivostno sistemsko reakcijo, zato jih moramo dajati v prostorih, kjer je na voljo ustrezna oprema za zdravljenje anafilaksije. Vključno z opremo za oživiljanje in usposobljenim osebjem. Bolnike moramo opazovati med samo infuzijo in še pol ure po zaključku le te. Dejavnik tveganja za preobčutljivostno reakcijo je anamneza prehodne reakcije po intravenskem dajanju železa.

Pri bolnikih z anamnezo preobčutljivostne reakcije po intravenskem dajanju železa naslednji odmerek vbrizgamo v počasni infuziji, odmerek zmanjšamo ali uporabimo drug pripravek železa za intravensko dajanje in/ali premedikacijo s tabletami antihistaminika in/ali paracetamolom. Nekaj načinov, kako sestaviti počasno infuzijo železovega pripravka: 100 mg železa v 30-minutni infuziji ali 500 mg železa v 500 ml, pri čemer infuzija prvih 15 minut teče s hitrostjo 10 ml/min, nato pa vsakih 15 minut hitrost infundiranja podvojimo.

Bolniki z anafilaksijo po intravenskem železu naj ne dobivajo več infuzije železovih pripravkov, če je nujna, pa poskusimo z desenzibilizacijo.

Bolnike z anamnezo preobčutljivosti za železove pripravke napotimo v alergološko ustanovo, kjer se ukvarjajo s preobčutljivostjo za zdravila. Na napotnico moramo napisati, ali bolnik trenutno in v prihodnje potrebuje zdravljenje z intravenskim železom. Če ga, je indicirana obravnava s stopnjo nujnosti zelo hitro, bolnik pa bo v okviru provokacijskega testiranja tudi prejel terapevtski odmerek zdravila. Če bolnik trenutno zdravila ne potrebuje, testiranje odložimo do takrat, ko bo zdravilo potreboval.

## POMNI

- Preobčutljivost za intravenske pripravke železa je navadno posledica aktivacije komplementa. Zato so testi alergije pri teh bolnikih lažno negativni.
- Do preobčutljivosti se opredelimo s provokacijskim testom, kar pomeni, da bolnik prejme terapevtski odmerek železa. Zato je testiranje smiselno opraviti takrat, ko bolnik potrebuje infuzijo železa.
- Večina preobčutljivih bolnikov prenese intravensko zdravljenje z železom, če ga prejmejo v počasni infuziji.

---

## LITERATURA

1. Lim W, Afif W, Knowles S, Lim G, Lin Y, Mothersill C, Nistor I, Rehman F, Song C, Xenodemetropoulos T. Canadian expert consensus: management of hypersensitivity reactions to intravenous iron in adults. *Vox Sang* 2019;114:363–73.
2. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. A practical and successful desensitization protocol for immediate hypersensitivity reactions to iron salts. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165:100–3.
3. Di Girolamo A, Albanesi M, Loconte F, Di Bona D, Caiaffa MF, Macchia L. Desensitization in Iron Product Allergy. *Acta Haematol* 2020;17:1–4.
4. Larramendi C, Marco F, Garcia-Abujeta J, et al. Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:230–3.
5. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:707–23.
6. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, Szebeni J, Weiss G. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99:1671–6.
7. Di Girolamo A, Albanesi M, Loconte F, Di Bona D, Caiaffa MF, Macchia L. Desensitization in Iron Product Allergy. *Acta Haematol* 2020;17:1–4.
8. Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *Br J Pharmacol*. 2015;172:5025–36.
9. Košnik M, Zidarn M, Glavnik V, et al. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik;2015. p.1-32. Dosegljivo 20.09.2020 na URL <http://www.szum.si/media/uploads/files/ANAFILAKSIJA%20BROSURA.pdf>.
10. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. A practical and successful desensitization protocol for immediate hypersensitivity reactions to iron salts. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165:100–3.
11. Chapman E, Leal D, Alvarez L, Duarte M, García E. Two case reports of desensitization in patients with hypersensitivity to iron. *World Allergy Organ J* 2017;10:38.



**5 /**

**ENDOKRINOLOGIJA IN  
BOLEZNI PRESNOVE**



# ALI TUDI ODRASLI POTREBUJEMO RASTNI HORMON?

DO ADULTS ALSO NEED GROWTH HORMONE?

MOJCA JENSTERLE SEVER

## IZVLEČEK

Rastni hormon tudi po zaključeni rasti vpliva na večino telesnih organov in tkiv. Pomanjkanje rastnega hormona pri odraslih je kot klinična entiteta opredeljeno od leta 1992. Odrasli s pomanjkanjem rastnega hormona lahko občutijo utrujenost in pomanjkanje energije pri opravljanju telesne dejavnosti ter so nagnjeni k depresivnemu razpoloženju in socialni osamitvi. Opažajo lahko povečano kopičenje maščevja, predvsem okrog trebuha, in izgubo mišične mase. Zmanjša se lahko mineralna gostota kosti, razvije se inzulinska rezistenca, poviša se raven holesterola LDL v krvi, pospešeno poteka aterogeneza. Najpogostejši vzrok pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih so pridobljene okvare hipofize. Diagnoza pomanjkanje rastnega hormona temelji na ravni rastnega hormona v krvi, ki je po stimulacijskem testu manjša od pričakovane. Za diagnosticiranje pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih najpogosteje uporabljamo inzulinski tolerančni test. Potrjeno pomanjkanje rastnega hormona zdravimo z nadomeščanjem s sintetičnim rastnim hormonom. Pri številnih odraslih je pomanjkanje rastnega hormona vseživljenjsko stanje, ki zahteva dolgotrajno zdravljenje. Pomembno je, da bolnike s stanjem dobro seznanimo in da si ustvarijo stvarna pričakovanja o dobrotah, individualno različni odzivnosti in potencialnih neželenih učinkih zdravljenja.

Ključne besede: rastni hormon, inzulinu podoben rastni dejavnik, hipofiza, pomanjkanje rastnega hormona, inzulinski tolerančni test.

---

## ABSTRACT

*Growth hormone affects most body organs and tissues even after growth is complete. Growth hormone deficiency in adults has been defined as a clinical entity since 1992. Adults with growth hormone deficiency may experience fatigue, lack of energy when performing physical activity and are prone to depressed mood and social isolation. They may notice an increase in body fat, in particular visceral, and a loss of muscle mass. Bone mineral density may decrease, insulin resistance frequently develop, LDL cholesterol levels may increase, and atherogenesis may be accelerated. The most common cause of growth hormone deficiency in adults is acquired pituitary damage. The diagnosis of growth hormone deficiency is based on the level of growth hormone in the blood, which is lower than expected for the*

appropriate after the stimulation test. To diagnose growth hormone deficiency in adults, we most frequently preform the insulin tolerance test. Confirmed growth hormone deficiency is treated by replacing the synthetic growth hormone. For many adults, growth hormone deficiency means a lifelong condition and a long-term treatment. It is important that patients are well informed about this condition and about the expected benefits, individually different responses and potential side effects of the treatment.

Keywords: growth hormone, insulin like growth factor, pituitary, adult onset growth hormone deficiency.

## UVOD

Hipofiza, ki jo imenujemo tudi možganski privesek, je majhna, 6–13 mm velika žleza. Leži v kostni vdolbini, ki jo tvori streha sfenoidnega sinusa na lobanjskem dnu. Sestavljena je iz dveh delov, sprednjega (anteriornega) režnja in zadnjega (posteriornega) režnja. Sprednji reženj hipofize proizvaja šest hormonov. Štirje hormoni nadzorujejo in uravnavajo delovanje treh podrejenih žlez v telesu (Tabela 1), dva hormona, prolaktin in rastni hormon, pa nimata podrejene žleze, ampak delujeta na številna tkiva in organe (1).

Prisotnost rastnega hormona je v hipofizi prvič opisal Harvey Cushing leta 1912. Gre za polipeptidni hormon, ki nastaja v somatotropnih celicah sprednjega režnja hipofize, ki so zelo sorodne mamotropnim celicam, v katerih nastaja prolaktin, saj so se razvile iz enotne PIT 1 matične celične linije (2).

Na izločanje rastnega hormona vplivata hormona hipofizi nadrejenega hipotalamusa, t. i. somatoliberin (GHRH), ki izločanje rastnega hormona spodbuja, in somatostatin (SST), ki njegovo izločanje zavira. Ravni rastnega hormona preko dneva nihajo; na njegove koncentracije vplivajo tudi dejavniki, kot sta stres in raven krvnega sladkorja (1).

**Tabela 1.** Osnovna vloga hormonov hipofize, ki vplivajo na podrejene žleze.

| Hormon                                                          | Delovanje                                                                                                                                                                                                   | Najpomembnejši simptomi pri pomanjkanju hormona                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| adrenokortikotropni hormon (ACTH), adrenokortikotropin          | povzroči, da nadledvični žlezi sproščata kortizol                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• izguba teka</li> <li>• hujšanje</li> <li>• utrujenost</li> </ul>                                                                                                                                  |
| ščitnico spodbujajoči hormon (TSH), tiotropin                   | povzroči, da ščitnica izloča ščitnični hormon                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• povečanje telesne teže</li> <li>• utrujenost</li> <li>• izpadanje las</li> <li>• suha koža</li> <li>• zaprtje</li> </ul>                                                                          |
| luteinizirajoči hormon (LH), folikle stimulirajoči hormon (FSH) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pri ženskah hormona povzročita sproščanje estrogenov in progesterona</li> <li>• pri moških hormona vplivata na tvorbo testosterona in nastajanje sperme</li> </ul> | ženske <ul style="list-style-type: none"> <li>• motnje menstruacije</li> <li>• zmanjšana plodnost</li> </ul> moški <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrujenost</li> <li>• zmanjšan libido</li> <li>• zmanjšana plodnost</li> </ul> |

Opomba: \*Prolaktin in rastni hormon sta hormona adenohipofize, ki nimata podrejene žleze, zato nista vključena v tabelo.

Okvara hipofize lahko povzroči zmanjšanje izločanja ali pomanjkanje hormonov, ki jih proizvaja, vključno z ravnim hormonom.

## ALI ODRASLI POTREBUJEMO RASTNI HORMON?

Rastni hormon deluje na dva načina:

- direktno, tj. z neposredno vezavo hormona na receptor na tarčni celici;
- posredno s spodbujanjem nastanka inzulina podobnega rastnega dejavnika 1 (IGF-1) v jetrih in ledvicah (v zelo majhnih količinah tudi v drugih organih), ki posreduje učinke rastnega hormona na skoraj vsa tkiva v telesu.

Rastni hormon je ključnega pomena za normalno rast in razvoj otrok. Pomanjkanje rastnega hormona pri otroku povzroči zaostajanje v rasti in slabši razvoj mišičnega sistema. Rast se sicer ne ustavi povsem, ampak se upočasni, zato otrok zraste le približno 1 cm na leto (1).

Hipofiza nadaljuje z izločanjem rastnega hormona, sicer v manjših količinah, tudi v odraslosti, ko se rast že zaključí. Na določen način vpliva na večino telesnih organov in tkiv. V zadnjih 30 letih je vedno več spoznanj, da pomanjkanje rastnega hormona pri odraslih povzroči klinično zaznavne znake in simptome (3). Prvi opis izboljšanja splošnega zdravja odraslega bolnika s hipopituitarizmom po dajanju rastnega hormona so zabeležili leta 1962, kot klinično diagnozo pa so pomanjkanje rastnega hormona pri odraslem priznali šele leta 1992 (4,5).

## KAKO PRIDE DO POMANJKANJA RASTNEGA HORMONA PRI ODRASLIH?

Vzrokov pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih je več. Pomanjkanje rastnega hormona pri odraslih lahko v splošnem razdelimo v tri skupine:

- prirojeno pomanjkanje rastnega hormona že od otroštva;
- pomanjkanje rastnega hormona kot posledica pridobljene okvare hipofize v otroštvu ali v odraslosti;
- idiopatsko pomanjkanje rastnega hormona (tj. vzrok ni znan), ki je pri odraslih zelo redko.

Najpogostejši vzroki okvare hipofize so benigni tumorji hipofize, t. i. adenomi, njihovo zdravljenje (npr. kirurški poseg, obsevanje), infiltrativne bolezni, ki prizadanejo hipofizo (npr. granulomatoze), kopičenje železa, žilni vzroki, avtoimunski procesi, poškodbe glave pri nesrečah in okužbe osrednjega živčevja (6). Skupno pojavnost prirojenega in pridobljenega pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih ocenjujejo na 2–3/10.000 (3).

## SIMPTOMI IN ZNAKI POMANJKANJA RASTNEGA HORMONA PRI ODRASLIH

Možnih simptomov pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih je veliko, kar kaže, da rastni hormon vpliva na večino telesnih organov in tkiv (3,7,8). Odrasli s pomanjkanjem rastnega hormona lahko občutijo utrujenost in pomanjkanje energije pri opravljanju telesne dejavnosti ter so nagnjeni k depresivnemu razpoloženju in socialni osamitvi. Opažajo lahko tudi povečanje telesnega maščevja (predvsem okrog trebuha) in izgubo mišične mase. Pojavljajo se tudi simptomi, ki jih prizadeta oseba pogosto ne opazi, na primer zmanjšanje mineralne gostote kosti, ki poveča tveganje zlomov, razvoj inzulinske rezistence, povišana raven holesterola LDL v krvi in pospešena aterogeneza (Tabela 2).

Pomanjkanju rastnega hormona pripisujejo tudi višjo umrljivost, zlasti pri bolnikih s hipopituitarizmom, ki je posledica hipofiznih tumorjev (3).

**Tabela 2.** Simptomi in znaki pomanjkanja ravnega hormona pri odraslih.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Srčno-žilni zapleti</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pospešena aterogeneza</li> <li>• manjša masa srčne mišice</li> <li>• okvarjena srčna funkcija</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Presnovni zapleti</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inzulinska rezistenca</li> <li>• zvišane ravni holesterola LDL v krvi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Kakovost življenja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• depresivno razpoloženje</li> <li>• povečana anksioznost</li> <li>• pomanjkanje energije</li> <li>• odsotnost motivacije</li> <li>• socialna osamitev</li> <li>• pomanjkanje vitalnosti in pozitivne naravnosti</li> <li>• zmanjšanje kognitivnih sposobnosti</li> <li>• poslabšanje spomina</li> <li>• splošno slabše počutje</li> </ul> |
| <b>Telesna sestava</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• več maščobnega tkiva, predvsem visceralnega</li> <li>• manj mišične mase</li> <li>• manjša mineralna gostota kosti (povečano tveganje za zlome)</li> </ul>                                                                                                                                                                                  |
| <b>Telesna zmogljivost</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmanjšana mišična moč</li> <li>• zmanjšana aerobna zmogljivost</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |

Pomanjkanje ravnega hormona se pogosto pojavi hkrati s pomanjkanjem enega ali več drugih hormonov, ki jih tvorita sprednji in zadnji režanj hipofize. To stanje imenujemo kombinirano pomanjkanje hipofiznih hormonov ali hipopituitarizem. Znaki in simptomi so tedaj povezani še z pomanjkanjem drugih hormonov hipofize. Pomanjkanje ostalih hormonov se lahko pojavi tudi kasneje kot pomanjkanje ravnega hormona, zato je potreben dolgotrajno spremljanje (9).

## PREPOZNAVANJE POMANJKANJA RASTNEGA HORMONA PRI ODRASLIH

Diagnoza pomanjkanje ravnega hormona temelji na povišanju ravni ravnega hormona v krvi, ki je po stimulacijskem testu manjša od pričakovanega. Stimulacijski test je potreben, ker raven ravnega hormona v krvi čez dan naravno niha (3). Obstajajo različni stimulacijski testi (10). Najpogostejše uporabljana testa sta inzulinski tolerančni test (ITT) in GHRH-argininski test.

### Inzulinski tolerančni test

To je pri nas najpogostejše uporabljan test za potrditev pomanjkanja ravnega hormona pri odraslih. Bolniku v veno vbrizgamo 0,1–0,15 enote/kg telesne teže kratkodelujočega inzulina, kar povzroči znižanje ravni glukoze v krvi, znižanje ravni krvnega sladkorja (ciljna vrednost je hipoglikemija < 2,2 mmol/l) pa spodbudi sproščanje ravnega hormona. Za določanje ravni ravnega hormona bolniku nato v dveh urah po vbrizganju inzulina v rednih časovnih presledkih jemljemo vzorce krvi. Inzulinski tolerančni test moramo izvajati pod skrbnim zdravniškim nadzorom, bolnika pa opazovati še dve uri po zaužitju hrane ob zaključku testa. Za nekatere osebe ta test ni primeren (npr. za starejše bolnike in bolnike z zgodovino srčnih bolezni ali epileptičnih napadov ter za bolnike z nezdravljeno hipotirozo in z bazalno koncentracijo kortizola < 140 nmol/l). Možni neželeni učinki inzulinskega testa so epileptični napadi in izguba zavesti.



Hudo pomanjkanje rastnega hormona, ki zahteva nadomeščanje, imajo osebe, pri katerih rastni hormon med inzulinskim tolerančnim testom ne poraste nad 3 µg/l (1,10).

Pri diagnosticiranju pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih je trenutno v fazi proučevanja varnostnega profila in umerjanja za izvedbo bolj enostaven test z macimorelinom, agonistom receptorja za grelin (11).

### **GHRH-argininski test**

Ta test je podoben inzulinskemu tolerančnemu testu, le da zdravnik namesto inzulina bolniku vbrizga rastni hormon sproščujoči hormon (GHRH) in arginin. Med neželenimi učinki testa so občutek slabosti s siljenjem na bruhanje, glavobol in kratkotrajno znižanje krvnega tlaka. Test pogosto uporabljamo v pediatrični endokrinologiji (10).

## **PRI KATERIH OSEBAH MORAMO OPRAVITI TESTE ZA POMANJKANJE RASTNEGA HORMONA?**

### **Testiranje pri odraslih s sumom na pomanjkanje rastnega hormona**

Simptomi pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih so pogosto nespecifični in so lahko posledica številnih drugih vzrokov. Teste za preverjanje pomanjkanja rastnega hormona moramo opraviti pri tistih ljudeh, ki kažejo znake bolezni hipotalamusa ali hipofize, na primer pri osebah, ki so prestale operacijo ali prejele zdravljenje z obsevanjem tumorjev v tem predelu, pri osebah s poškodbo možganov (npr. pri nesreči) in pri osebah z znanim pomanjkanjem drugih hormonov, ki jih proizvaja hipofiza. Pri odraslih s pomanjkanjem treh ali več hipofiznih hormonov in ravni IGF-1, ki je nižja od normalnega razpona, obstaja zelo velika verjetnost (> 97 %), da imajo pomanjkanje rastnega hormona, zato stimulacijski testi (npr. inzulinski tolerančni test) pri njih niso potrebni (3,10).

### **Testiranje v obdobju prehoda iz adolescence v odraslost**

Ljudem s pomanjkanjem rastnega hormona, ki se je začelo že v otroštvu, nadaljevanje zdravljenja z rastnim hormonom koristi tudi v odraslosti. Nekatere oblike pomanjkanja rastnega hormona v otroštvu so trajne, nekatere pa izzvenijo. V času prehoda iz adolescence v odraslost se izločanje rastnega hormona normalizira pri 25–88 % bolnikov. Da gre za trajno pomanjkanje rastnega hormona, dokažemo s ponovnim testiranjem, ki naj bi ga opravili vsaj en mesec po prekinjenem zdravljenju z rastnim hormonom, načeloma pred 20. letom starosti (3,12).

Ponovno testiranje v tranzicijskem obdobju izjemoma ni potrebno pri stanjih, pri katerih smo potrdili genetske vzroke hipopituitarizma, hkratno pomanjkanje še dveh ostalih hipofiznih hormonov ali v primeru strukturnih sprememb hipofize z izjemo ektopično ležečega zadnjega režnja hipofize (3,10). Pri teh stanjih predpostavljamo, da gre za trajno pomanjkanje rastnega hormona, zato z zdravljenjem nadaljujemo.

## **ZDRAVLJENJE POMANJKANJA RASTNEGA HORMONA PRI ODRASLIH**

Po postavljeni diagnozi pomanjkanje rastnega hormona pri odraslih uvedemo zdravljenje s sintetičnim humanim rastnim hormonom, ki si ga bolniki dajejo podkožno v maščobno tkivo vsak večer pred spanjem (3,10). Pomembno je, da mesto vbrizganja menjavajo, s čimer zmanjšajo tveganje lokalnega krčenja maščobnega tkiva. Vse več je izkušenj z dolgotrajnim sintetičnim rastnim hormonom, ki ga vbrizgamo samo enkrat na teden. Rezultati

začetnih raziskav kažejo primerno učinkovitost, ugoden varnostni profil in primerljivost z enkrat dnevnimi odmerki (13).

### **Katere prednosti prinaša zdravljenje?**

Zdravljenje pomanjkanja ravnega hormona pri odraslih poveča mišično in kostno maso, zmanjša količino maščobnega tkiva in ugodno vpliva na vednost maščob v krvi ter izboljša srčno funkcijo, delovno sposobnost, razpoloženje, kognitivne funkcije in kakovost življenja (3,10). Vsi bolniki sicer ne bodo občutili vseh naštetih prednosti. Zaradi različne odzivnosti na nadomeščanje ravnega hormona potekajo farmakogenetske raziskave, s katerimi želimo oblikovati čim bolj osebni pristop pri zdravljenju (14).

### **Kateri so možni neželeni učinki?**

Večina bolnikov zdravljenje dobro prenaša. Po začetku zdravljenja se sicer lahko pojavijo simptomi, kot so zastajanje tekočine v tkivih, bolečine v mišicah, okorelost sklepov in parestezije, a po zaključenem zdravljenju in/ali zmanjšanju odmerka navadno izzvenijo.

V nekaterih primerih lahko začnejo v telesu nastajati protitelesa proti vbrizganemu ravnemu hormonu, a s tem povezanih simptomov zaenkrat niso opazili.

Občasno se pojavi sindrom karpalnega kanala. Po začetku zdravljenja z ravnim hormonom predvsem v prvem letu poročali o redkih primerih sladkorne bolezni, a skoraj izključno pri osebah s tveganjem sladkorne bolezni. Pri osebah z znano sladkorno boleznijo lahko pride do vpliva na uravnavanje krvnega sladkorja, zato moramo redno spremljati raven glukoze v krvi in po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. Učinki dolgotrajnega zdravljenja z ravnim hormonom na presnovo krvnega sladkorja so večinoma ugodni, predvsem zaradi ugodnega vpliva na telesno sestavo in posrednega izboljšanja občutljivosti perifernih tkiv za inzulin. Redek zaplet je povišan znotrajlobanjski tlak (benigna intrakranialna hipertenzija), ki zahteva ukinitve zdravljenja z ravnim hormonom (3,10).

Zdravljenju z ravnim hormonom se moramo zaradi njegovih mitogenih in antiapoptotičnih učinkov izogibati pri osebah z aktivnim malignim tumorjem. Pri osebah s pomanjkanjem ravnega hormona, ki so bili zaradi maligne bolezni zdravljeni v otroštvu, ni prepričljivih dokazov, da bi zdravljenje z ravnim hormonom vplivalo na pojav sekundarnih tumorjev, a pri tej populaciji priporočamo uporabo najnižjih učinkovitih odmerkov in skrbni nadzor (15). Ravnega hormona prav tako ne smejo prejemati kritično bolni bolniki z zapleti po operaciji na odprtem srcu, po kirurškem posegu v trebušni votlini, večkratnih nezgodnih poškodbah, akutni pljučni odpovedi ali podobnih stanjih (3).

### **Kolikšen je najprimernejši odmerek ravnega hormona?**

Odrasli potrebujejo bistveno manjši odmerek ravnega hormona kot otroci. Pri odmerjanju upoštevamo različne dejavnike, na primer spol (ženske potrebujejo običajno večje odmerke kot moški), hkratno zdravljenje s spolnimi hormoni in starost (telo z leti proizvaja manj ravnega hormona). Pri osebah, mlajših od 30 let, navadno uporabljamo odmerek 0,4–0,5 mg/dan, v starosti 30–60 let odmerek 0,2–0,3 mg/dan, pri starejših od 60 let pa 0,1–0,2 mg/dan (3). Običajno začnemo zdravljenje z nizkim odmerkom ravnega hormona.

V priporočilih za spremljanje odraslega bolnika med zdravljenjem s sintetičnim ravnim hormonom svetujejo (3,10):

- merjenje IGF-1 šest tednov po začetku zdravljenja ali po povišanju odmerka, medtem ko je pri stabilnem stanju potrebno merjenje IGF-1 sprva na 6 mesecev in nato na približno 12 mesecev;

- spremljanje telesne teže, indeksa telesne mase, krvnega tlaka, srčne frekvence in obsega pasu na 6–12 mesecev;
- ponovno testiranje hipofizno-ščitnične osi in hipofizno-nadledvične osi pri bolnikih z izhodiščno normalnim delovanjem hipofizno-nadledvične osi;
- oceno presnovnega profila z določanjem ravni krvnega sladkorja, HbA1c in lipidograma na 6–12 mesecev;
- merjenje kostne gostote na približno 18–24 mesecev;
- občasno magnetnoresonančno slikanje (MRI) hipofize za oceno morebitnega ostanka tumorja, če je vzrok povezan s tumorjem hipofize;
- oceno kakovosti življenja z ustreznimi vprašalniki.

Pri nadomeščanju hormona moramo vedno upoštevati možne interakcije med posameznimi hormoni, kar je posebej pomembno pri bolnikih s hipopituitarizmom.

Pred uvedbo nadomeščanja rastnega hormona in po uvedbi nadomestnega zdravljenja z rastnim hormonom (pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno normalno delovanje hipofizno-nadledvične osi) moramo testirati delovanje hipofizno-nadledvične osi. Pred testiranjem pomanjkanja rastnega hormona je pri bolnikih, ki imajo primarno ali sekundarno hipotirozo, potrebno uvesti nadomestno zdravljenje z levotiroksinom. Pri evtiričnih bolnikih s pomanjkanjem rastnega hormona, ki so že pričeli zdravljenje z rastnim hormonom, redno spremljamo funkcijo hipofizno-ščitnične osi. Bolniki, ki imajo hipotirozo, lahko ob zdravljenju z rastnim hormonom potrebujejo višje odmerke levotiroksina.

Ženske, ki prejemajo peroralne pripravke estrogena, potrebujejo višje odmerke rastnega hormona v primerjavi z evgonadnimi ženskami ali moškimi (odmerki so lahko višji za kar 50 %), kar pa ne velja za ženske, ki prejemajo transdermalno obliko estrogena (3).

### **Kako dolgo je potrebno zdravljenje?**

Če so učinki ugodni, ni razloga za prenehanje, zato lahko z nadzorovanim zdravljenjem nadaljujemo vse življenje. Če ugodnih učinkov po približno 12 mesecih ni, se lahko odločimo za prenehanje zdravljenja. Pri nekaterih odraslih s pomanjkanjem rastnega hormona lahko začne hipofiza ponovno normalno delovati in proizvajati rastni hormon; tedaj seveda zdravljenje ukinemo (3).

## **ZAKLJUČEK**

Rastni hormon tudi po zaključeni rasti vpliva na večino telesnih organov in tkiv. Njegovo pomanjkanje pri odraslih povzroča klinično zaznavne znake in simptome. Diagnoza pomanjkanja rastnega hormona temelji na ravni rastnega hormona v krvi, ki je po stimulacijskem testu manjša od pričakovane. Za diagnosticiranje pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih pri nas najpogosteje uporabljamo inzulinški tolerančni test. Dokazano pomanjkanje rastnega hormona zdravimo z nadomeščanjem sintetičnega rastnega hormona. Za številne odrasle je pomanjkanje rastnega hormona vseživljenjsko stanje in zahteva dolgotrajno zdravljenje. Pomembno je, da so bolniki dobro seznanjeni z najnovejšimi informacijami in imajo realna pričakovanja o dobrotah in potencialnih neželenih učinkih zdravljenja z rastnim hormonom.

---

## LITERATURA

1. Pfeifer M. Hipotalamus in hipofiza. In: Košnik M, Štajer D. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo; 2018. p. 714–41.
2. Mariniello K, Gerard Ruiz G, Mcgaugh EC, Nicholson JG, Gualtieri A, Gaston-Massuet C, et al. Stem cells, self-renewal, and lineage commitment in the endocrine system. *Front Endocrinol* 2019; 10:772.
3. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract* 2019;25:1191–232.
4. Shalet SM. Growth hormone therapy for adult growth hormone deficiency. *Int J Clin Pract* 1998;52:108–11.
5. Anon. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:379–81.
6. Brabant G, M. PE, Jonsson P, Polydorou D, Kreitschmann-Andermahr I. Etiology, baseline characteristics, and biochemical diagnosis of GH deficiency in the adult: are there regional variations? *Eur J Endocrinol* 2009;161:25–31.
7. Verhelst J, Mattsson AF, Camacho-Hubner C, Luger A, Abs R. The prevalence of the metabolic syndrome and associated cardiovascular complications in adult-onset GHD during GH replacement: a KIMS analysis. *Endocr Connect* 2018;7:653–62.
8. Abe SY, Dos Santos KS, Barbosa BFB, Biondo CMP, Takito D, Hayashi SK, et al. Metabolic syndrome and its components in adult hypopituitary patients 2020;23:409–16.
9. Otto AP, Franca MM, Correa FA. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary* 2015;18:561–7.

# HASHIMOTOV TIROIDITIS – ALI VEMO DANES VEČ KOT PRED 100 LETI?

*HASHIMOTO'S THYROIDITIS – DO WE KNOW MORE TODAY THAN 100 YEARS AGO?*

**KATJA ZALETEL**

## POVZETEK

Hashimotov tiroiditis je najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri prevladuje citotoksični imunski odziv z limfocitno infiltracijo, postopno destrukcijo tkiva ščitnice in razraščanjem vezivnega tkiva. V patogenezo je vpleten tudi humoralni imunski odziv, za katerega so značilna protitelesa proti ščitnični peroksidazi in tiroglobulinu. Prvi opis bolezni sega v leto 1912, šele v drugi polovici 19. stoletja pa so dokazali avtoimunsko naravo bolezni. Raziskave v zadnjih desetletjih so potrdile, da imajo na nastanek bolezni pomemben vpliv genetski dejavniki. Med endogenimi dejavniki so se kot najpomembnejši izkazali ženski spol, starost in poporodno obdobje, med dejavniki okolja pa vnos joda in nekatera zdravila. Razširjenost Hashimotovega tiroiditisa je na območjih z zadostnim vnosom joda, kamor sodi tudi Slovenija, približno 18 %. Prepoznavanje temelji na celostnem pristopu. Pojavne oblike so raznolike. Najpogostejše je zvišana koncentracija ščitničnih protiteles in značilno spreminjen ultrazvočni vzorec žleze, nekateri bolniki pa imajo negativna ščitnična protitelesa ali ultrazvočno normalno ščitnico. Lahko se manifestira tudi kot poporodni, tih ali IgG4-tiroiditis. Hashimotov tiroiditis je povezan z večjim tveganjem papilarnega raka ščitnice, kar je najverjetneje odraz stimulacije s tirotropinom (TSH), ki je pogosto zvišan ali visoko normalen. Zdravljenje je odvisno od delovanja ščitnice, narave bolnika in prisotnosti morebitnih nodusov. Pri vseh bolnikih je potrebno dolgotrajno skrbno spremljanje.

Ključne besede: Hashimotov tiroiditis, imunski odziv, dejavniki tveganja, pojavnost, celostno diagnosticiranje, pojavne oblike, zdravljenje.

---

## ABSTRACT

*Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disease, where a cytotoxic immune response predominates with lymphocytic infiltration, gradual thyroid destruction, and proliferation of connective tissue. The humoral immune response, which is characterized by antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin, is also involved in the pathogenesis. The first description of the disease dates back to 1912, and it was not until the second half of the 19th century that the autoimmune nature of the disease was proven. Research in recent decades has confirmed the important contribution of genetic factors to the disease development. Among endogenous factors, female gender, age and postpartum period have proved*

*to be important, and among environmental factors, iodine intake and some drugs. The prevalence of Hashimoto's thyroiditis is around 18% in the areas of sufficient iodine intake, which also includes Slovenia. Recognition is based on a comprehensive approach. Manifestations are diverse. Frequently, thyroid antibody concentration is increased and ultrasound appearance is characteristically changed, whereas some patients have negative thyroid antibodies or normal thyroid on ultrasound examination. The disease can also manifest as postpartum, silent, or IgG4 thyroiditis. It is associated with an increased risk of papillary thyroid cancer, most likely as a reflection of stimulation by thyrotropin (TSH), which is often elevated or highly normal. Treatment depends on the thyroid function, the nature of the patient and the presence of thyroid nodules. The disease requires a long-term careful follow-up.*

*Keywords: Hashimoto's thyroiditis, immune response, risk factors, incidence, comprehensive diagnostics, clinical manifestations, treatment.*

## UVOD

Hashimotov tiroiditis je najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice. S pojavnostjo približno 15–20 % pri odrasli populaciji je tudi ena najbolj pogostih boleznih endokrinih žlez in avtoimunskih boleznih nasploh (1). Od prvega opisa Hashimotovega tiroiditisa je minilo več kot 100 let, ko testi delovanja ščitnice še niso bili na voljo, znanja s področja imunologije pa so bila v povojih. Leta 1912 je namreč japonski zdravnik dr. Hakaru Hashimoto v vzorcih tkiva ščitnice štirih bolnic s kompresijsko golšo prvič opisal značilne patološke spremembe, ki so vključevale difuzno limfocitno infiltracijo, atrofijo ščitničnega parenhima in fibrozo. Novo bolezen, ki jo je poimenoval »struma lymphomatosa«, so v naslednjih desetletjih opisali pri posameznih bolnikih. Šele leta 1939 je angleški kirurg Cecil Joll v preglednem prispevku o bolnikih s to redko boleznijo prvič uporabil izraz »Hashimotova bolezen« (2).

V petdesetih letih 20. stoletja so nova znanja s področja avtoimunskega odziva prispevala tudi k raziskavam ščitničnih boleznih. S poskusi na živalskih modelih so tako leta 1956 prvič dokazali limfocitno infiltracijo ščitnice po imunizaciji s tkivom ščitnice in na ta način prepoznali pomembno vlogo avtoimunskega odziva. Še istega leta so odkrili protitelesa proti tiroglobulinu (antiTg), tri leta kasneje pa protitelesa proti ščitnični peroksidazi (antiTPO). Odkritje, da je Hashimotov tiroiditis avtoimunska bolezen, je pomembno prispevalo k opredelitvi avtoimunskih vzrokov drugih boleznih (2,3). Obdobje zadnjih 50 let so zaznamovala številna nova spoznanja na področju kliničnih raziskav ter raziskav genetskih, endogenih in okoljskih dejavnikov, ki prispevajo k nastanku Hashimotovega tiroiditisa. Bolezen ima raznolike pojavne oblike, ob visoki pojavnosti pa sta za kakovostno obravnavo bolnikov ključna celosten diagnostični pristop in personaliziran pristop k zdravljenju.

## HASHIMOTOV TIROIDITIS DANES

Danes vemo, da gre za organsko specifično bolezen, pri kateri prevladuje citotoksični imunski odziv z limfocitno infiltracijo, postopno destrukcijo tkiva ščitnice in razraščanjem vezivnega tkiva v žlezi. Parenhim žleze je pri Hashimotovem tiroiditisu infiltriran z limfociti T in B, kar kaže na to, da sta v patogenezo boleznih vpletena tako celični kot humoralni imunski odziv, medtem ko natančni mehanizmi do danes niso povsem pojasnjeni.

Za celični imunski odziv je značilno, da citotoksični limfociti T bodisi neposredno ali posredno s pomočjo citokinov povzročijo apoptozo tirocitov ščitničnih foliklov in destrukcijo

parenhima. Pomemben predpogoj je slabša imunska toleranca. Raziskave kažejo, da je bolezen povezana s slabšo funkcijo regulatornih celic T in celic T pomagalik, kar naj bi bilo ključno za nastanek in napredovanje bolezni (4).

Za humoralni imunski odziv so značilna protitelesa antiTPO in antiTg, ki se uvrščajo med imunoglobuline razreda G (IgG) in se z visoko afiniteto vežejo na ustrezen antigen. Protitelesa antiTPO z vezavo na ščitnično peroksidazo aktivirajo komplement in so šibko citotoksična, medtem ko pomembnejšega vpliva protiteles antiTg v patogenezi bolezni doslej niso prepoznali. Koncentracija antiTPO je zvišana pri večini (> 90 %) bolnikov, koncentracija antiTg pa pri približno 80 % (5). Protitelesa so torej zelo uporaben diagnostični kazalnik ob opredelitvi bolezni, ki pa ne vplivajo na potek, izid in zdravljenje Hashimotovega tiroiditisa, zato njihove koncentracije v poteku bolezni ne spremljamo. Pri manjšem deležu bolnikov so lahko prisotna tudi protitelesa proti natrij-jodidnemu simporterju in pendrinu, ki pa najverjetneje niso klinično relevantna in jih ob opredelitvi bolezni ne merimo (1,4).

V zadnjem desetletju so raziskave potrdile še posebno pojavno obliko Hashimotovega tiroiditisa, ki so jo poimenovali IgG4-tiroiditis. Ščitnica je značilno infiltrirana z Ig4-pozitivnimi plazmatkami, v primerjavi z ne-IgG4-tiroiditis pa sta fibroza in destrukcija ščitničnega parenhima bolj izraziti (4).

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Hashimotov tiroiditis je izid zapletenega medsebojnega učinkovanja genetskih dejavnikov, endogenih dejavnikov in dejavnikov okolja.

*Genetski dejavniki* naj bi k nastanku bolezni prispevali kar 70 %. Potomci bolnikov imajo 32-krat večje tveganje, sorojenci pa 21-krat večje tveganje za nastanek Hashimotovega tiroiditisa kot sorodniki posameznikov brez ščitnične bolezni. Sopojsnost protiteles antiTPO in antiTg pri monozigotnih dvojčkih je 64 % oziroma 74 %. Z boleznijo so na primer povezani nekateri geni, ki kodirajo kompleks HLA, nekateri imunoregulatorni geni (npr. *CTLA-4*, *PTPN22*, *CD40*, *FOXP3*, *IL2R*) pa tudi gen, ki kodira tiroglobulin (3,4).

Med *endogenimi dejavniki* je najpomembnejši dejavnik tveganja ženski spol, kar povezujejo z estrogeni, kromosomom X in fetalnimi mikrohimerizmi (1). V raziskavi NHANES III so zvišano koncentracijo protiteles antiTPO in antiTg potrdili pri 17 % oziroma 15 % žensk, medtem ko je bila koncentracija protiteles zvišana le pri 8,7 % oziroma 7,6 % moških. Razširjenost protiteles se s starostjo povečuje; koncentracija protiteles antiTPO je bila na primer zvišana pri 28,7 % žensk, starejših od 60 let, in le pri 5,8 % žensk, mlajših od 20 let (6). Tudi v poporodnem obdobju je tveganje za pojav ali poslabšanje avtoimunske bolezni ščitnice večje. Po porodu se namreč zaradi naglega upada koncentracije regulatornih celic T, ki so ključne za imunotoleranco v nosečnosti, ponovno vzpostavijo mehanizmi imunskega odziva. Poporodni tiroiditis, ki je najbolj pogosta manifestacija avtoimunske bolezni ščitnice v poporodnem obdobju, doživi do 50 % žensk, ki so imele v zgodnji nosečnosti Hashimotov tiroiditis (7).

Med *dejavniki okolja* lahko Hashimotov tiroiditis povzroči ali poslabša prekomeren vnos joda. Šestmesečno vnašanje joda v odmerku 500 µg dnevno je pri 20 % posameznikov z zdravo ščitnico povzročilo povečanje koncentracije ščitničnih protiteles (8). Zanimivi so izsledki večjih prevalenčnih raziskav na področjih z različnim vnosom joda, saj je bila na področju pomanjkanja joda razširjenost (prevalenca) ščitničnih protiteles 13 %, na področju zadostnega vnosa joda 18 %, na področju presežnega vnosa joda pa 25 %. V medicini je najpomembnejši vir

dolgotrajnega prekomernega vnosa joda amiodaron, zato moramo bolnike v času zdravljenja skrbno spremljati. Ključna mehanizma učinkovanja prekomernega vnosa joda sta večja imunogenost bolj jodiranega tiroglobulina in večja koncentracija prostih kisikovih radikalov v tirocitu, ki nastajajo pri oksidaciji joda in delujejo citotoksično (1). Med najpomembnejša zdravila, ki so povezana z večjim tveganjem za nastanek ali poslabšanje Hashimotovega tiroiditisa, sodijo litij, amiodaron, interferon  $\alpha$ , alemtuzumab, v zadnjih letih pa tudi zaviralci nadzornih točk imunskega sistema, ki se vse bolj uveljavljajo v sodobnem zdravljenju metastatskih rakov (9). S povečanim tveganjem za pojav Hashimotovega tiroiditisa povezujejo nekatere okužbe, na primer z virusom hepatitisa C, virusom rdečk, virusom herpes simpleks ali z virusom Epstein-Barr. Bolezen je lahko povezana z obsevanjem področja vratu. Izsledki nekaterih raziskav nakazujejo možnost povezave s pomanjkanjem selena in vitamina D (4), v zadnjih letih pa Hashimotov tiroiditis povezujejo tudi s spremenjeno sestavo črevesne mikrobiote (10). Zanimivo je, da imata kajenje in alkohol zaščitni učinek, čeprav mehanizma še niso pojasnili (1,4).

## POJAVNOST

Retrospektivna analiza histoloških preparatov tkiva ščitnice, ki jih hranijo v bolnišnici Johns Hopkins od leta 1889, kaže, da so bile histološke spremembe, združljive s Hashimotovim tiroiditisom, v prvi polovici prejšnjega stoletja redke (2). Značilno rast pojavnosti Hashimotovega tiroiditisa v zadnjih desetletjih potrjuje tudi analiza arhiviranih preparatov tkiv ščitnice, ki so jih v Avstriji pridobili v obdobju 1979–2009 (11). Višja pojavnost bolezni najverjetneje ni odraz sprememb v genetski nagnjenosti, pač pa je bolj verjetno povezana z dejavniki okolja, npr. s preskrbo z jodom.

V Sloveniji se je pojavnost Hashimotovega tiroiditisa po povečanju preskrbe z jodom v letu 1999 s prejšnjih 10 mg kalijevega jodida (KI)/kg soli na 25 mg KI/kg soli skorajda potrojila. V letu 2014 smo odkrili 1946 novih primerov na 1.000.000 prebivalcev, medtem ko je bilo v letu 1999 le 732 novih primerov na 1.000.000 prebivalcev (12). Slovenija je danes področje z ustrezno preskrbo z jodom, zato predvidevamo, da je razširjenost Hashimotovega tiroiditisa približno 18 %, kar je primerljivo z drugimi območji z ustreznim vnosom joda (6,12). Približno 40 % bolnikov odkrijemo v hipotirotični fazi bolezni. Srednja starost bolnikov ob diagnozi je 50 let, srednja starost bolnikov, ki jih odkrijemo v hipotirotični fazi bolezni, pa 54 let (12).

## KAKO BOLEZEN PREPOZNA MO?

Oprelitev Hashimotovega tiroiditisa pogosto ni enostavna. Simptomi in znaki so nespecifični, laboratorijsko diagnosticiranje ni vedno zanesljivo, normalni laboratorijski izvidi pa ne izključujejo Hashimotovega tiroiditisa. Ultrazvočna preiskava (UZ) ščitnice je uporabna metoda, a UZ videz žleze predvsem v zgodnjih fazah bolezni ni nujno povezan z značilnimi morfološki spremembami. Zato je celosten diagnostični pristop nujen predpogoj za kakovostno obravnavo bolnikov (13).

V *anamnezi* nas zanimajo simptomi hipotiroze ali hipertiroze, lokalne težave v predelu vratu, predhodno zdravljenje ščitničnih bolezni in morebitno obsevanje področja vratu. Sprašujemo o drugih boleznih in zdravljenju, saj je Hashimotov tiroiditis pogosto povezan z drugimi avtoimunskimi boleznimi, zlasti z Addisonovo boleznijo in sladkorno boleznijo tipa 1. Zanimajo nas zdravila, saj nekatera predstavljajo tveganje za bolezen, številna pa vplivajo na rezultate laboratorijskih meritev. Usmerjeno sprašujemo še o boleznih ščitnice v družini in uživanju prehranskih dodatkov, ki vsebujejo jod.



Pri kliničnem pregledu iščemo znake hipotiroze ali hipertiroze. Ščitnica je lahko tipno povečana. Pogosto je čvrstejše konsistence, kar odraža razraščanje vezivnega tkiva v žlezi (13).

*Laboratorijsko diagnosticiranje* vključuje merjenje serumske koncentracije TSH, prostega tiroksina (pT4) in prostega trijodtironina (pT3) ter protiteles antiTPO in antiTg. Pri bolnikih s hipertirozo je potrebno še merjenje koncentracije protiteles proti receptorju za TSH, ki je ključno za razlikovanje med hipertirotično fazo Hashimotovega tiroiditisa in bazedovko. Pri tolmačenju laboratorijskih izvidov moramo upoštevati vpliv predanalitičnih dejavnikov, kot je čas odvzema krvi, pa tudi značilnosti uporabljenih laboratorijskih metod in morebiten vpliv zdravljenj na rezultate meritev. Čeprav naj bi bila koncentracija protiteles antiTPO in antiTg značilno zvišana, imajo nekateri bolniki negativen rezultat laboratorijske meritve protiteles, kar je lahko povezano z naravo bolezni ali z omejitvijo uporabljene laboratorijske metode (14).

Z UZ ščitnice najpogosteje ugotavljamo hipoehogen in nehomogen vzorec ter hipoehogene lise, ki jih moramo razlikovati od nodusov v žlezi. Pogosto v parenhimu vidimo hiperehogene odboje, ki so odraz razraščanja veziva. Ščitnica je lahko majhna ali difuzno povečana. Pri nekaterih bolnikih je žleza normalne velikosti in zgradbe, kar pomeni, da normalen UZ izgled ne izključuje Hashimotovega tiroiditisa (13).

## POJAVNE OBLIKE

Pojavne oblike Hashimotovega tiroiditisa so raznolike. Najpogosteje imajo bolniki zvišano koncentracijo protiteles antiTPO in/ali antiTg ter značilen UZ vzorec žleze, redkeje negativna ščitnična protitelesa in značilne UZ spremembe ali zvišano koncentracijo ščitničnih protiteles in UZ normalno ščitnico. Delovanje ščitnice je lahko normalno, najpogosteje pa več mesecev ali let po diagnozi sledi obdobje subklinične hipotiroze ali celo manifestne hipotiroze, če bolezni nismo prepoznali. Resen zaplet neprepoznane ali nezdravljene manifestne hipotiroze je hipotirotična koma, ki ima pri več kot polovici bolnikov usoden izid. Nekateri bolniki imajo v poteku bolezni kratkotrajna obdobja hipertiroze, ki so odraz destrukcije žleze in običajno spontano izzvenijo (13).

V poporodnem obdobju se Hashimotov tiroiditis lahko manifestira kot poporodni tiroiditis. V prvem letu po porodu ga doživi 8 % žensk, izmed katerih ima 70 % pozitivna protitelesa antiTPO že v zgodnji nosečnosti. Poteka lahko s hipertirozo, hipotirozo ali sosledjem obeh faz. Po enem letu je pri tretjini bolnic izid trajna hipotiroza. Pri ostalih se funkcijsko stanje po enem letu umiri, po ponovni nosečnosti pa so izpostavljene večjemu tveganju motenj delovanja ščitnice ali poporodnega tiroiditisa, zato je potrebno trajno sledenje (7). Tih tiroiditis, ki se lahko manifestira tudi pri bolnikih z negativnimi protitelesi in normalnim UZ videzom žleze, lahko poteka s prehodno hipertirozo, ki ji lahko sledi prehodna hipotiroza, nato pa se funkcijsko stanje umiri. IgG4-tiroiditis, ki ga omenjajo predvsem v zadnjih letih, je značilno povezan z moškim spolom. Bolniki imajo visoko koncentracijo ščitničnih protiteles, UZ struktura je bolj hipoehogena kot pri drugih oblikah Hashimotovega tiroiditisa, napredovanje v hipotirotično fazo bolezni pa je hitro (4).

## HASHIMOTOV TIROIDITIS IN RAK ŠČITNICE

Domnevna povezava med Hashimotovim tiroiditisom in papilarnim rakom ščitnice je bila v zadnjih desetletjih predmet številnih raziskav, ki niso dale enoznačnega odgovora. Pri bolnikih s papilarnim rakom ščitnice so v preparatih odstranjenega tkiva ugotavljali značilno višjo razširjenost limfocitnih infiltratov kot pri bolnikih z benignimi nodusi (15). Tudi v metaanalizi,

v katero so vključili 9884 vzorcev tkiva, so v vzorcih bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom potrdili visoko razširjenost (28 %) papilarnega raka (16). Po drugi strani pa se razširjenost ščitničnih protiteles ni značilno razlikovala med bolniki s citološko sumljivimi in nesumljivimi nodusi (15). Zaenkrat ni jasno, ali je Hashimotov tiroiditis dejansko dejavnik tveganja za razvoj papilarnega raka. Nekateri domnevajo, da je le pogosta naključna najdba pri bolnikih s papilarnim rakom, limfocitni infiltrati v ščitnici pa bi lahko odražali imunski odziv na tumor (16).

Bolj verjetno kot Hashimotov tiroiditis pa na nastanek in napredovanje papilarnega raka ščitnice pri teh bolnikih vpliva višja koncentracija TSH. TSH namreč z vezavo na receptor za TSH stimulira hipertrofijo in hiperplazijo tirocitov ter angiogenezo. Na ta način stimulira nastanek in rast nodusov, pojav malignih transformacij ter razvoj raka ščitnice. Pogost izid Hashimotovega tiroiditisa je hipotiroza, za katero je značilna zvišana koncentracija TSH. Tudi bolniki s Hashimotovim tiroiditisom in še normalnim delovanjem ščitnice imajo običajno višjo koncentracijo TSH kot posamezniki z zdravo ščitnico. Če torej bolezní ne prepoznamo ali je ne zdravimo in ima bolnik skozi daljše obdobje zvišano ali visoko normalno koncentracijo TSH, se tveganje raka ščitnice značilno poveča (15).

## PERSONALIZIRAN PRISTOP K ZDRAVLJENJU

Odločitev o načinu zdravljenja temelji na izidu celostne diagnostične obravnave in jo sprejme tirolog. Pomembni so narava bolnika ter pridružene bolezni in stanja, na primer nosečnost ali poporodno obdobje. Pri odločitvi upoštevamo izvid laboratorijskih preiskav, razmerje med  $pT_4$  in  $pT_3$ , pa tudi prisotnost morebitnih nodusov v ščitnici (13,17).

*Evtirotičnih* bolnikov praviloma ne zdravimo, izjema so nosečnice. V zgodnji nosečnosti namreč zaradi učinkovanja humanega horijevega gonadotropina pričakujemo nižjo koncentracijo TSH, zato se za zdravljenje z levotiroksinom (L-T4) odločimo, ko je koncentracija TSH visoko normalna, pri odločitvi pa upoštevamo tudi koncentracijo prostih hormonov. Izjema so bolniki, ki imajo poleg Hashimotovega tiroiditisa enega ali več nodusov v ščitnici. Visoko normalna koncentracija TSH predstavlja tveganje za rast nodusov in raka ščitnice, zato te bolnike zdravimo z nižjimi odmerki L-T4. Pri vseh nezdravljenih bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom v evtirotični fazi je potrebno sledenje, da pravočasno zaznamo prehod v hipotirotično fazo bolezni.

*Hipertirotične* faze bolezni praviloma ne zdravimo, saj je največkrat blaga in prehodne narave. Zaradi možnosti naglega prehoda v hipotirotično fazo bolezni pa je potrebno skrbno sledenje, predvsem v poporodnem obdobju in pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce nadzornih točk imunskega sistema.

*Hipotirotično fazo* Hashimotovega tiroiditisa zdravimo s pripravo L-T4. Zdravilo vedno uvajamo postopno in posebej previdno pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, saj hiter porast koncentracije ščitničnih hormonov lahko povzroči zaplete, na primer poslabšanje angine pectoris. Drugačno je zdravljenje nosečnice, saj plod predvsem v zgodnji nosečnosti za razvoj potrebuje L-T4. Takrat se že ob uvedbi priprave približamo ciljnemu odmerku, uporaba kombiniranih pripravkov, ki vsebujejo L-T4 in liotironin (L-T3), pa je kontraindicirana. Pri vseh nosečnicah s Hashimotovim tiroiditisom skrbno spremljamo preskrbo s ščitničnimi hormoni, in sicer na 4 tedne v prvi polovici nosečnosti ter enkrat v drugi polovici nosečnosti, nato pa zaradi možnosti poporodnega tiroiditisa pogosteje še v prvem letu po porodu. Zdravljenje je pri večini bolnikov trajno, razen poporodnega tiroiditisa, pri katerem je hipotiroza lahko tudi prehodne narave. Potrebno je tudi obdobje spremljanje koncentracije TSH in glede na izvid prilagajanje nadomestnega zdravljenja (7,17).

## ZAKLJUČEK

Stoletje po prvem opisu Hashimotovega tiroiditisa je bolezen še vedno pomemben izziv. Kljub velikemu napredku na področju razumevanja genetskih in drugih dejavnikov tveganj natančni mehanizmi, njihove interakcije ter mehanizmi nastanka in napredovanja bolezni ostajajo nepojasneni. Danes vemo, da gre za bolezen s številnimi obrazy, zato je celosten diagnostični pristop in personaliziran pristop k zdravljenju nujen za kakovostno obravnavo bolnikov.

## LITERATURA

1. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics* 2011;12:576–88.
2. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: Celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 2013;23:142–50.
3. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)* 2013; 12:12–8.
4. Aijjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res* 2015;47:702–10.
5. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid* 2004;14:510–20.
6. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer LE, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
7. Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:697–706.
8. Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998;139:290–7.
9. Pirnat E, Gaberšček S, Zaletel K. Obravnava bolnikov, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na ščitnico. In: Bajuk-Studen K, et al, eds. *Dan ščitnice: 4. slovensko srečanje Zdravila in ščitnica*. Ljubljana: Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center; 2019, p.71–4.
10. Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30:479–90.
11. Ott J, Meusel M, Schultheis A, Promberger R, Pallikunnel SJ, Neuhold N, et al. The incidence of lymphocytic thyroid infiltration and Hashimoto's thyroiditis increased in patients operated for benign goiter over a 31-year period. *Virchows Arch* 2011;459:277–81.
12. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011;52:615–21.
13. Zaletel K. Avtoimunske bolezni ščitnice. In: Gaberšček S, Zaletel K, eds. *Bolezni ščitnice*. Ljubljana: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2019. p.33–7.
14. Zaletel K, Oblak A, Pirnat E, Gaberšček S. Zanesljivost laboratorijskega diagnosticiranja ščitničnih bolezni. In: Fras Z, Poredoš P, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2017. p.203–6.
15. Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur Thyroid J* 2015;4:26–35.
16. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:474–82.
17. Zaletel K. Avtoimunske bolezni ščitnice. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo; 2018. p.749–50.

# DOLGOTRAJNO ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE

LONG-TERM MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS

TOMAŽ KOCJAN

## IZVLEČEK

Osteoporoza je kronično stanje, ki zahteva dolgotrajno zdravljenje. Nefarmakološki ukrepi vključujejo zdrav življenjski slog brez pretiranega vnosa alkohola in kajenja, prehrano, bogato s kalcijem in z beljakovinami, redno telesno vadbo in dodatek vitamina D. Z zdravljenjem za osteoporozo učinkovito zmanjšamo tveganje vseh vrst osteoporoznih zlomov. V večini uporabljamo zaviralce razgradnje kosti, predvsem bisfosfonate in denosumab. Teriparatid je edino anabolično zdravilo, ki pospešuje gradnjo kosti. Bisfosfonati se vežejo na kost, zato delujejo še nekaj časa po ukinitvi. Peroralne bisfosfonate lahko dajemo neprekinjeno največ 5–10 let, infuzije zoledronske kisline pa največ 3–6 let, odvisno od tveganja zloma. Po dve- do triletnem premoru brez zdravljenja ocenimo tveganje zloma in razmislimo o ponovni uvedbi zdravljenja. Denosumab običajno neprekinjeno dajemo 5–10 let. Za razliko od bisfosfonatov se ne veže na kost, zato po njegovi ukinitvi pride do nagle pospešitve razgradnje kosti, izgube mineralne kostne gostote in povečanja tveganja zlomov vretenc. Zdravljenje osteoporoze moramo zato takoj nadaljevati z močnim bisfosfonatom.

Ključne besede: bisfosfonati, denosumab, osteoporozni zlomi, trajanje zdravljenja, teriparatid.

## Abstract

*Osteoporosis is a chronic condition that requires long-term treatment. Non-pharmacologic measures include a healthy lifestyle without smoking and excessive alcohol consumption, a diet, enriched with calcium and protein, regular physical exercise, and supplementation of vitamin D. Medications for osteoporosis have proven efficacy against all types of osteoporotic fractures. Inhibitors of bone resorption are mainly used, particularly bisphosphonates and denosumab. Teriparatide is an anabolic drug, which promotes bone formation. Bisphosphonates are bound to bone, so they continue to have effects for some time after therapy is withdrawn. Duration of maximum continuous treatment should be 5–10 years for oral bisphosphonates and 3–6 years for intravenous zoledronic acid, depending on fracture risk. After a period of 2–3 years with no treatment fracture risk should be reassessed and possible retreatment should be considered. Duration of continuous treatment with denosumab is usually 5–10 years. Unlike bisphosphonates, denosumab does not bind to bone, therefore its discontinuation results in rapid acceleration of bone resorption.*

*tion, loss of bone mineral density and increase in vertebral fractures' risk, so treatment of osteoporosis should be immediately continued with a potent bisphosphonate.*

*Keywords: bisphosphonates, denosumab, duration of treatment, osteoporotic fractures, teriparatide.*

## UVOD

Osteoporoza je najpogostejša presnovna bolezen kosti, za katero sta značilni nizka kostna masa in porušena mikroarhitektura kostnega tkiva s posledično povečano lomljivostjo kosti. Vsaka tretja ženska po menopavzi in vsak peti starejši moški utrpita vsaj en osteoporozni zlom, kar znatno poveča zbolewnost ter zviša umrljivost in izdatke za zdravstveno oskrbo. Najpomembnejši (glavni) zlomi so zlomi vretenc, kolka, zapestja in proksimalne nadlahtnice (1,2). Osteoporoza je kronično stanje, ki terja dolgotrajno, včasih tudi doživljenjsko zdravljenje (3). Uspeh zagotavlja le ustrezna kombinacija nefarmakoloških ukrepov in pravilne uporabe zdravil.

## NEFARMAKOLOŠKI UKREPI, PREPREČEVANJE PADCEV, VITAMIN D IN KALCIJ

Na kosti škodljivo delujeta kajenje in uživanje več kot dveh enot alkohola dnevno (4). Zmerna redna telesna vadba (npr. trikrat tedensko po 50 minut, kombinacija aerobnih vaj ter vaj za moč in ravnotežje) zmanjša tveganje padcev, verjetno pa tudi zlomov (5). Za preprečevanje padcev so pomembni korekcija vida, čim manjša uporaba zdravil, ki slabo vplivajo na stanje zavesti in na ravnotežje, ter ustrezna prilagoditev domačega okolja (npr. nedrseča tla, odstranitev ovir, ustrezna osvetlitev, namestitvev ročajev in podobno). Če bolnik ob pregledu pove, da je v zadnjem letu vsaj dvakrat padel, moramo raziskati okoliščine padca ter okvirno oceniti njegovo hojo, ravnotežje in moč zaradi predpisa ustrezne vadbe in/ali pripomočka za hojo (6). Vsem bolnikom z osteoporozo priporočamo zadosten vnos beljakovin (1 g/kg telesne teže na dan) (4).

Dodatek vitamina D, po potrebi tudi kalcija, že tradicionalno uvrščamo med načine preprečevanja in zdravljenja osteoporoze. Izsledki raziskav o učinkih obeh hranil na tveganje zlomov so sicer protislovni, morda zato, ker sta učinkovita le v nekaterih populacijah (7,8). Vitamin D in kalcij zmanjšata tveganje zloma kolka in drugih nevretenčnih zlomov pri oskrbovancih v domovih za starejše za približno 40 % (9). Protizlomni učinek pri posameznikih, ki imajo kalcija in vitamina D dovolj, je najverjetneje majhen ali ga sploh ni (3). Podobno verjetno velja glede ugodnega učinka dodatka vitamina D na padce. V nedavno objavljeni raziskavi VITAL, ki je trajala 5 let in vključevala skoraj 26.000 oseb, med skupinama, ki sta prejemale vitamin D3 v odmerku 2.000 E dnevno oziroma placebo, ni bilo razlik v številu padcev ali njihovih posledicah. Vedeti moramo, da je bila že pred začetkom raziskave povprečna koncentracija 25OH vitamina D, ki je najboljši kazalnik zaloge vitamina D v telesu, pri preiskovancih 77 nmol/l (10), kar je več kot ciljna vrednost za kostno zdravje, ki je nad 75 nmol/l (11) ali celo le nad 50 nmol/l po mnenju nekaterih skupin in ekspertov (3,12).

Dodatek vitamina D in kalcija zato svetujemo le bolnikom z visokim tveganjem njenega pomanjkanja in bolnikom, ki se zdravijo z zdravili za osteoporozo (4). V prvem mesecu zdravljenja zapolnimo zaloge vitamina D s holekalciferolom (vitamin D3) v odmerku 2.000 E (50 µg) dnevno ali 14.000 E tedensko (Plivit D3 10 kapljic dnevno oziroma 70 kapljic enkrat tedensko ali Oleovit D3 v polovičnem odmerku), nato pa nadaljujemo z vzdrževalnim

odmerkom holkalciferola 800–1.000 E dnevno ali 5.600–7.000 E tedensko (13). Dvakrat ali trikrat večje vzdrževalne dnevne odmerke vitamina D potrebujejo vsi z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m<sup>2</sup> in bolniki, ki jemljejo antiepileptike, glukokortikoide ali zdravila proti HIV (11). Visoki občasni odmerki vitamina D (60.000 E enkrat mesečno ali 500.000 E enkrat letno) so bili v raziskavah povezani s povečanim tveganjem padcev in zlomov, zato jih odsvetujemo (3). Zdrave pomenopavzne ženske, ki so jim dodajali 4.000 E ali 10.000 E vitamina D3 dnevno, so v treh letih izgubile več kostne mase kot njihove vrstnice z dodatkom 400 E vitamina D3 dnevno (14).

Ženskam nad 50 let in moškim nad 70 let priporočamo uživanje 1200 mg kalcija dnevno, mlajšim pa 1000 mg dnevno (12). Enako velja za bolnike in bolnice z osteoporozo (4). Najbolje je, da predpisano dnevno količino kalcija zaužijejo s hrano, kar ni vedno mogoče. Kalcijevi nadomestki na srčno-žilni sistem nimajo neželenih učinkov (15), lahko pa povzročijo zaprtje in nekoliko povečajo tveganje nastanka ledvičnih kamnov (3,7).

## ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Zdravila za osteoporozo, ki jih uporabljamo pri nas, lahko razvrstimo v dve farmakološki skupini: zaviralci kostne razgradnje (antiresorptivi) in osteoanabolno zdravilo teriparatid.

**Bisfosfonati** so močni zaviralci kostne razgradnje in so zdravila prve izbire za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze (16). Alendronat in risedronat sta peroralna bisfosfonata, ki pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in zlomom vretenca ali brez njega za približno polovico zmanjšata tveganje novega zloma vretenca in nevretenčnega zloma, vključno z zlomom kolka. Ibandronat v obliki enkratmesečne tablete ali injekcije vsake tri mesece pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in zlomom vretenca zmanjša tveganje novega zloma vretenca za približno 60 %, medtem ko neposrednih podatkov o učinku na zlom kolka in druge nevretenčne zlome nima. Zoledronska kislina v obliki kratke infuzije enkrat letno pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjša tveganje zlomov vretenc, kolka in drugih nevretenčnih zlomov pa tudi smrtnost po zlomu kolka (4,17,18). Pri nas je zoledronska kislina na voljo le za uporabo v zdravstvenih zavodih in pride v poštev pri slabem prenašanju, slabi učinkovitosti ali nerednem jemanju peroralnih zdravil (13).

Celokupni varnostni profil bisfosfonatov je ugoden. Peroralne oblike lahko blago dražijo zgornja prebavila, redko se pojavi ezofagitis, ki ga lahko ublažimo ali odpravimo z natančnim upoštevanjem navodil za jemanje in z uporabo enkrat tedenskih ali enkratmesečnih tablet. Trdnih dokazov o povezavi med bisfosfonati in večjo pojavnostjo raka požiralnika ni. Med zdravljenjem se lahko pojavijo kronične bolečine v kosteh, mišicah in sklepih. Predvsem pri parenteralnih bisfosfonatih lahko po prvem odmerku pri dobri tretjini bolnikov, kasneje pa vse redkeje, pričakujemo prehodno reakcijo akutne faze z vročino, bolečinami v mišicah in sklepih, ki običajno traja največ tri dni in jo lahko dobro obvladamo s paracetamolom, ki ga prvič damo v odmerku 1000 mg že kakšno uro pred infuzijo. Peroralni bisfosfonati so kontraindicirani pri kronični ledvični bolezni z očistkom kreatinina pod 30 ml/min. Še bolj previdni smo pri zoledronski kislini, saj redko povzroči poslabšanje ledvičnega delovanja vse do ledvične odpovedi in akutne tubulne nekroze. Pred infuzijo preverimo očistek kreatinina, ki mora biti vsaj 35 ml/min, bolnika dobro hidriramo in ne skrajšamo predpisanega časa infuzije, pač pa ga raje podaljšamo. Zoledronska kislina zlasti pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina D, malabsorpcijo in hipoparatiroidizmom redko povzroči simptomatsko hipokalcemijo, zato pred infuzijo vedno določimo tudi serumski kalcij, ki mora biti normalen (19).

Huda, a zelo redka zapleta zdravljenja z bisfosfonati sta osteonekroza čeljusti in atipični zlom stegenice. Osteonekroza čeljusti je boleče področje razgaljene kostnine na zgornji ali spodnji čeljustnici, ki se ne zaceli v osmih tednih po odkritju in se ni pojavilo po obsevanju v tem predelu. Velika večina primerov osteonekroze nastane po lokalnem kirurškem posegu, lahko pa tudi spontano, npr. pri bolnikih z malignomi, ki več let prejemajo parenteralne bisfosfonate v odmerkih, vsaj 10-krat večjih od tistih za zdravljenje osteoporoze (pojavnost do 18,6 %). Nasprotno se osteonekroza pojavi samo pri 0,01–0,001 % bolnikov, ki se zdravijo z bisfosfonati zaradi osteoporoze, kar je le malo več kot v splošni populaciji (< 0,001 %). Poleg antiresorptivnih učinkov bisfosfonatov in njihovih vplivov na limfocite T, monocite in makrofage k nastanku osteonekroze pomembno prispevajo tudi lokalna bakterijska okužba, vnetje in nekroza. Dejavniki tveganja so tudi jemanje glukokortikoidov, slaba ustna higiena, sladkorna bolezen, kronično vnetje, uporaba slabo izdelane proteze in jemanje zaviralcev angiogeneze. Bolniku, ki čaka na sanacijo zobovja, svetujemo, da zdravljenje z bisfosfonatom odloži in pozornost posveti dobri ustni higieni. Po obsežnejših oralnih kirurških posegih razmislimo o začasni prekinitvi zdravljenja z bisfosfonatom do zacelitve sluznice na mestu operacije. Osteonekrozo zdravi maksilofacialni kirurg. Celjenje kostnega defekta verjetno pospeši zdravljenje s teriparatidom (20).

Atipični zlomi so zelo redki subtrohanterni zlomi ali zlomi diafize stegenice ob minimalni ali odsotni poškodbi z radiografskimi značilnostmi stresnih zlomov. V 75 % jih spremlja prodromalna bolečina v stegnu ali dimljah, pogosto so obojestranski in se lahko slabo celijo (21). V veliki švedski raziskavi je bila pojavnost (incidenca) atipičnih zlomov po letu dni zdravljenja z bisfosfonatom približno 0,02/1000 bolnikov, po 4–5 letih pa 1,1/1000 bolnikov. Že leto dni po ukinitvi bisfosfonata se je spet približala izhodišču (0,3/1000) (22), kar ne govori v prid domnevi, da je mehanizem nastanka povezan s pretirano zavoro kostne razgradnje ob dolgotrajnem zdravljenju, saj se ta tako hitro še ne normalizira (23). Atipični zlomi se pojavljajo tudi pri ljudeh, ki bisfosfonatov ali drugih antiresorpcijskih zdravil niso nikoli jemali (21). Izsledki metaanaliz kažejo na zelo ugodno razmerje med koristmi in tveganji pri največ petletnem zdravljenju pomenopavzne osteoporoze z bisfosfonati, saj naj bi ob njihovi uporabi bolniki utrpeli manj kot en atipični zlom na 100 preprečenih osteoporoznih zlomov (2). Bolnik s sumom na atipični zlom sodi k ortopedu ali k travmatologu (21).

**Tabela 1.** Protizlomna učinkovitost zdravil za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze ob hkratni uporabi kalcija in vitamina D po podatkih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav (prirejeno po (3,4,17,18)).

|                     | Zlomi vretenc | Nevretenčni zlomi | Zlomi kolka |
|---------------------|---------------|-------------------|-------------|
| alendronat          | +             | +                 | +           |
| risedronat          | +             | +                 | +           |
| ibandronat          | +             | —                 | —           |
| zoledronska kislina | +             | +                 | +           |
| MHZ                 | +             | +                 | +           |
| raloksifen          | +             | —                 | —           |
| denosumab           | +             | +                 | +           |
| teriparatid         | +             | +                 | —           |

Legenda: + – dokazana učinkovitost; — – ni podatkov; MHZ – menopavzno hormonsko zdravljenje.

**Menopavzno hormonsko zdravljenje (MHZ)** je najstarejše antiresorptivno zdravljenje, ki je bilo dolgo časa ključno za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze, čeprav je šele z objavo prelomne raziskave *Women's Health Initiative* leta 2002 dobilo trdne dokaze o ugodnih



učinkih na kostno maso in o zmanjšanju tveganja vseh vrst zlomov. Žal so v isti raziskavi zaradi podatkov o škodljivih učinkih MHZ na srčno-žilni sistem uporabo teh zdravil kasneje močno omejili. Novejši podatki kažejo, da je MHZ varno ali celo koristno za mlajše ženske neposredno po menopavzi, zato ga takrat lahko predpišemo za lajšanje vazomotornih simptomov, hkrati pa koristi tudi kostem. Za starejše ženske (> 60 let) ali več kot 10 let po menopavzi dolgotrajno MHZ večinoma ne pride v poštev (24).

**Raloksifen** uvrščamo med selektivne modulatorje estrogenskih receptorjev, ki glede na tarčno tkivo delujejo kot njihovi agonisti ali antagonisti. Pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo razpolovi tveganje zlomov vretenc, ne učinkuje pa na druge zlome, zato je za starejše bolnice (> 70 let), ki jih ogroža tudi zlom kolka, manj primerno zdravilo. Raloksifen zmanjša pojavnost invazivnega raka dojke za 60–70 % (4,17,18). Najpogostejši neželeni učinki so vročinski navali in krči v nogah. Poveča tudi tveganje tromemboličnih dogodkov (relativno tveganje 1,7), medtem ko na pojavnost koronarne srčne bolezni in na endometriji ne vpliva. Zanimljivo, če sploh, pri ogroženih bolnicah poveča tveganje možganske kapi (19).

**Denosumab** je popolnoma humano monoklonsko protitelo proti ligandu za receptor aktivator jedrnega faktorja  $\kappa B$  (*angl.* receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) ali krajše ligandu RANK, ključnemu citokinu za razvoj osteoklastov, zato deluje kot najmočnejši znani zaviralec kostne razgradnje. Za zdravljenje osteoporoze ga dajemo v obliki ene podkožne injekcije vsakih 6 mesecev. V veliki klinični raziskavi FREEDOM so ugotovili, da pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjša tveganje vseh vrst zlomov, zato ga uvrščamo med zdravila prve izbire (25). Zaradi višje cene in s tem zavarovalniške omejitve ga v praksi lahko predpišemo le bolnicam, starim 70 let ali več, mlajšim pa samo, če zdravljenje z bisfosfonati ni učinkovito ali povzroča neželene učinke (13).

Kaže, da denosumab nima nikakršnih pomembnih neugodnih učinkov na delovanje imunskega sistema. V že omenjeni klinični raziskavi v prvih treh letih niso ugotovili razlik v skupnem številu okužb ter primerov raka med aktivno zdravljeno skupino in skupino, ki je prejela placebo. Pri bolnicah, ki so se zdravile z denosumabom, so opazili večjo pojavnost ekcema in nekaj več primerov resnih okužb kože (šen, celulitis), ki so bili vzrok sprejema v bolnišnico. V desetletnem podaljšanem delu raziskave, v katerem so vse vključene bolnice zdravili aktivno, se je število okužb kože pri skupini bolnic, zdravljenih z denosumabom, znižalo in se izenačilo s tveganjem pri skupini, ki je v prvih treh letih prejela placebo. Po dolgotrajnem zdravljenju z denosumabom so poročali o dveh atipičnih zlomih stegenice (26). Skupaj so zabeležili 13 primerov osteonekroze čeljusti oziroma 5,2 primera na 10.000 bolnikov-let. Slaba polovica bolnic je imela v poteku raziskave vsaj en oralni kirurški poseg in tudi višjo pojavnost osteonekroze (0,68 % oz. 0,05 %) (27). V praksi svetujemo, da bolnik načrtuje zobozdravstvene posege približno pet mesecev po injekciji denosumaba, naslednjo injekcijo pa naj dobi po zacelitvi ustne sluznice, kar se zgodi v približno šestih tednih (28). Ob uvedbi denosumaba lahko pride do razvoja simptomatske hipokalcemije, zato svetujemo, da pred prvim dajanjem zdravila dobro zapolnimo zaloge vitamina D. Posebej so ogroženi bolniki z oslabljenim ledvičnim delovanjem in okvaro delovanja obščitnic (26). Proizvajalec zdravila pred vsako injekcijo priporoča spremljanje vrednosti serumskega kalcija (4).

**Teriparatid** je aktivni del molekule humanega rekombinantnega parathormona, ki v obliki dnevnih podkožnih injekcij spodbuja tvorbo nove, kakovostne kosti. Na ta način pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšamo tveganje vretenčnih in nevretenčnih zlomov

za dobro polovico (29). V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi VERO, v katero so vključili 1360 bolnic s hudo pomenopavzno osteoporozo, je teriparatid v primerjavi z risedronatom zmanjšal tveganje zlomov vretenc in vseh kliničnih zlomov za več kot polovico (30). Zaradi visoke cene ga po individualni obravnavi na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, UKC Ljubljana ali Oddelka za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor predpišemo le bolnicam in bolnikom s primarno ali glukokortikoidno osteoporozo, ki utrpijo nov osteoporozni zlom vretenca, kolka ali proksimalne nadlahtnice po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z ostalimi zdravili za osteoporozo. Predhodno zdravljenje ni pogoj, če gre za osteoporozni zlom vretenca med jemanjem glukokortikoidov (13). Najpogostejši neželeni učinki so glavobol, slabost, omotica in mišični krči (19).

## INDIVIDUALNI PRISTOP K ZDRAVLJENJU

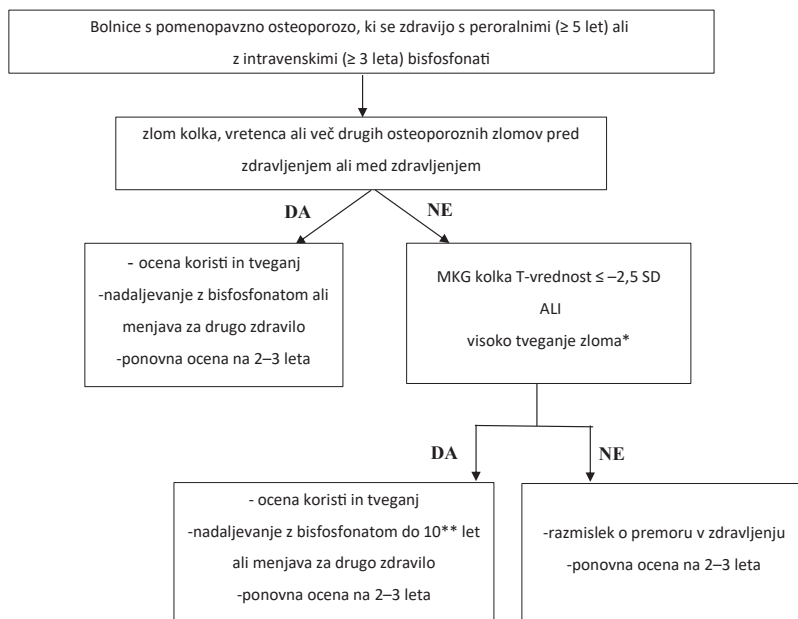
Kot velja za vse kronične bolezni, skušamo tudi zdravljenje osteoporoze čim bolj prilagoditi posameznemu bolniku. Zaradi finančnih omejitev izbire začetnega zdravljenja je v klinični praksi pomembna predvsem odločitev o trajanju zdravljenja in o menjavi zdravila (23).

**Trajanje zdravljenja** je odvisno predvsem od bolnikovega tveganja zloma. Če je tveganje visoko, dejavniki tveganja pa nepopravljivi, je običajno potrebno doživljenjsko zdravljenje (3). Vedeti moramo, da za razliko od vseh drugih zdravil za kronične bolezni bisfosfonati učinkujejo še nekaj časa po njihovi ukinitvi. Trajanje učinka je odvisno od moči vezave bisfosfonata na kost. Mineralna kostna gostota (MKG) se tako zniža šele 2–3 leta po ukinitvi alendronata ali zoledronske kisline in že po letu ali dveh, če ukinemo risedronat ali ibandronat (3).

Ključne raziskave z bisfosfonati, v katerih so dokazali njihovo učinkovitost pri preprečevanju vseh vrst zlomov, so trajale 3–5 let. Podaljšanje zdravljenja z alendronatom za 5 let in z zoledronsko kislino za 3 leta je bilo povezano z manj zlomi vretenc v primerjavi s placebom, medtem ko pri nevretenčnih zlomih ni bilo razlik. Daljše zdravljenje je najbolj koristilo bolj ogroženim posameznikom s predhodnimi zlomi in/ali MKG kolka v območju osteoporoze po zaključenih prvih 3–5 letih zdravljenja (3,17,18,23). Kot že omenjeno, z daljšim trajanjem zdravljenja z bisfosfonati narašča pojavnost atipičnih zlomov stegenice (22). Na podlagi opisanih ugotovitev so nastala klinična priporočila za dolgotrajno zdravljenje osteoporoze z bisfosfonati (Slika 1) (31).

Med premorom bolniki jemljejo vitamin D in po potrebi kalcijeve nadomestke. Pri bolnikih z majhnim tveganjem zdravilo v večini primerov ponovno uvedemo šele, ko pride do pomembnega zmanjšanja MKG ali do osteoporoznega zloma. Vse ostale bolnike lahko začnemo zdraviti z zdravilom po določenem obdobju, če ocenimo, da je tveganje zloma dovolj visoko (3,23,31).

Po prenehanju zdravljenja z vsemi ostalimi zdravili za osteoporozo se njihov protizlomni učinek bolj ali manj hitro izgubi, zato moramo bolniku predpisati drugo zdravilo za osteoporozo (4,17,18). Ostala zdravila za osteoporozo dajemo tako dolgo, kot je klinično indicirano. Pri tem okvirno upoštevamo izsledke kliničnih raziskav, v katerih so denosumab brez nevarnosti dajali 10 let, raloksifen pa 8 let. Izjema je teriparatid, ki ga lahko dajemo le dve leti enkrat v življenju. MHZ navadno traja štiri ali pet let, lahko tudi manj, če hujše menopavzne težave minejo že prej, redko pa dlje (29).



**Slika 1.** Terapevtski algoritem za bolnice s pomenopavzno osteoporozo, ki se dolgotrajno zdravijo z bisfosfonati (32).  
Legenda: MKG – mineralna kostna gostota; SD – standardni odklon; FRAX – algoritem Svetovne zdravstvene organizacije za oceno tveganja zloma; \*tveganje glavnih osteoporoznih zlomov glede na FRAX  $\geq 20\%$ ; \*\*do 6 let za intravenski bisfosfonat.

**Denosumab** velja omeniti posebej, ker po njegovi ukinitvi pride do izrazite pospešitve kostne preнове nad izhodiščne vrednosti in do nagle izgube MKG, ki je čez leto dni le še malo višja kot pred uvedbo zdravila (32). Objavili so nekaj serij kliničnih primerov bolnic z multiplimi zlomi vretenc 7–20 mesecev po zadnji injekciji denosumaba (33). Tudi v dodatni analizi za zdravilo ključne klinične raziskave FREEDOM in njenega podaljšanja ugotavljajo, da se tveganje zlomov vretenc po ukinitvi zdravila hitro izenači s placebom, pri čemer je bil delež multiplih zlomov pri prej aktivno zdravljenih nekoliko višji kot pri skupini, ki je prejela placebo (34). Ukinitve denosumaba torej najverjetneje poveča tveganje multiplih zlomov vretenc zaradi naglega in prekomernega povečanja razgradnje kosti. Točne pojavnosti teh zlomov ne poznamo in jo ocenjujejo na 7–15 na 100 bolnikov-let (35,36). Najbolj ogrožene so bolnice, ki so že utrpel zlome vretenc (34).

Po ukinitvi denosumaba moramo zato zdravljenje osteoporoze nujno nadaljevati z močnim bisfosfonatom (36). Če je bolnik prejel denosumab dve leti in pol ali manj, za ohranitev MKG verjetno zadošča alendronat za eno do dve leti (37) ali infuzija zoledronske kisline 6 mesecev po zadnji injekciji denosumaba (35,36). Če je zdravljenje z denosumabom trajalo več kot dve leti in pol lahko pričakujemo bolj intenziven porast kostne razgradnje, zato je na mestu infuzija zoledronske kisline 6 mesecev po zadnji injekciji denosumaba. Dodatna infuzija je potrebna, če pride do porasta označevalca kostne razgradnje, ki naj bi ga spremljali. Če za to ni pogojev, damo po preteku nadaljnjih 6 mesecev še eno infuzijo. Kljub temu se delni izgubi MKG pri večini bolnikov verjetno ne bomo mogli izogniti (38). Ker optimalno ukrepanje po ukinitvi denosumaba zaenkrat ni dokončno znano, nekateri strokovnjaki svetujejo, da z zdravljenjem nadaljujemo (35,36,39).

O ukinitvi denosumaba razmišljamo, če smo dosegli tarčno T-vrednost na kolku med  $-1,5$  SD in  $-2$  SD, ko se tveganje nevretenčnih zlomov z dodatnim porastom MKG več ne zmanjšuje (40). Zelo pomembna je tudi klinična ocena, saj imajo bolniki z zlomom kolka, vretenca ali več drugimi zlomi pred zdravljenjem ali med zdravljenjem in tisti na kroničnem zdravljenju z glukokortikoidi, zaviralci aromataze ali antiandrogeni, visoko tveganje zloma, kar terja dolgotrajno zdravljenje z denosumabom ne glede na T-vrednost (39,41).

Če po ukinitvi denosumaba pride do zlomov vretenec, z laboratorijskimi in morfološkimi preiskavami najprej izključimo druge vzroke hude osteoporoze (36,39). Klinične izkušnje kažejo, da lahko vsaka fizična manipulacija hrbtenice poveča število zlomov, ki se običajno vrstijo v obdobju nekaj tednov. Zato sta kontraindicirani tudi vertebroplastika in kifoplastika. Smiselno je, da čimprej ponovno uvedemo denosumab, edino zdravilo, ki lahko v nekaj dneh ponovno zavre močno pospešeno kostno razgradnjo (36).

**Menjava zdravila** za osteoporozo je običajno indicirana tudi v primeru neuspešnosti zdravljenja (4,17,18). Zdravilo za osteoporozo je učinkovito, če pomembno zmanjša tveganje zlomov. Učinkovitost se kaže tudi posredno, če z zdravljenjem stabiliziramo ali povečamo MKG. Zdravila za doseganje opaznih učinkov zahtevajo čas, medtem ko tveganja zlomov ne morejo povsem izničiti. Vsak nov osteoporozni zlom, zlasti nov zlom vretenca, kolka ali proksimalne nadlahtnice, po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja je za bolnika vedno neželen dogodek in pomeni neuspešno zdravljenje (13). Zlomi nekaterih kosti niso povezani z osteoporozo in njenim zdravljenjem. To velja predvsem za zlome lobanje, dlančnic, prstov, stopala in gležnja.

Zdravljenje osteoporoze navadno spremljamo z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA) na eno do dve leti. Ker sta povečanje ali zmanjšanje MKG med zdravljenjem v primerjavi z napako pri merjenju majhni, ocena zdravljenja s to metodo ni zanesljiva. O neuspešnem zdravljenju govorimo, če s kontrolnim merjenjem ugotovimo zmanjšanje MKG, ki je večje od napake meritve z DXA. V klinični praksi to pomeni odklon navzdol na kolku ali ledveni hrbtenici za vsaj 4 % oz. 5 %.

Če zdravljenje ni uspešno, ekspertne skupine svetujejo, da ponovimo laboratorijske preiskave za izključitev sekundarnih vzrokov osteoporoze, preverimo adherenco, vnos vitamina D in kalcija ter ocenimo tveganje padcev. Zdravilo lahko zamenjamo po načelu, da šibkejši antiresorptiv, kot je raloksifen, nadomestimo z močnejšim, kot je bisfosfonat (42). Peroralni bisfosfonat lahko zamenjamo z zoledronsko kislino ali z denosumabom, pri katerem lahko pričakujemo večji dodaten prirast MKG (43). V poštev pride tudi menjava močnega antiresorptiva z osteoanabolnim zdravilom, kar v praksi pomeni, da bisfosfonat nadomestimo s teriparatidom (42). Takšno zaporedje zdravljenja biološko ni optimalno, čeprav protizlomni učinek teriparatida verjetno ni pomembno okrnjen (44). Menjave denosumaba s teriparatidom ne priporočamo, ampak bolniku, ki nadaljuje z denosumabom, za največ dve leti dodamo teriparatid (17).

---

## LITERATURA

1. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:155–70.
2. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254–62.
3. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019;393:364–76.
4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30:3–44.
5. de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, Maltais M. Association of Long-term Exercise Training With Risk of Falls, Fractures, Hospitalizations, and Mortality in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019; 179:394–405.
6. Ganz DA, Latham NK. Prevention of Falls in Community-Dwelling Older Adults. *N Engl J Med* 2020; 382:734–43.
7. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669–83.
8. Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 318:2466–82.
9. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637–42.
10. LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, Cawthon P, Chou SH, Kotler G, et al. ViTamin D and Omega-3 TriAL (VITAL): Effects of Vitamin D Supplements on Risk of Falls in the US Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:2929–38.

11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911–30.
12. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53–8.
13. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Sever MJ, Čokolič M, Zavrtnik A. Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. *Zdr Vestn* 2013; 82:207–17.
14. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Kremer R, Hanley DA, Boyd SK. Adverse Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density Are Greater in Females than Males. *J Bone Miner Res* 2020 Aug 10; Online ahead of print.
15. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, Nieves JW, Singer AJ, Toth PP, et al. Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med* 2016; 165:867–8.
16. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117:209–57.
17. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2020 Update. *Endocr Pract* 2020; 26:Suppl 1:1–46.
18. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga048.
19. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011;89:91–104.
20. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3–23.
21. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1–23.
22. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37.
23. Langdahl BL. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Treatment breaks in long-term management of osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2019;180:R29–35.
24. Kocjan T, Franić D. Osteoporoza in hormonsko nadomestno zdravljenje. *Zdr Vestn* 2008;77(SIII):III43–6.
25. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
26. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513–23.
27. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:2443–52.

28. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound Healing Problems in the Mouth. *Front Physiol* 2016;7:507.
29. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
30. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:230–40.
31. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016;31:16–35.
32. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972–80.
33. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res* 2017;32:1291–6.
34. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190–8.
35. Tsourdi E, Zillikens MC. Certainties and Uncertainties About Denosumab Discontinuation. *Calcif Tissue Int* 2018; 103:1–4.
36. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping Denosumab. *Curr Osteoporos Rep* 2019;17:8–15.
37. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Mar 1;105(3):e255–e264.
38. Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: a Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 2020 May 27; Online ahead of print.
39. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Rodríguez EG, Anastasilakis AD, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 26; Online ahead of print.
40. Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, Brown JP, Cosman F, Czerwinski E, et al. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res* 2019;34:1033–40.
41. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. *Swiss Med Wkly* 2017; 147:w14484.
42. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2769–74.
43. Miller PD, Pannaciuoli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3163–70.
44. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res* 2018;33:783–94.





# KAJ JE TREBA V URGENTNI INTERNISTIČNI AMBULANTI VEDETI O PRESNOVNIH BOLEZNIH?

THINGS YOU SHOULD KNOW ABOUT INBORN  
ERRORS OF METABOLISM IN EMERGENCY ROOM

**NADAN GREGORIČ**

## IZVLEČEK

Prirojene presnovne bolezni so heterogena skupina redkih genetskih bolezni, za katere so značilna akutna poslabšanja, ki pogosto zahtevajo urgentno obravnavo. Zaradi slabega poznavanja in specifičnega zdravljenja je obravnavanje teh bolnikov za marsikoga velik izziv, zlasti ob prvi manifestaciji še neznane bolezni, saj se klinična slika pogosto ne razlikuje od precej pogostejših bolezenskih stanj. Osnovno poznavanje glavnih kliničnih značilnosti, diagnostični pristop in princip zdravljenja so ključnega pomena, da med množico podobnih primerov posumimo na presnovno bolezen in ustrezno ukrepamo.

Ključne besede: prirojene presnovne bolezni, porfirija, encefalopatija, hipoglikemija, miopatija, rabdomioliza.

---

## ABSTRACT

*Inborn errors of metabolism are a diverse group of rare genetic disorders that often present with acute metabolic emergencies and require prompt treatment. Due to lack of awareness and requirement of specific treatment managing these emergencies pose a considerable challenge, especially when presented for the first time with clinical features that resemble more common diseases. Being familiar with the key clinical features, the diagnostic approach and the treatment is crucial to recognize a metabolic emergency among many similars and treat properly.*

*Keywords: inborn errors of metabolism, porphyria, encephalopathy, hypoglycemia, myopathy, rhabdomyolysis.*

## UVOD

Prirojene presnovne bolezni so heterogena skupina redkih genetskih bolezni, ki se večinoma manifestirajo v zgodnjem otroštvu. Potekajo lahko kronično z akutnimi poslabšanji ali se obdobja povsem brez simptomov izmenjujejo z akutnimi poslabšanji. Neredko se bolezen prvič pojavi šele v odraslosti, tudi kot akutno poslabšanje, ki je po klinični sliki lahko zelo podobno drugim, bolj pogostim boleznim, ki jih srečamo pri odraslih. To je lahko pomemben diagnostični problem, saj na urgenci redko pomislimo na presnovno bolezen, zdravljenje pa

je lahko precej specifično. Neustrezen pristop k zdravljenju je lahko celo škodljiv in stanje dodatno poslabša. Akutno poslabšanje presnovne bolezni običajno sproži stresni dejavnik, ki močno obremeni presnovne poti, kar se odrazi v kopičenju toksičnega presnovka ali pomanjkanju končnega produkta. To povzroči sistemsko energijsko krizo in okvaro enega ali več organskih sistemov (1). Najpogostejši sprožilni dejavniki so okužba, poškodba, operacija, krvavitev, daljše postenje, določena hrana, zdravila, alkohol, močno povečana telesna aktivnost itd. Lahko je prisotnih tudi več sprožilnih dejavnikov hkrati, neredko pa dejavnika ni mogoče opredeliti. Diagnosticiranje teh bolezni je kompleksno in zamudno, a za ustrezno urgentno zdravljenje zadostuje že utemeljen sum, ki ga lahko postavimo na podlagi anamneze, klinične slike in osnovnih laboratorijskih preiskav (2). Da se lažje približamo končni diagnozi, sta v akutnem stanju ključna odvzem in shramba vzorca krvi in/ali urina, kar omogoča kasnejše specifične preiskave. V prispevku predstavljamo najpogostejše klinične značilnosti, osnovni diagnostični pristop in zdravljenje prirojenih presnovnih bolezni, s katerimi se srečujemo na urgenci.

## AKUTNE HEPATIČNE PORFIRIJE

So skupina bolezni, za katere je značilna motnja v sintezi hema, ki vodi v kopičenje nevrotoksičnih presnovkov in razvoj značilne klinične slike z akutnimi napadi hude bolečine v trebuhu, ki jo običajno spremljajo nevropsihiatrični simptomi. Spekter nevroloških simptomov je obsežen in vključuje prizadetost avtonomnega živčnega sistema (tahikardija, potenje, hipertermija, zaprtje, slabost, bruhanje), perifernega živčevja (izguba moči v udih ali dihalnih mišicah, odsotnost refleksov in senzorike) in osrednjega živčnega sistema (zmedenost, psihoza, motnje zavesti do kome) (3). Zaradi kopičenja porfirinov je urin značilno rdeče obarvan.

Običajno je prisoten vsaj en sprožilni dejavnik, najpogosteje okužba, ob zmanjšanem vnosu hrane in tekočine ter uporabi porfirinogenih zdravil pa se stanje lahko še dodatno poslabša. Med njimi so analgetiki (metamizol in NSAR) in antibiotiki (nitrofurantoin, sulfametoksazol/trimetoprim), ki jih zelo pogosto uporabljamo za obvladovanje bolečine in zdravljenje okužb sečil pri ženskah z bolečino v trebuhu in obarvanim urinom. Napad lahko sprožita tudi alkohol in tobak. Napadi se običajno prvič pojavijo po puberteti in pogosteje prizadanejo ženske, saj spolni hormoni, predvsem progesteron, spodbujajo sintezo hema (4). Napadi so lahko zelo redki in se zgodijo le enkrat v življenju, ali zelo pogosti, vezani na ponavljajoč se sprožilni dejavnik (npr. menstrualni cikel). Kljub avtosomno dominantnemu načinu dedovanja je penetranca zelo različna in tudi potek bolezni se pri članih iste družine lahko močno razlikuje (3).

Akutne porfirije so pomemben diagnostični problem, saj so simptomi zelo raznoliki in jih pogosto zamenjamo za drugo, pogostejše nujno stanje (akutni abdomen, okužba, zastrupitev itd.). Preiskave redko pokažejo posebnosti; najbolj izstopa hiponatremija, ki nastane po mehanizmu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, medtem ko so izvidi slikovnodagnostičnih preiskav praviloma v mejah normalnih vrednosti. Te bolnike pogosto obravnavamo na urgenci brez ustrezne diagnoze in so zato podvrženi povsem naključnemu zdravljenju (3). Zdravljenje z infuzijami (predvsem glukoze) sicer stanje izboljša, napačno zdravljenje (nekateri analgetiki, antibiotiki, anestetiki, antiepileptiki) pa ga lahko močno poslabša. Pomoč pri iskanju ustreznega zdravljenja za bolnika s porfirijo je na voljo na medmrežju: [www.porphyrdrugs.com](http://www.porphyrdrugs.com).

Na akutno porfirijo moramo posumiti, ko smo izključili druge najpogostejše vzroke hude bolečine v trebuhu. Ključen je odvzem urina za določitev porfobilinogena (PBG) in aminolevulininske kisline (ALA) v urinu. Vzorec moramo zavarovati pred svetlobo. Vrednosti profirinov v urinu so najbolj povišane med akutnimi napadi, medtem ko so v obdobju med napadi lahko povsem normalne.

Zdravljenje temelji na obvladovanju simptomov in zdravljenju vzroka. Uporabljamo močne opioidne analgetike. Če ugotovimo sprožilni dejavnik, ga odstranimo oz. zdravimo. Za zauzpostavitev napada lahko zadostuje že infuzija glukoze, a v velikih količinah (tj. 300 g glukoze dnevno). Lahko jo nadomeščamo tudi *per os*, če to dopušča bolnikovo stanje. Ob hudi prizadetosti bolnika in zelo verjetni diagnozi zdravimo z infuzijo hemina (Normosang), obvezno je zdravljenje v intenzivni enoti (3).

## PRESNOVNA ENCEFALOPATIJA

Motnja zavesti je lahko prva manifestacija nekaterih prirojenih presnovnih bolezni. Vzrok je odvisen od osnovne presnovne motnje, med katerimi je najpogostejša hiperamonemija, ki je lahko posledica primarne motnje cikla sečnine ali drugih presnovnih bolezni s kopičenjem presnovkov, ki motijo cikel sečnine (5). Sprožilni dejavnik je običajno akutna bolezen in/ali močno zmanjšan vnos hrane, kar vodi v pospešen katabolizem beljakovin in kopičenje amonijevega iona. Sprva se pojavijo nespecifični nevroshiatrični simptomi, npr. zmedenost, zmanjšana sposobnost kognicije, osebnostne spremembe, lahko tudi agitacija in agresija. Ko je koncentracija amonijevega iona v krvi močno povečana (običajno  $> 200 \mu\text{mol/l}$ ), se pojavi možganski edem, ki vodi v postopno zoževanje zavesti do kome. Smrt nastopi ob herniaciji cerebelarnega pedunkla in posledični kompresiji medule (6).

Primarne presnovne motnje so sicer redek vzrok hiperamonemije, saj gre v veliki večini za pridobljeno motnjo ob jetrni bolezni (zmanjšana kapaciteta cikla sečnine in portosistemski šant), zato moramo vedno prej izključiti bolezen jeter oz. cirozo.

Na prirojeno presnovno bolezen posumimo pri prej zdravem človeku, ki se mu je ob sprožilnem dejavniku stanje nenadno poslabšalo. V pomoč je anamneza oz. heteroanamneza o preteklih nepojasnjenih epizodah in o neobičajnih vedenjskih vzorcih, kot je averzija do beljakovinske hrane (značilno za motnje cikla sečnine). Na presnovno bolezen posumimo tudi, ko zdravljenje bolezni, ki običajno povzročajo motnjo zavesti (npr. okužba, alkoholni opoj), ni uspešno (1).

Pri zdravljenju je pomembno, da čim hitreje zmanjšamo koncentracijo amonijevega iona v krvi in tako preprečimo nastanek oziroma napredovanje možganskega edema, kar v klinični praksi pomeni zmanjšanje katabolizma beljakovin z infuzijo glukoze ter uporabo vezalcev amonijevega iona (natrijev benzoat, natrijev fenilbutirat) in/ali dialize, ki jo uporabljamo pri hudi encefalopatiji (epileptični napad ali koma) (1).

Hiperamonemija ni vedno vzrok encefalopatije pri presnovnih boleznih, ampak je osrednji živčni sistem prizadet zaradi povsem drugačnih patofizioloških mehanizmov. Temu primerna je tudi klinična slika: prizadetost bazalnih ganglijev (organske acidemije), tromboza cerebralnih sinusov (homocistinurija), bolečina v trebuhu, prizadetost perifernega in osrednjega živčnega sistema (akutna porfirija) in kap ali kapi podobni simptomi (Fabryjeva bolezen, bolezen mitohondrijev) (1).

## HIPOGLIKEMIJA

Hipoglikemija je pri odrasli osebi, ki ne prejema zdravil za sladkorno bolezen, neobičajna. V večini primerov gre za sekundarno motnjo ob določenem bolezenskem stanju, kot so sepsa, ciroza jeter, huda podhranjenost, zastrupitev z alkoholom itd. V redkih primerih je hipoglikemija lahko prvi znak presnovne bolezni, ki pa se v veliki večini klinično izrazi že takoj po rojstvu ali v zgodnjem otroštvu, zelo redko šele v odraslosti (7). V osnovi gre za glikogenozo, motnje oksidacije maščobnih kislin ali motnje glukoneogeneze.

Na presnovno motnjo pomislimo od odsotnosti očitnega vzroka, zlasti če je prišlo do hipoglikemije ob stanju, ki povzroči nenadno presnovno obremenitev, npr. daljšemu postenju, telesni dejavnosti, določeni hrani in tudi uživanju alkohola. Slednji sicer lahko povzroči hipoglikemijo tudi pri povsem zdravi osebi, saj moti proces glukoneogeneze, pri presnovni bolezni pa je ta učinek še toliko bolj izražen. Presnovna bolezen je toliko bolj verjetna, če gre hkrati za akutno ali kronično okvaro drugih organskih sistemov (hepatopatija, kardiomiopatija, miopatija), ki so pogosto hkrati prisotne pri npr. glikogenozah ali motnjah oksidacije maščobnih kislin. Ob določenih presnovnih motnjah je lahko hkrati povišana vrednost amonijevega iona ali laktata, ki je sicer pogosta najdba tudi pri bolj pogostih stanjih (sepsa, alkoholna jetrna ciroza, akutni alkoholni opoj).

Hipoglikemijo zdravimo z vnosom glukoze *per os* ali intravensko, odvisno od stanja zavesti (6). Za lažjo postavitev diagnoze je ključno, da še pred zdravljenjem odvzamemo vzorec krvi (tudi urina) za preiskave (Tabela 1).

## PRESNOVNE MIOPATIJE

Presnovne bolezni predstavljajo zelo majhen delež vseh primerov miopatije in rabdomiolize, ki jih obravnavamo na urgenci in v bolnišnici. Najpogostejši vzrok pri odraslih so toksični učinki zdravil ali poškodba mišice. Presnovne miopatije se običajno kažejo kot zmanjšano prenašanje telesnih dejavnosti, bolečine v mišicah ob naporu in mišični krči. Tudi če bolezen še ni ugotovljena, se bolniki preventivno izogibajo telesnim naporom. Rabdomioliza je relativno redek pojav in je pogosta le pri določenih presnovnih boleznih. Običajno jo sproži telesna aktivnost ali drug sprožilni dejavnik (okužba, vročina, postenje). Gre za poškodbo miocitov ob pomanjkanju energije, ki je ob nenadno povečani potrebi organizem ni sposoben zagotoviti (7).

Anamneza je lahko zelo povedna in nas že zgodaj usmeri v diagnosticiranje določene skupine presnovnih bolezni. Bolečina v mišicah, ki nastane zgolj v nekaj minutah po začetku telesne aktivnosti in v nadaljevanju popusti, je bolj značilna za glikogenozo (7). Drugače je pri motnjah oksidacije maščobnih kislin, pri katerih se bolečina pojavi šele po daljšem intervalu ali po koncu telesne dejavnosti (8).

V osnovnih laboratorijskih preiskavah ugotavljamo povišane vrednosti kreatininske kinaze in mioglobina. Kot običajno ob sumu na presnovno bolezen odvzamemo kri in urin za nadaljnje preiskave (Tabela 1).

## LABORATORIJSKE PREISKAVE OB SUMU NA PRESNOVNO BOLEZEN

Urgentni laboratorij ima na voljo omejen nabor preiskav, ki jih lahko izvaja neprekinjeno. Gre za preiskave, ki so potrebne pri diagnosticiranju najpogostejših nujnih bolezenskih stanj,

med katera ne uvrščamo redkih presnovnih bolezni. Diagnosticiranje teh bolezni je kompleksno in časovno zamudno, kar pri akutno bolnem ne pride v poštev, saj je bistveno prav hitro ukrepanje. Kljub temu je ob utemeljenem sumu na presnovno bolezen smiselno, da še pred zdravljenjem odvzamemo in shranimo vzorec krvi in/ali urina za odložene specifične presnovne preiskave. Na ta način lahko dokažemo motnjo v presnovi, ki je v trenutku dekompenzacije najbolj izražena, po zdravljenju pa je ni več možno oz. težje dokazati. Dober primer so akutne jetrne porfirije.

**Tabela 1.** Klinični simptomi/znaki, diferencialna diagnoza, laboratorijske preiskave in zdravljenje.

| KLINIČNI SIMPTOM/<br>ZNAK                                 | DIFERENCIALNA DIAGNOZA                                                                                              | LABORATORIJSKE PREISKAVE                                                                                                                                               | ZDRAVLJENJE                                                  |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>bolečina v trebuhu<br/>z nevrološkimi<br/>simptomi</b> | <b>akutne jetrne porfirije:</b><br>akutna intermitentna porfirija, hereditarna koproporfirija, variegatna porfirija | elektroliti<br>urin* (PBG, ALA) <sup>Ⓢ</sup>                                                                                                                           | intravenska glukoza,<br>opiodni analgetiki,<br>hemin         |
| <b>ENCEFALOPATIJA</b>                                     | <b>hiperamonemija:</b><br>motnje cikla sečnine                                                                      | amonijev ion<br>PAAK/PAVK<br>glukoza<br>urin* (organske kisline, orotska<br>kislina, PBG, ALA) <sup>Ⓢ</sup>                                                            | iv. glukoza,<br>iv. vezalci amonijevega<br>iona,<br>dializa  |
|                                                           | <b>brez hiperamonemije:</b><br>organske acidemije, bolezni<br>mitohondrijev, akutne<br>porfirije                    | kri* (acilkarnitini,<br>aminokisline) <sup>Ⓢ</sup>                                                                                                                     | iv. glukoza,<br>hemin (porfirije),<br>L-karnitin,<br>dializa |
| <b>HIPOGLIKEMIJA</b>                                      | glikogenoze,<br>motnje oksidacije maščobnih<br>kislin,<br>motnje glukoneogeneze                                     | glukoza<br>inzulin* <sup>Ⓢ</sup> , C-peptid* <sup>Ⓢ</sup> ,<br>PAAK/PAVK,<br>laktat,<br>lipidogram,<br>amonijev ion,<br>hepatogram,<br>CK, mioglobin,<br>urin (ketoni) | iv. glukoza<br>dieta                                         |
| <b>MIOPATIJA/<br/>RABDOMIOLIZA</b>                        | glikogenoze,<br>motnje oksidacije maščobnih<br>kislin                                                               | CK, mioglobin, kreatinin,<br>sečnina, PAVK,<br>kri* (acilkarnitini) <sup>Ⓢ</sup> ,<br>urin* (organske kisline) <sup>Ⓢ</sup>                                            | iv. hidracija,<br>iv. glukoza                                |

Legenda: \*preiskave, ki niso nujne ob urgentni obravnavi, temveč odvzamemo vzorec za kasnejšo določitev;

<sup>Ⓢ</sup>shraniti kot zamrznjeno plazmo in/ali na filter papir; <sup>Ⓢ</sup>shraniti v hladilniku; iv. – intravensko.

## ZAKLJUČEK

Urgentna stanja so pri prirojenih boleznih presnove so velik izziv. Zaradi neznačilne klinične slike in slabega poznavanja jih pogosto spregledamo in neustrezno obravnavamo. Ker gre v nekaterih primerih za življenje ogrožajoča stanja, ki zahtevajo specifično zdravljenje, je vsaj osnovno poznavanje kliničnih značilnosti, diagnosticiranja in načel zdravljenja teh bolezni bistvenega pomena.

---

## LITERATURA

1. Hollak CEM, Lachmann RH. Inherited metabolic disease in adults: A clinical guide. In: Lachmann RH, Murphy E. Emergencies. New York: Oxford University Press; 2016. p. 505–7.
2. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2010; 95:40.
3. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrrias. Gastroenterology 2019;157;Suppl 2:365–81.
4. Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A. A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. Arch Intern Med 1990;150:1469.
5. Leonard JV. Acute metabolic encephalopathy: An introduction. Journal of Inherited Metabolic Disease 2005;28:Suppl 4:403–6.
6. McPhail MJ, Bajaj JS, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Pathogenesis and diagnosis of hepatic encephalopathy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010;4:Suppl 3:365–78.
7. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1530.
8. Lang TF. Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). Journal of Inherited Metabolic Disease 2000;32:Suppl 6:675–83.



**6 /**

**GASTROENTEROLOGIJA**





# ODPOVED PREBAVIL

## INTESTINAL FAILURE

TAJDA KOŠIR BOŽIČ<sup>1</sup> BORUT ŠTABUC<sup>1,2</sup>

### IZVLEČEK

Odpoved prebavil je pomanjkljivo delovanje črevesa, ki vodi do nezadostne absorpcije makrohranil ali vode z elektroliti, ter za ohranjanje zdravja ali rasti zahteva parenteralno nadomeščanje hranil in tekočin. Možne vzroke lahko razdelimo v pet skupin: sindrom kratkega črevesa, črevesne fistule, motnje motilitete črevesa, zapore prebavil in bolezni sluznice tankega črevesa. Osnovo zdravljenja je parenteralna prehrana na domu, ki je na voljo tudi bolnikom v Sloveniji.

Ključne besede: odpoved prebavil, parenteralna prehrana, teduglutid.

### ABSTRACT

*Intestinal failure is defined as the reduction of gut function below the minimum necessary for the absorption of macronutrients and/or water and electrolytes, such that intravenous supplementation is required to maintain health and/or growth. The "pathophysiological classification" of IF has identified five major conditions: short bowel, intestinal fistula, intestinal dysmotility, mechanical obstruction, and extensive small bowel mucosal disease. Primary treatment for patients with intestinal failure is home parenteral nutrition, which is also available for Slovenian patients.*

*Keywords: odpoved prebavil, parenteralna prehrana, teduglutid.*

### DEFINICIJA, KLASIFIKACIJA TER EPIDEMIOLOGIJA

Odpoved prebavil je opredeljena kot zmanjšanje črevesne funkcije pod najmanjšo stopnjo, ki je potrebna za absorpcijo makrohranil in/ali vode in elektrolitov, zato je za ohranjanje zdravja in/ali rasti potrebno intravensko nadomeščanje. Zmanjšanje absorpcijske funkcije črevesa, pri katerem za ohranjanje zdravja in/ali rasti ni potrebno intravensko nadomeščanje, je črevesna insuficienca (1).

Na podlagi presnovnih sprememb in pričakovanega izida odpovedi prebavil razvrstimo na:

- **odpoved prebavil tipa I** – akutno, kratkoročno stanje, ki običajno izžveni samo od sebe;
- **odpoved prebavil tipa II** – daljše akutno stanje, pogosto pri presnovno nestabilnih bolnikih, ki zahteva kompleksno večdisciplinarno oskrbo in intravensko dodajanje v obdobju več tednov ali mesecev;
- **odpoved prebavil tipa III** – kronično stanje pri presnovno stabilnih bolnikih z nujnim intravenskim dodajanjem v obdobju več mesecev ali let. Lahko je reverzibilno ali ireverzibilno (1).

Odpoved prebavil **tipa I** je pogosto, kratkotrajno stanje, ki je najpogostejše samoomejujoče. Ocenjujejo, da se pojavi pri približno 15 % bolnikov v perioperativnem okolju po operaciji v trebušni votlini ali v povezavi s kritičnimi boleznimi, kot so poškodbe glave, pljučnica in akutni pankreatitis.

Odpoved prebavil **tipa II** je redko stanje, ki ga največkrat srečamo v primeru abdominalne katastrofe, ter je skoraj vedno povezano s septičnimi in presnovnimi zapleti. Pojavi se pri boleznih, kot so mezenterialna ishemija, volvulus, abdominalna travma, ali po zapleteni operaciji črevesa (dehiscenca anastomoze, nenamerna in neprepoznana črevesna poškodba). Pri odpovedi prebavil tipa II je potrebna dolgotrajna parenteralna prehrana več tednov ali mesecev.

Odpoved prebavil **tipa III** je kronično stanje (kronična odpoved prebavil) pri presnovno stabilnih bolnikih, ki potrebujejo parenteralno prehrano na domu. Kronična odpoved prebavil se lahko razvije iz akutne odpovedi prebavil tipa II ali je posledica bolezni prebavil in sistemskih bolezni, pri katerih je pogosto potrebnih več resekcij črevesa (npr. Crohnova bolezen, radiacijski enteritis, družinska polipoza, kronična intestinalna psevdoostrukcija, intestinalna limfangiektazija ali sistemska skleroza). Je glavna klinična značilnost prirojenih bolezni prebavil, kot so gastroshiza, intestinalna atrezija in displazija črevesnega epitela, ali posledica končnega stadija intraabdominalne in pelvične rakave bolezni (1).

Kronična odpoved prebavil zaradi benigne bolezni je lahko reverzibilno stanje. Parenteralno prehrano na domu lahko po 1–2 letih ukinemo pri 20–50 % bolnikov, odvisno od vzroka kronične odpovedi prebavil. Bolniki s kronično odpovedjo prebavil ob benigni bolezni imajo veliko verjetnost dolgoročnega preživetja na parenteralni prehranski podpori (po 5 letih približno 80 % odraslih in 90 % otrok). Izid je v veliki meri odvisen od oskrbe in strokovne podpore specialistične ekipe. Po podatkih iz raziskav imata dve tretjini bolnikov dobro kakovost življenja in družinskega življenja (1).

Mnenja o zdravljenju kronične odpovedi prebavil ob maligni bolezni v končnem stadiju so različna. V smernicah intravenske prehranske podpore je na splošno ne priporočajo pri bolnikih s kratko pričakovano življenjsko dobo (tj. krajša od 2–3 mesecev).

Odpoved prebavil je najbolj redka organska odpoved. Ocenjena razširjenost pri bolnikih s parenteralno prehrano na domu zaradi kronične odpovedi prebavil ob benigni patologiji je 5–20 ljudi na milijon prebivalcev (1,8). V Sloveniji odraslo populacijo z odpovedjo prebavil obravnavamo na Onkološkem inštitutu in na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

Najpogostejši razlog odpovedi prebavil je sindrom kratkega črevesa, ki je razlog za parenteralno prehrano na domu pri 75 % odraslih in 50 % otrok v Evropi. Kronična odpoved prebavil je po 1–2 letih reverzibilna v 20–50 %, kar je odvisno predvsem od vzrokov odpovedi (1,2).

## PATOFIZIOLOŠKA STANJA, POVEZANA Z ODPOVEDJO PREBAVIL

Patofiziološka stanja, v sklopu katerih se razvije odpoved prebavil, so (1):

1. sindrom kratkega črevesa,
2. črevesna fistula,
3. motnje motilitete črevesa,
4. zapora prebavil,
5. bolezni sluznice tankega črevesa.

Sindrom kratkega črevesa je posledica kirurških posegov ali prirojenih bolezni (npr. gastroshiza, omfalokela, intestinalna atrezija ali malformacija). Označuje ga prisotnost manj kot 200 cm tankega črevesa (2). Primarni patofiziološki mehanizem odpovedi prebavil je zmanjšana absorpcijska površina tankega črevesa. Večje tveganje za razvoj odpovedi prebavil v sklopu sindroma kratkega črevesa imajo bolniki z odsotnostjo debelega črevesa in krajšim preostankom tankega črevesa (3). Odpoved prebavil v sklopu sindroma kratkega črevesa je potencialno reverzibilna zaradi prilagoditvenih lastnosti črevesa.

Črevesne fistule so nefiziološke povezave med dvema deloma prebavnega trakta, med prebavnim traktom in ostalimi organi (npr. z žolčnikom) ter med prebavnim traktom in kožo (enterokutane fistule). Kar 80 % enterokutanih fistul je posledica kirurških posegov, ostalih 20 % pa se pojavlja v sklopu bolezenskih stanj, najpogosteje kot posledica Crohnove bolezni. Ostali vzroki vključujejo radiacijski enteritis, divertikulozo črevesa, maligne bolezni, intra-abdominalno sepsa in poškodbe. Primarni mehanizem razvoja odpovedi prebavil ob intestinalnih fistulah je izguba absorpcijske površine zaradi bolezensko pogojenega obvoda sicer normalne sluznice prebavil (4,5).

O motnjah črevesne motilitete govorimo, ko so prisotne motnje peristaltike ob odsotnosti zapore črevesa. Lahko gre za lokalno-regionalne motnje, npr. ahalazijo in gastroparezo, lahko pa motnje prizadanejo večji del prebavnega trakta. Akutna dismotileteta prebavil, ki se razvije predvsem v sklopu pooperativnega poteka ali z akutno boleznijo povezanega paralitičnega ileusa, je najpogostejši razlog odpovedi prebavil tipa 1 (6). Kronično črevesno dismotiliteto imenujemo kronična črevesna prevdoobstrukcija. Gre za prirojeno ali pridobljeno stanje, ki je posledica vnetij, avtoimunskih bolezni ali jemanja zdravil. Glavni patofiziološki mehanizem odpovedi prebavil je neprenašanje oralnega ali enteralnega hranjenja ob sicer intaktni sluznici prebavil. Sekundarno se pogosto razvije sindrom bakterijske razrasti in povečanega izločanja prebavnih sokov, izguba tekočin pa vodi v razširjene črevesne vijuge (7).

Zapora črevesne svetline je lahko posledica benignega ali malignega bolezenskega stanja. Včasih gre za akutni dogodek, v sklopu katerega se razvije odpoved prebavil tipa 1. Gre za prehodno bolezensko stanje, ki ob operativnem ali konzervativnem zdravljenju izzveni v nekaj dneh. Obstrukcija je lahko podaljšanega poteka, predvsem pri bolnikih, ki razvijejo številne pooperativne zarastline, ali karcinomatoza peritoneja v sklopu maligne bolezni (1).

Bolezni sluznice tankega črevesa lahko povzročijo hudo prizadetost absorpcijske funkcije sluznice tankega črevesa. Absorpcija je zmanjšana do te mere, da ne zadosti energijskim potrebam organizma, kar je tudi osnovni mehanizem odpovedi prebavil pri tej skupini bolnikov. Mednje uvrščamo bolezenska stanja, kot so avtoimunska enteropatija, intestinalna limfangiektazija, celiakija, Crohnova bolezen, radiacijski enteritis in s kemoterapijo povzročen enteritis (1,8).

## OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE ODPOVEDI PREBAVIL

Vse sodobne smernice priporočajo, da bolnike s parenteralno prehransko podporo obravnavajo člani večdisciplinarne ekipe. Mednje uvrščamo specialiste kirurge in gastroenterologe, specializirane medicinske sestre, dietetike in farmacevte. Potrebni so lahko tudi drugi strokovnjaki, na primer psihologi in socialni delavci (1). Osnova zdravljenja odpovedi prebavil je parenteralna prehrana na domu (1). V ta namen morajo bolniki ali njihovi svojci opraviti hospitalno edukacijo, ki v tujini včasih poteka tudi ambulantno. Po opravljeni edukaciji obiskujejo subspecialistično ambulatorio, kjer poleg ocene kliničnega stanja in laboratorijskih

meritev izvajajo tudi merjenje telesne sestave. Glede na rezultate preiskav zdravnik s specialnimi znanji klinične prehrane prilagodi režim parenteralne prehrane. Če se ob parenteralni prehrani pojavljajo hujši zapleti, moramo razmisliti o presaditvi črevesa (1). Obstajajo tudi druge možnosti kirurškega zdravljenja, kot je povečanje absorptivne površine črevesa (9).

Farmakološko zdravljenje je prilagojeno klinični sliki in vzroku odpovedi prebavil. Za zmanjšanje gastrointestinalnih izločkov predpišemo zaviralce protonske črpalke ali antagonist receptorja H<sub>2</sub> (10). Kot antisekretorno sredstvo lahko kratek čas uporabljamo oktreotid. Loperamid, opijevo tinkturo in kodein uporabljamo za upočasnitev peristaltike. Pridruženo razrast bakterij črevesa zdravimo z antibiotiki (1).

## **TEDUGLUTID – NOVA MOLEKULA ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SINDROMOM KRATKEGA ČREVESA**

Za zdravljenje skrbno izbrane skupine bolnikov s sindromom kratkega črevesa se vedno bolj uveljavlja analog GLP-2 (*angl.* glucagon-like peptide-2) – teduglutid. Zdravilo je indicirano za zdravljenje bolnikov, starih eno leto ali več. Bolniki morajo biti presnovno stabilni, obdobje prilagajanja črevesa po operaciji pa mora biti končano. Kontraindikacije za zdravljenje so aktivna maligna bolezen, sum na maligno bolezen ali anamneza maligne bolezni prebavil v zadnjih petih letih (11).

Glukagonu podoben peptid-2 (GLP-2) je beljakovina, ki jo izločajo celice L v črevesu. Poveča črevesni in portalni pretok krvi, zavira izločanje želodčne kisline ter zmanjša motiliteto črevesa. V številnih predkliničnih raziskavah so ugotovili, da ohranja celovitost črevesne sluznice ter preko zvečanja višine resic in globine kript vpliva na rast in regeneracijo črevesa (12).

Izsledki kliničnih raziskav kažejo, da zdravljenje s teduglutidom poveča absorpcijo tekočine iz prebavil za približno 750–1000 ml/dan, izboljša absorpcijo makrohranil in elektrolitov ter zmanjša izločanje stomalne ali fekalne tekočine. Zdravljenje s teduglutidom statistično pomembno zmanjšuje potrebo po parenteralni prehrani. Učinki trajajo le ob stalnem zdravljenju in po treh tednih od ukinitve izzvenijo (11).

Neželeni učinki zdravljenja so bolečine v trebuhu, napetost, okužbe dihal (vključno z nazofaringitisom, gripo, okužbami zgornjih dihal in okužbami spodnjih dihal), slabost, reakcije na mestu vbizganja, glavobol in bruhanje. Večina reakcij je blage ali zmerne stopnje (11).

---

## LITERATURA

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Pelaez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015;34:171–80.
2. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111–34.
3. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006;55:12.
4. Becker HP, Willms A, Schwab R. Small bowel fistulas and the open abdomen. *Scand J Surg* 2007;96:263–71.
5. Schechter WP, Hirshberg A, Chang DS, Harris HW, Napolitano LM, Wexner SD, et al. Enteric fistulas: principles of management. *J Am Coll Surg* 2009;209:484–91.
6. Di Lorenzo C, Youssef NN. Diagnosis and management of intestinal motility disorders. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:50–8.
7. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract* 2013;28:307–16.
8. Pironi L, Goulet O, Buchman A, Messing B, Gabe S, Candusso M, et al. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clin Nutr* 2012;31:831–45.
9. Thompson JS. Strategies for preserving intestinal length in the short-bowel syndrome. *Dis Colon Rectum* 1987;30:208–13.
10. Houben GM, Hooi J, Hameeteman W, Stockbrugger RW. Twenty-four-hour intragastric acidity: 300 mg ranitidine b.d., 20 mg omeprazole o.m., 40 mg omeprazole o.m. vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:649–54.
11. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001;120:806–15.
6. Remholm L, Hornum M, Henriksen BM, Larsen S, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:314–19.



# PRESEJANJE ZA RAK TREBUŠNE SLINAVKE

SCREENING FOR PANCREATIC CANCER

**BORUT ŠTABUC<sup>1,2</sup>, SEBASTJAN STEFANOVIČ<sup>1</sup>**

## IZVLEČEK

Rak trebušne slinavke je deseta najpogostejša vrsta raka in četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka na svetu. Bolezenski simptomi raka trebušne slinavke se pojavijo pozno, zato je kljub napredku v diagnosticiranju in onkološkem zdravljenju petletno preživetje samo 3-odstotno. Presejanje raka trebušne slinavke priporočamo osebam z visokim tveganjem raka trebušne slinavke, med katere uvrščamo osebe z dvema ali več sorodniki v prvem in drugem kolenu z rakom trebušne slinavke ter bolnike s tumorskimi sindromi in genetskimi mutacijami, ki so povezani z večjim tveganjem raka trebušne slinavke. Tveganje povečujejo tudi vplivi okolja, kot so kajenje, prekomerno uživanje alkohola in debelost. Tipične presejalne metode vključujejo slikanje z magnetno resonanco in endoskopsko ultrasonografijo. V preglednem prispevku povzemamo trenutne standarde in priporočila za presejanje raka trebušne slinavke.

Ključne besede: presejanje, rak trebušne slinavke, diagnosticiranje, genetske mutacije.

---

## ABSTRACT

*Pancreatic cancer is the world's tenth most common cancer and the fourth most common cause of cancer related death. Disease symptoms of pancreatic cancer appear late, so despite advances in diagnosis and oncology treatment, 5-year survival is about three percent. Pancreatic surveillance is recommended in people at high risk for pancreatic cancer. The high-risk group includes people with two or more first and second-degree relatives with pancreatic cancer, patients with tumor syndromes and genetic mutations that are associated with an increased risk of developing pancreatic cancer. The risk is also increased by environmental influences such as smoking, excessive alcohol consumption or obesity. Typical screening methods include magnetic resonance imaging and endoscopic ultrasonography. The review article summarizes current standards and screening recommendations for pancreatic cancer.*

*Keywords: surveillance, pancreatic cancer, diagnostics, genetic mutations.*

## UVOD

Rak trebušne slinavke je sedma najpogostejša vrsta raka v Evropi in obsega 2,8 % vseh rakavih bolezni pri moških in 3,4 % pri ženskah. V Evropi je leta 2017 zbolelo 103.845 oseb. Pojavnost (incidenca) narašča za približno 1,2 % na leto. Je četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Več kot 95 % bolnikov umre (1). Ocenjujejo, da bo zaradi raka trebušne slinavke do leta 2030 umrlo več bolnikov kot zaradi raka dojke ali raka debelega črevesa (2). Po podatkih Registra raka RS je v letih 2012–2016 na letni ravni na novo zbolelo 378 ljudi, 195 moških in 183 žensk. Ocenjujejo, da bo leta 2019 leta na novo zbolelo že 417 ljudi, od tega 220 moških in 197 žensk (3).

Srednje preživetje po diagnozi je 3–9 mesecev, enoletno preživetje pa 10–23 %. Petletno preživetje se v zadnjih 20 letih ni spremenilo in je manjše od 5 %.

Edino kurativno zdravljenje raka trebušne slinavke je radikalna operacija, a je izvedljiva le v stadiju I ( $T_1-T_2$ ,  $N_0$ ) in v stadiju II ( $T_3$ ,  $N_0$ ,  $T_1-T_3$ ,  $N_1$ ). Starost je relativna kontraindikacija za operacijsko zdravljenje. Razširjena limfadenektomija ne prinaša koristi za preživetje. Srednje preživetje po radikalni operaciji je 15 mesecev, 5-letno preživetje po radikalni resekciji pa približno 20 %. Bolnikom z mejno resektabilnimi tumorji danes priporočajo neoadjuvantno kemoterapijo. Bolnike z neoperabilnimi, metastatskimi tumorji zdravimo s kemoterapijo in/ali z obsevanjem. Srednje preživetje tovrstnih bolnikov je 3–9 mesecev. Samo 2 % bolnikov preživi več kot tri leta (4).

Ker so bolezenski znaki neznačilni, moramo na raka trebušne slinavke pomisliti ob pojavu enega ali več opozorilnih znakov: nepojasnjeno izgubljanje telesne teže, depresija, znaki zlatenice brez bolečine, slabost, bolečina v trebuhu, bolečina na sredini hrbta, spremembe v izločanju blata (driska, steatoreja), sladkorna bolezen, ki ni povezana s povečanjem telesne teže, in globoka venska tromboza.

Nevarnostne dejavnike lahko razdelimo na dejavnike, na katere ne moremo vplivati, in na dejavnike, ki so povezani z življenjskim slogom.

Dejavniki, na katere ne moremo vplivati, so starost, spol, rasa, krvna skupina in genetski dejavniki, npr. podedovane in pridobljene genetske mutacije, kronični pankreatitis, sladkorna bolezen in pankreatične ciste. Dejavniki, na katere lahko vplivamo, so povezani z življenjskim slogom in vključujejo telesno težo, telesno aktivnost, uživanje alkohola in kajenje (5,6). Kajenje in prekomerno škodljivo pitje alkohola povečujeta tveganje raka trebušne slinavke. Kar 20–35 % primerov je povezanih s kajenjem. Kadilci in nekdanji kadilci, ki so prenehali s kajenjem pred 5 leti, imajo večje tveganje kot nekadilci (razmerje obetov (OR) 1,71 za kadilce in 1,78 za tiste, ki so prenehali kaditi) (7). Pri osebah, ki so prenehale kaditi pred več kot petimi leti, se je tveganje znižalo na enako raven kot pri nekadilcih (8). Pomemben nevarnostni dejavnik za nastanek raka trebušne slinavke je pankreatitis. Desetletno kumulativno tveganje je 1,8 %, 20-letno pa 4 %, ne glede na etiologijo kroničnega pankreatitisa (9).

Debelost (OR 1,8 pri moških in 1,22 pri ženskah) je neodvisni dejavnik tveganja za nastanek raka trebušne slinavke. Pri debelih posameznikih se bolezen začne prej kot v ostali populaciji.

Povečano tveganje raka trebušne slinavke imajo tudi osebe s sladkorno boleznijo. V metaanalizi 88 raziskav (50 kohortnih raziskav in 30 raziskav primerov s kontrolami) pri bolnikih s sladkorno boleznijo ugotavljajo večje relativno tveganje raka trebušne slinavke v primerjavi z bolniki brez sladkorne bolezni (relativno tveganje (RR) 2,08; 95 % IZ 1,87–2,32) (10). Izsledki epidemioloških raziskav kažejo, da v treh letih po novoodkriti sladkorni bolezni za rakom



trebušne slinavke zboli 0,4–0,8 % bolnikov, starejših od 50 let (10,11). Dlje kot ima bolnik sladkorno bolezen, večje je tveganje (11). Bolniki z novoodkritim rakom trebušne slinavke imajo tudi večje tveganje sladkorne bolezni, zlasti v treh letih od postavitve diagnoze (12).

Trenutno ni dovolj dokazov za smiselnost presejanja kadičev ali bolnikov s prekomerno telesno težo, ki nimajo dodatnih dejavnikov tveganja za raka trebušne slinavke (8).

V metaanalizi, ki je vključevala 1083 bolnikov z rakom trebušne slinavke in 1950 kontrol, ugotavljajo večje tveganje pri bolnikih, ki so bili okuženi z bakterijo *Helicobacter pylori* (OR 1,47; 95 % IZ 1,2–1,8) (13).

Presejanja za raka trebušne slinavke v splošni populaciji zaradi relativno nizke pojavnosti ne priporočamo, priporočljivo pa je pri osebah z večjim tveganjem (8).

Mednarodni konzorcij za presejanje raka trebušne slinavke (*angl.* International Cancer of the Pancreas Screening, CAPS) je leta 2020 leta izdal posodobljen predlog priporočil za presejanje in vodenje bolnikov z večjim tveganjem raka trebušne slinavke. Priporočila temeljijo na doslej zbranih podatkih o nastanku in poteku bolezni, genetskih mutacijah, interakciji tumorskih celic ter diagnosticiranju in zdravljenju.

## KATERE SKUPINE OSEB SO PRIMERNE ZA PRESEJANJE?

Tveganje raka trebušne slinavke se s starostjo povečuje. Po tridesetem letu pojavnost narašča in doseže vrh v šestem do osmem desetletju (6,14).

Če sta v družini dva ali več sorodnikov iz prvega ali drugega kolena z rakom trebušne slinavke, se tveganje poveča za 8 %. Tveganje je večje, če hkrati naključno ugotovimo mucinozne ciste (5). Bolniki z mucinoznimi cističnimi neoplazmami in intraduktalnimi papilarnimi mucinoznimi neoplazmami trebušne slinavke (IPMN) imajo večje tveganje raka trebušne slinavke. Pri IPMN glavnega pankreatičnega voda je srednje tveganje raka 61,6 %, pri IPMN stranskih vodov pa 25,5 % (15). Tovrstne bolnike sledimo po uveljavljenih mednarodnih smernicah z endoskopsko ultrazvočno preiskavo (EUZ) ali magnetnoresonančnim slikanjem (MRI).

Presejanje priporočamo pri nosilcih genetskih mutacij v genih *BRCA 1*, *BRCA 2*, *ATM*, *PALB 2*, *CDKN 2A*, *STK 11*, *MLH 1*, *MSK 2*, *PRSS1*, *CPA 1* in *CTRC* (Tabela 1). Pri nosilcih genetskih mutacij tveganje raka trebušne slinavke povečajo nevarnostni dejavniki, povezani z življenjskim slogom, kot so kajenje, prekomerno uživanje alkohola, kronični pankreatitis, debelost, sladkorna bolezen in drugi.

**Peutz-Jeghersov sindrom (PJS)** je povezan z mutacijami v tumor supresorskih genih *LKB1/STK11* na kromosomu 19, ki uravnavajo povezovanje in delitev celic ter njihovo rast. Bolniki s to mutacijo imajo 132-krat večje tveganje raka trebušne slinavke. Diagnozo rak trebušne slinavke pri tej skupini bolnikov postavimo pri povprečni starosti 40,8 leta. Glede na visoko tveganje raka pri bolnikih s PJS svetujemo presejanje teh bolnikov ne glede na družinsko anamnezo (5).

**Familiarni atipični multipli melanom (FAMMM)** je avtosomno dominantni sindrom z mutacijami v tumor supresorskem genu *CDKN2A*. *CDKN2A* vpliva na celični cikel in s svojimi genskimi produkti p16 in p14 vpliva na proteine *CDK4*, *CDK6*, p53 in *Mdm2*(5). Bolniki s tem sindromom imajo 13-krat do 39-krat večje tveganje raka trebušne slinavke. Rak trebušne slinavke se v tej skupini pojavlja v starosti 40,8 leta. Presejanje za nosilce mutacij gena *CDKN2A* in gena *STK11* svetujemo ne glede na družinsko anamnezo. Presejanje za nosilce mutacije v genih *BRCA2*, *PALB2* in *ATM* svetujemo osebam, ki imajo raka trebušne slinavke v ožjem sorodstvu.

**Hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (Lynchev sindrom)** je avtosomno dominantni sindrom z mutacijami genov MLH1, MSH2 in MSH6, ki sodelujejo v popravljanju DNK. Osebe s tem sindromom imajo visoko tveganje kolorektalnega karcinoma in 8,6- do 11-krat večje tveganje raka trebušne slinavke (16).

**Dedni pankreatitis** se deduje avtosomno dominantno. Običajno so prisotne mutacije v genih PRSS1 in SPINK1. Tveganje raka trebušne slinavke je 40 %. Presejanje oseb z dednim pankreatitisom svetujemo ne glede na prisotnost mutacij (17,20).

**Tabela 1.** Genetske mutacije, povezane z rakom trebušne slinavke (5,6,8).

| Ozadje                                                          | Gen                 | Tveganje za raka raka |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| <b>Sindromi družinskega raka</b>                                |                     |                       |
| Peutz-Jeghersonov sindrom (PJS)                                 | LKB1/STK1           | 35 %                  |
| familiarni atipični multipli melanom (FAMM)                     | CDKN2A/CDK4         | 17 %                  |
| Li-Fraumenijev sindrom                                          | TP53                | 5–8 %                 |
| hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (Lynchev sindrom) | MLH1/MSH2/6         | < 5 %                 |
| familiarna adenomatозна polipoza                                | APC                 | < 5 %                 |
| ataksija telangiektazija                                        | ATM                 | < 5 %                 |
| dedni rak dojke in jajčnikov                                    | BRCA 1              | 1,2 %                 |
| dedni rak dojke in jajčnikov                                    | BRCA 2              | 2–5 %                 |
| <b>motnje v delovanju trebušne slinavke</b>                     |                     |                       |
| dedni pankreatitis                                              | PRSS1/SPINK1        | 40 %                  |
| cistična fibroza                                                | CFTR                | 5 %                   |
| družinski pankreatični rakavi sindrom                           | BRCA2/PALB2/ATM,... | 40 %                  |

Legenda: ATRA – all trans retinojska kislina, TKI – zaviralci tirozin kinaze.

## PRI KATERI STAROSTI PRIČNEMO S PRESEJANJEM?

Po priporočilih številnih mednarodnih združenj s presejanjem pričnemo v starosti 40 let ali deset let pred prvim potrjenim rakom trebušne slinavke v ožjem sorodstvu. Za zdaj ni dokazov, da je pričetek presejanja v starosti 40 let učinkovit pri vseh osebah z ugotovljenimi genetskimi mutacijami. Pri osebah, ki izpolnjujejo družinska merila tveganja (brez opredeljene genske mutacije), priporočajo pričetek presejanja pri 50. letu ali pozneje, saj pri tistih z enim ali dvema sorodnikoma brez znanih genetskih mutacij v prvem kolenu večino primerov raka ugotovijo po 55. letu starosti. Pri osebah brez raka v ožjem sorodstvu se rak trebušne slinavke pojavi 3–5 let kasneje. Pri kadilcih se rak pojavi pri nižji starosti kot pri nekadilcih, a zaenkrat pri kadilcih, ki nimajo drugih dejavnikov tveganja, presejanja ne priporočajo (2,16).

Osebam z mutacijo v genu *CDKN2A* začetek presejanja svetujejo pri starosti 50 let, nato na vsaka tri leta (18).

## DIAGNOSTIČNI TESTI ZA PRESEJANJE

Za prepoznavanje sprememb pri simptomatskim bolnikih ali pri posameznikih s povečanim tveganjem raka trebušne slinavke uporabljamo naslednje diagnostične preiskave (5,8,16): ultrazvok trebuha (UZ), endoskopski ultrazvok (EUZ), endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP), računalniško tomografijo (CT), magnetnoresonančno slikanje (MRI) in pozitronsko emisijsko tomografijo (PET). Za presejanje priporočajo EUZ in MRI.

**Ultrazvok trebuha** je zaradi neinvazivnosti in dostopnosti prva diagnostična metoda. UZ preiskava je zaradi umeščenosti trebušne slinavke v retroperitoneju pri prepoznavanju lezij trebušne slinavke pogosto nenatančna. Občutljivost UZ preiskave je običajno manjša od 70 %, zato je za presejanje, predvsem oseb z večjim tveganjem, ne priporočajo.

**Endoskopski ultrazvok in magnetna resonanca** sta zaradi visoke občutljivosti in specifičnosti najprimernejša načina presejanja raka trebušne slinavke. Obe preiskavi se dopolnjujeta. MRI je posebej občutljiva za odkrivanje cističnih lezij, EUZ pa za solidne tumorje in majhne nevroendokrine tumorje. Natančno vzorčenje lezij lahko dosežemo z EUZ vodeno biopsijo.

**Računalniško tomografijo s kontrastom** zaradi visoke občutljivosti in visoke specifičnosti uporabljamo za oceno resektabilnosti tumorjev. Zaradi večje izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju za presejanje ni primerna. Glavna pomanjkljivost EUZ, MRI in CT v presejalnih programih so stroški in visoka stopnja lažno pozitivnih rezultatov (19).

Določanja serumskih koncentracij **CA 19-9 (karboanhidratni antigen)** v presejanju ne uporabljamo. Tumorski označevalec CA19-9 ima diagnostično vrednost le pri osebah, pri katerih s slikovnodagnostičnimi metodami ugotovimo spremembe, ki so zelo sumljive za raka trebušne slinavke (5).

## ZAPLETI PRESEJANJA

Med presejanjem lahko pride do številnih zapletov, ki so posledica uporabe intravenskih kontrastnih sredstev, medtem ko pri EUZ vodeni biopsiji trebušne slinavke lahko pride do poškodb, iatrogenega pankreatitisa, okužb in krvavitev. Do zapletov lahko pride tudi med uporabo sedacije in globoke sedacije s propofolom.

Kirurški posegi lezij pri osebah z visokim tveganjem ne povečajo smrtnosti in obolevnosti v primerjavi s kirurškimi posegi zaradi raka trebušne slinavke (9), vendar je lahko zaradi presejanja več kirurških posegov zaradi benignih lezij ali lezij z nizkim tveganjem za nastanek raka, kar lahko poveča obolevnost in smrtnost (9,16). Presejanje za raka trebušne slinavke je smiselno samo pri osebah, ki so sposobne operacijskega zdravljenja. Kirurški posegi se lahko izvajajo samo v specializiranih centrih po predhodni predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju.

## ZAKLJUČEK

S presejanjem oseb ki imajo v ožjem sorodstvu raka trebušne slinavke, oseb z mucinoznimi cistami in oseb z genetskimi mutacijami lahko odkrijemo raka trebušne slinavke v zgodnji fazi in tako vplivamo na preživetje bolnikov. Potrebne so nadaljnje raziskave o uspešnosti presejanja ter stroškovni učinkovitosti in vplivu presejalnih programov na obolevnost in umrljivost bolnikov z rakom trebušne slinavke.

Presejalne teste bo potrebno dodatno izpopolniti, da bi dosegli čim večjo občutljivost in specifičnost ter omogočili odkrivanje sprememb z visokim tveganjem za razvoj raka, vključno z vrednostmi bioloških označevalcev. V zadnjem času veliko pričakujemo od novih tumorskih označevalcev na osnovi tumorske DNK, ki imajo visoki občutljivost in specifičnost za odkrivanje raka trebušne slinavke tudi pri splošni populaciji.

## LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913–21.
3. Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka Republike Slovenije; 2019.
4. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hoolebecque A, Burtun P, Goere G, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations 2017. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v56–68.
5. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020;69:7–17.
6. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;159:358–62.
7. FINDERLE S., ŠTABUC B. Nevarnostni dejavniki za razvoj duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke. *Gastroenterolog* 2017; Suppl 1:42–50.
8. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, Canto M, Goggins M, Moravek C, et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2019;37:153–64.
9. Canto MI, Kerdsirichairat T, Yeo CJ, Hruban RH, Shin EJ, Almario JA, et al. Surgical Outcomes After Pancreatic Resection of Screening-Detected Lesions in Individuals at High Risk for Developing Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg* 2020;24:1101–10.
10. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2453–62.
11. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076–83.
12. Bonelli L, Aste H, Bovo P, Cavallini G, Felder M, Gusmaroli R, et al. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas* 2003;27:143–9.
13. Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e75559.
14. Ries LG, Eisner CL, Kosary BF, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996. Bethesda MD: National cancer institute; 1999.
15. FINDERLE S, ŠTABUC B. Diagnostični algoritmi in zamejitev rakov prebavil. *Gastroenterolog* 2016;20:Suppl 1:68–85.
16. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: Why, how, and who? *Ann Surg* 2013;257:17–26.
17. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223–62.
18. Beinfeld MT, Wittenberg E, Gazelle GS. Cost-effectiveness of whole-body CT screening. *Radiology* 2005;234:415–22.
19. Swanson RS, Pezzi CM, Mallin K, Loomis AM, Winchester DP. The 90-Day Mortality After Pancreatectomy for Cancer Is Double the 30-Day Mortality: More than 20,000 Resections from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2014;21:4059–67.
20. Benzel J, Fendrich V. Familial pancreatic cancer. *Oncol Res Treat* 2018;41:611–8.

# KLINIČNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S KRONIČNIM PANKREATITISOM – SLOVENSKA PRIPOROČILA

SLOVENIAN RECOMMENDATIONS FOR MANAGEMENT  
OF CHRONIC PANCREATITIS

DARKO SIUKA<sup>1,2</sup>, KATJA TEPEŠ<sup>3</sup>, LUKA STRNIŠA<sup>1</sup>

## IZVLEČEK

Kronični pankreatitis je bolezen s stalnim ali ponavljajočim se vnetjem parenhima trebušne slinavke, ki vodi v propad žleznega parenhima in fibrozo, kronično bolečino ter razvoj eksokrine in endokrine insuficience. Potrebno je zgodnje odkrivanje bolezni, saj le tako lahko preprečimo razvoj podhranjenosti, izboljšamo kakovost življenja in omogočimo zgodnje odkrivanje karcinoma trebušne slinavke, ki se pogosteje pojavlja v sklopu kroničnega pankreatitisa. Priporočila za obravnavo bolnikov s kroničnim pankreatitisom smo oblikovali na podlagi nedavno objavljenih evropskih smernic (HaPanEU).

Ključne besede: kronično vnetje, trebušna slinavka, eksokrina insuficienca trebušne slinavke, endokrina insuficienca trebušne slinavke, zdravljenje.

## ABSTRACT

*Chronic pancreatitis is commonly defined as a recurring or chronic inflammatory process of the pancreas, which leads to tissue injury and fibrosis, chronic pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. It is important to early recognize the disease to prevent malnutrition, improve quality of life and recognize pancreatic cancer in the early stages. Written recommendations for management of chronic pancreatitis are based on the latest European guidelines (HaPanEU).*

*Keywords: chronic inflammation, pancreatic exocrine insufficiency, pancreatic endocrine insufficiency, therapy.*

## UVOD

Kronični pankreatitis (KP) je napredujoče kronično vnetje trebušne slinavke, za katerega so značilni napredujoč in nepopravljiv propad žleznega parenhima in fibroza, kronična bolečina ter izguba eksokrine in endokrine funkcije žleze, ki povzroči malabsorpcijo, sladkorno bolezen in poveča tveganje raka trebušne slinavke (1). Pojavnost KP v Evropi je 5–10/100.000 prebivalcev s srednjim preživetjem 20 let in razširjenostjo 120/100.000 prebivalcev. Moški zbolevajo trikrat pogosteje kot ženske, večinoma v starosti 35–55 let (2). V zadnjih letih je prišlo

do izboljšanja diagnosticiranja in obravnave bolnikov s KP, kar dokazujejo različne nacionalne smernice in nedavno oblikovane evropske smernice (HaPanEU). V naši delovni skupini želimo poenotiti obravnavo slovenskih bolnikov s KP med posameznimi centri, jo nadgraditi s sodobnimi dognanji in jo prilagoditi slovenskemu zdravstvenemu sistemu ob upoštevanju priporočil in prvin klinične prakse sodobnih priporočil v Evropi in v svetu.

## ETIOPATOGENEZA

Kronični pankreatitis (KP) je posledica škodljivega delovanja različnih dejavnikov okolja, ki v kombinaciji z genetskimi in imunskimi dejavniki sprožijo bolezen.

Pri nastanku fibroze sodeluje več dejavnikov. Prvi dejavnik je znižanje izločanja bikarbonata zaradi genetskih dejavnikov, vpliva alkohola ali mehanske obstrukcije. Drugi dejavnik je intraparenhimska aktivacija prebavnih encimov zaradi genetskih dejavnikov in/ali v kombinaciji z vplivom okoljskih dejavnikov (kajenje in alkohol). V pankreatičnih vodih se oborijo beljakovinski precipitati s sekundarnimi kalcifikacijami, kar vodi v duktalno hipertenzijo in acinarno atrofijo. Povečan tlak v žlezi povzroči kronično ishemijo. Vnetje dodatno stimulirajo prosti radikali, katerih raven je pri kajenju in uživanju alkohola povišana.

Najpogostejši vzrok KP pri odraslih je uživanje alkohola, pri otrocih pa cistična fibroza. V 28 % vzroka ne ugotovimo in govorimo o idiopatskem kroničnem pankreatitisu.

**Alkohol.** Prekomerno uživanje alkohola je vzrok 50–84 % primerov KP. Pojavnost je sorazmerna s povprečno količino zaužitega alkohola. Ocenjujejo, da gre za uživanje vsaj 80 g alkohola na dan v obdobju vsaj šestih let, medtem ko vrsta alkoholne pijače nima bistvenega vpliva (3). Čeprav je alkohol najpogostejši vzrok KP, se bolezen pojavi pri manj kot 5 % prekomernih uživalcev alkohola.

**Kajenje.** Kajenje cigaret je neodvisen dejavnik tveganja za nastanek in napredovanje KP, zato moramo vse bolnike spodbujati, da kajenje opustijo (4). Povezano je tudi s poslabšanjem bolečine in s kalcinacijami v trebušni slinavki.

**Idiopatski KP (do 28 %).** Poznamo zgodnji tip (pojavnost v 2. ali 3. desetletju) in pozni tip (pojavnost v 6. ali 7. desetletju). Za zgodnji tip sta značilna kronična bolečina ter zelo počasno nastajanje kalcinacij in pankreatične insuficience. Medtem ko pri poznem tipu bolečina ni zelo izražena, pa se pogosteje in hitreje razvijejo kalcinacije ter eksokrina in endokrina insuficienca. Pri 45 % bolnikov so našli genetske dejavnike, ki povečajo verjetnost nastanka KP. Gre za večinoma nedominantne mutacije v genih za encime za aktivacijo, sekrecijo, inaktivacijo ter degradacijo tripsina, ki so povezane le z večjim tveganjem bolezni.

**Avtoimunski pankreatitis (AIP)** je kronično fibrotično vnetje trebušne slinavke, ki pogosto posnema simptome raka trebušne slinavke in se odziva na zdravljenje z glukokortikoidi. Pri bolnikih z nejasno etiologijo KP moramo izključiti AIP. Morfološke spremembe, ki so vidne le v 40 % primerov, so iregularne zožitve pankreatičnega voda brez prestenotične dilatacije in zadebeljena konfiguracija trebušne slinavke. Kalcinacije so redkejšje. Poznamo dva podtipa AIP (Tabela 1):

- **AIP tipa 1 (4–6 % vseh KP)** označujejo povišane vrednosti IgG4 in je del širše slike bolezni IgG4. Gre za kronično vnetje trebušne slinavke, ki ga v 60 % spremlja prizadetost drugih organov, kot so žolčni vodi, žleze slinavke, ledvici, retroperitonej in bezgavke. KP lahko spremljajo strikture žolčnih vodov, hilarna limfadenopatija, sklerozirajoči sialadenitis, retroperitonealna fibroza in tubulointersticijski nefritis.

Prizadetost drugih organov se lahko pojavi pred pankreatitisom, hkrati s pankreatitisom ali po začetku pankreatitisa. Striktura žolčnih vodov so na videz enake kot primarni sklerozirajoči holangitis (PSC), a se odzivajo na zdravljenje z glukokortikoidi. Histološka značilnost je limfoplazmocitni sklerozirajoči pankreatitis (s številnimi IgG4-pozitivnimi vnetnicami), pogosto sta prisotna obliterantni flebitis in periduktalna fibroza.

- **AIP tipa 2** je redkejši, enako pogost pri obeh spolih, vrh pojavnosti pa je pri 50. letu. Histološke spremembe, vidne pri AIP tipa 2, so idiopatski duktalno-centrični pankreatitis in granulocitne epitelne lezije. Pogostejše se pojavlja pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo, predvsem ulceroznim kolitisom. Hkratne prizadetosti drugih organov ali zvišanih vrednosti IgG4 ni. Diagnozo postavimo s histološkim pregledom (5).

**Tabela 1.** Podtipa avtoimunskega pankreatitisa (AIP) in njune razlike (7).

| AIP tipa 1                                                                                                               | AIP tipa 2                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ↑ IgG4                                                                                                                   | normalne vrednosti IgG4                                                                                                                                |
| limfoplazmocitni sklerozirajoči pankreatitis (LSPS)<br>obliterantni flebitis<br>periduktalna fibroza                     | duktalno-centrični pankreatitis (IDCP)<br><b>granulocitne epitelne lezije</b> – GEL (v majhnih vodih in v acinusi) – destrukcija in zamašitev svetline |
| ↑ IgG4 v tkivu (> 10 celic/hpf)                                                                                          | IgG4 v tkivu ni ali < 10 celic/hpf                                                                                                                     |
| del širše slike IgG4 bolezni<br>(sklerozirajoči holangitis, sklerozirajoči sialadenitis, retroperitonealna fibroza itd.) | ni sistemska bolezen<br>v 30 % KVČB (UC)                                                                                                               |
| sedmo desetletje, v 70 % moški                                                                                           | peto desetletje, ni razlik glede na spol                                                                                                               |
| relaps 20–60 %                                                                                                           | relaps < 10 %                                                                                                                                          |

**Hereditarni KP (0,3 % KP).** Najpogostejše genetske mutacije, ki lahko povzročijo KP, so različice v PRSS1, SPINK1, CPA1 in tudi cistična fibroza (CFTR), redkeje CTSC in CEL (6). Mutaciji N29I in R128N v genu za tripsinogen (SPINK1) sta prisotni pri dveh tretjinah dednega pankreatitisa z 80-odstotno penetranco in avtosomno dominantnim dedovanjem (7).

Običajno se hereditarni pankreatitis pojavi pred 20. letom starosti kot ponavljajoči se akutni pankreatitis. Potek akutnih epizod pankreatitisa se v ničemer ne razlikuje od akutnega pankreatitisa zaradi drugih vzrokov. Navadno imajo bolniki 2–4 ponovitve letno, redko ob njih nastopijo zapleti. Tudi KP, ki se razvije po opisanih epizodah, se ne razlikuje od idiopatskega juvenilnega KP pri otrocih ali kroničnega idiopatskega ali alkoholnega pankreatitisa pri odraslih.

Na hereditarni pankreatitis posumimo, če ni jasnega vzroka KP in ima bolnik vsaj enega sorodnika z nepojasnenim KP. Testiranje je torej indicirano pri pozitivni družinski anamnezi in pri bolnikih, mlajših od 20 let (6).

**Hiperkalcemija in hipertrigliceridemija.** Primarni hiperparatiroidizem (pHPT) je povezan z akutnim in kroničnim pankreatitisom. En odstotek bolnikov s KP ima pHPT in 12 % bolnikov s pHPT ima pankreatitis s kalcinacijami ali brez kalcinacij v trebušni slinavki (6). Hipertrigliceridemija le redko povzroči KP.

**Tropski pankreatitis** je pogosta oblika kroničnega pankreatitisa v tropskih in subtropskih predelih Azije. Jasnih meril za razlikovanje od idiopatskega pankreatitisa ni, podobno so ugotovili tudi genetske dejavnike tveganja.

**Holecistoholedoholitiza** ni dejavnik tveganja za razvoj KP. **Anatomske različice** (npr. pancreas divisum) prav tako samostojno ne povzročajo razvoja KP, a v kombinaciji z dodatnim dejavnikom tveganja pa lahko vodijo v pojav KP (6).

Smernice pri vseh bolnikih, mlajših od 20 let, priporočajo izključitev cistične fibroze in genetsko testiranje za obliko hereditarnega KP. Genetsko testiranje je indicirano tudi pri družinski anamnezi KP (6). Pri bolnikih z idiopatskim KP moramo poleg hiperkalcemije in hipertrigliceridemije izključiti tudi AIP in cistično fibrozo (6).

## KLASIFIKACIJA KRONIČNEGA PANKREATITISA

Obstajajo številne klasifikacije KP (Manchester, ABC, M-ANNHEIM, TIGAR-O in Rosemont), po katerih glede na klinične, funkcionalne ali morfološke točkovnike bolezen razdelimo v različne stopnje. Zadnje evropske smernice priporočajo prospektivne validacije omenjenih točkovnikov in njihovo uvrstitev v sheme zdravljenja.

Klasifikacija **M-ANNHEIM** poskuša povezati etiologijo, stopnjo napredovanja bolezni, diagnostična merila in napoved izida bolezni (8). Temelji na domeni, da je pri večini bolnikov KP posledica medsebojnega delovanja več dejavnikov (**M**-multiple). Dejavniki so razdeljeni v skupine z začetnicami **A** (*angl.* alcohol), **N** (*angl.* nicotine), **N** (*angl.* nutrition), **H** (*angl.* hereditary), **E** (*angl.* efferent duct factors), **I** (*angl.* immunological factors), **M** (*angl.* metabolic and miscellaneous factors). Glede na klinično sliko in jakost bolečine predlagajo pet stadijev, brezsimptomni stadij 0 in štirje simptomske stadiji (Tabela 2).

**Tabela 2.** M-ANNHEIM klasifikacija stadija kroničnega pankreatitisa (KP; 8).

|                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>STADIJ 0: ASIMPTOMATSKI KP – SUBKLINIČNA OBLIKA</b><br>a) naključna najdba (pri obdukciji)<br>b) po enkratni epizodi akutnega pankreatitisa<br>c) akutni pankreatitis z zapleti                               |
| <b>STADIJ I: BREZ PANKREATIČNE INSUFICIENCE</b><br>a) ponavljajoči se akutni pankreatitis<br>b) ponavljajoča se kronična bolečina v trebuhu<br>c) Ia/Ib z zapleti                                                |
| <b>STADIJ II: DELNA PANKREATIČNA INSUFICIENCA</b><br>a) izolirana endokrina (ali eksokrina) insuficienca brez bolečine<br>b) izolirana endokrina (ali eksokrina) insuficienca z bolečino<br>c) IIa/IIb z zapleti |
| <b>STADIJ III: POPOLNA PANKREATIČNA INSUFICIENCA</b><br>a) eksokrina in endokrina insuficienca z bolečino (ki potrebuje zdravljenje z analgetiki)<br>b) IIIa z zapleti                                           |
| <b>STADIJ IV: KONČNI STADIJ (IZGORELOST TREBUŠNE SLINAVKE)</b><br>a) pankreatična insuficienca brez bolečine<br>b) pankreatična insuficienca brez bolečine z zapleti                                             |

## DIAGNOSTICIRANJE KRONIČNEGA PANKREATITISA

Diagnoza sloni na klinični sliki, laboratorijskih izvidih, morfološkem diagnosticiranju in funkcionalnih testih. Na KP moramo pomisliti pri vsakem bolniku, ki ima nerazloženo ponavljajočo se ali kronično bolečino v trebuhu. Za postavitve diagnoze lahko uporabimo diagnostični točkovnik M-ANNHEIM, s katerim opredelimo verjetnost KP. Ob značilni klinični sliki KP (ponavljajoči se akutni pankreatitis, kronična bolečina v trebuhu) mora biti izpolnjeno še vsaj eno merilo (8). Ob diagnosticiranju KP moramo opredeliti tudi etiologijo KP.



Diagnozo KP pogosto postavimo v napredujevali fazi polno razvite klinične slike, saj je odkrivanje začetnih sprememb težavno. V Tabeli 5 prikazujemo izsledke metaanalize, v kateri so primerjali občutljivost in specifičnost najpogostejše uporabljenih preiskav za odkrivanje KP (9).

Kot diagnostična metoda izbire za opredelitev KP svetujejo EUZ, ker ima visoki specifičnost in občutljivost udi v začetnih fazah bolezni (9). Za opis sprememb in postavitev diagnoze si lahko pomagamo Rosemontsko klasifikacijo/merili (10), ki vključujejo tako parenhimske spremembe trebušne slinavke kot tudi duktalne spremembe trebušne slinavke (Tabela 3). Glede na prisotne spremembe (glavna in pomožna merila) lahko verjetnost KP razdelimo na 4 stopnje (Tabela 4).

**Tabela 3.** Parenhimske in duktalne spremembe trebušne slinavke, ki govorijo v prid kroničnega pankreatitisa (10).

|                       | PARENHIMSKE IN DUKTALNE SPREMEMBE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>glavna merila</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>glavno A: hiperehogeni fokusi v parenhimu trebušne slinavke z distalno akustično senco</li> <li>glavno A: konkrementi v glavnem pankreatičnem vodu</li> <li>glavno B: lobuliranost z izgledom satovja (vsaj trije sosednji lobuli s hiperehogenim robom &gt; 5 mm v telesu ali repu) – »honeycombing«</li> </ul>                                                                                             |
| <b>pomožna merila</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>lobuliranost brez izgleda satovja – »without honeycombing«</li> <li>hiperehogeni žarišča brez akustične sence</li> <li>ciste</li> <li>hiperehogene linije dolžine 3 ali več mm v vsaj dveh različnih smereh glede na ravnino slike (»stranding«)</li> <li>iregularne konture glavnega PV</li> <li>razširitev glavnega PV</li> <li>hiperehogeni robovi izvodil</li> <li>razširitev stranskih vodov</li> </ul> |

**Tabela 4.** Postavitev diagnoze kronični pankreatitis (KP) glede na parenhimske in duktalne spremembe na EUZ – merila (10).

|                                |                                                                                                             |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Združljivo s KP</b>      | a) 1 glavno A + $\geq$ 3 pomožna merila<br>b) 1 glavno A + glavno B<br>c) 2 glavni A                        |
| <b>2. Možen KP</b>             | a) 1 glavno A + < 3 pomožna merila<br>b) 1 glavno B + $\geq$ 3 pomožna merila<br>c) $\geq$ 5 pomožnih meril |
| <b>3. Neopredelljivo za KP</b> | a) 3–4 pomožna merila<br>b) le glavno B ali skupaj z < 3 pomožnimi merili                                   |
| <b>4. Normalno</b>             | $\leq$ 2 pomožni merili                                                                                     |

Transabdominalna ultrazvočna (UZ) preiskava trebuha je primerna le pri napredujelem KP in za ugotavljanje zapletov bolezni. Patognomonične pankreatične in intraduktalne kalcinacije, ki so dobro vidne s transabdominalnim UZ, so namreč prisotne le pri napredujelem KP (v 40–90 %), najpogostejše pri KP alkoholne etiologije (11,12).

MRCP ima nižjo občutljivost pri zgodnjih oblikah KP, saj pogosto še ni izraženih jasnih sprememb pankreatičnega voda. Boljšo vidljivost patologije stranskih vodov in glavnega pankreatičnega voda omogoča uporaba MRCP s sekretinom, ki občutljivost izboljša s 77 % na 89 % (13).

Velika diferencialnodiagnostična dilema je prepoznavanje začetnega karcinoma v spremenjenem parenhimu trebušne slinavke v sklopu KP. Največjo občutljivost za njegovo prepoznavo ima EUZ. Metode, ki glede na raziskave na tem področju obetajo v prihodnosti, so CEUS (angl.

contrast enhanced ultrasound) in souporaba CEUS ali elastografije pri EUZ vodeni punkciji žariščnih lezij (14,15).

#### Sklep slovenske delovne skupine za KP:

- Diagnostična metoda izbire je EUZ. Pri napredovali obliki, ugotovljeni že s transabdominalnim UZ, dodatno opravljanje EUZ ni potrebno.

**Tabela 5.** Rezultati metaanalize občutljivosti in specifičnosti diagnosticiranja kroničnega pankreatitisa (9).

|             | N študij/N bolnikov | Občutljivost (95 % IZ) | Specifičnost (95 % IZ) |
|-------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| <b>EUZ</b>  | 16/1249             | 81 % (70–89 %)         | 90 % (82–95 %)         |
| <b>MRCP</b> | 14/933              | 78 % (69–85 %)         | 96 % (90–98 %)         |
| <b>CT</b>   | 10/700              | 75 % (66–83 %)         | 91 % (81–96 %)         |
| <b>UZ</b>   | 10/1005             | 67 % (53–79 %)         | 98 % (89–100 %)        |
| <b>ERCP</b> | 11/742              | 82 % (76–87 %)         | 94 % (87–98 %)         |

## PANKREATIČNA EKSOKRINA INSUFICIENCA (PEI)

PEI opredeljuje nezadostno izločanje pankreatičnih encimov (acinarna funkcija) in/ali bikarbonata (duktalna funkcija). PEI lahko razdelimo na primarno PEI in na sekundarno PEI. Primarna PEI je posledica prizadetosti pankreatičnega parenhima. Najpogosteje je posledica kroničnega pankreatitisa, prehodno lahko tudi akutnega (16), in tudi cistične fibroze ter sladkorne bolezni tipov 1 in 2 (17), pankreatičnega karcinoma in drugih stanj. Sekundarna PEI je pogosto prezrta, ker vzrok ni v pankreatičnem parenhimu, in je lahko posledica celiakije (18), Crohnove bolezni, Zollinger-Ellisonovega sindroma, postcibalne asinhronije po pankreatičnih in gastrointestinalnih posegih in drugih stanj.

PEI razdelimo na tri stopnje (Tabela 6). Blaga in zmerna PEI sta kompenzirani stopnji bolezni, pri kateri zaradi velike rezervne sposobnosti trebušne slinavke še ni izražene steatoreje. Že pri tej stopnji je lahko prisotna podhranjenost, vključno s pomembnim pomanjkanjem v maščobah topnih vitaminov (19).

Za dokazovanje PEI uporabljamo v Sloveniji fekalno elastazo (FE). Ker ima pri kompenzirani stopnji PEI nižjo občutljivost (54–75 %), je potrebno **redno merjenje FE enkrat na leto** (20), saj le tako lahko odkrijemo PEI pred jasno izraženo klinično sliko podhranjenosti.

Zdravljenje s PERT (*angl.* pancreatic enzyme replacement therapy) je indicirano pri bolnikih s KP, ki imajo znižane vrednosti FE in klinične znake malabsorpcije (izguba telesne teže, diareja, meteorizem, flatulenca, abdominalna bolečina z dispeptičnimi simptomi) in/ali laboratorijske znake podhranjenosti (pomanjkanje v maščobah topnih vitaminov A, D, E in K, prealbumina, beljakovin, magnezija itd.) (21). Ob prisotnosti simptomov lahko opravimo poskusno zdravljenje s PERT za 4–6 tednov (6).

Začetni odmerki PERT so 40,000–50,000 PhU med glavnim obrokom in polovični odmerki med malico. Pomembno je, da PERT zaužijemo skupaj s hrano in ne pred obrokom, saj je sicer učinkovitost dokazano slabša. Če ne pride do kliničnega izboljšanja, lahko odmerke PERT povečamo in dodamo še zaviralec protonske črpalke (ZPČ). ZPČ poviša vrednost pH v dvanaestniku in s tem prepreči inaktivacijo nadomestnega encimskega zdravljenja. Uspešnost zdravljenja ocenjujemo glede na klinično izboljšanje in normalizacijo prehranskega stanja. Uporaba FE ni primerna za ocenjevanje uspešnosti PERT, saj test ne meri encimov

eksogenega izvora. V prehrani ni potrebno omejevat maščob, odsvetujemo tudi prehrano z visoko vsebnostjo vlaknin, ker znižuje biorazpoložljivost in s tem učinkovitost PERT (6).

#### **Sklep slovenske delovne skupine za KP:**

- Pomembni sta zgodnje odkrivanje PEI in preprečevanje oziroma zdravljenje podhranjenosti. Kazalniki stanja prehranjenosti (prehranski označevalci), ki jih moramo spremljati pri bolnikih s KP, so antropometrični (meritev obsega nadlakti in ITM) in laboratorijski (Hb, Fe, feritin, albumin, Mg, vitamin D, vitamin B12 in folati). Zaradi težje dostopnosti in cene vrednosti prealbumina ni potrebno določati. **Pri bolnikih s KP je potrebna meritev FE in kazalnikov stanja prehranjenosti enkrat na leto.**
- Pri nejasnih simptomih in sumu na še nedokazano PEI lahko opravimo poskusno zdravljenje s PERT za 4–6 tednov.
- Za PERT lahko trdimo, da je učinkovito, ko ugotovljamo izboljšanje klinične slike in izboljšanje prehranskega statusa.
- Odmerki PERT morajo biti ustrezno odmerjeni, tj. 1000 IE na 1 g maščobe v hrani, kar pomeni približno 50.000 IE na glavni obrok in 25.000 IE na manjši obrok ali prigrizek brez vlaknin. Pomembno je, da v prehrani ne omejujemo maščob, ker s tem dodatno tvegamo pomanjkanje v maščobah topnih vitaminov. Če po PERT ni zelenega odgovora, odmerke podvojimo in dodamo zaviralec protonske črpalke (ZPČ).
- Ob slabem odzivu na PERT moramo tudi preveriti, ali bolnik PERT zaužije skupaj s hrano ter ali terapijo pravilno odmerja in jo shranjuje pri ustrezni temperaturi.
- V primeru vprašljive compliance PERT ob neizbolšanju prehranskega statusa in klinične slike lahko določimo raven himotripsina v blatu. Za izboljšanje compliance lahko vključimo dietetika. Ob rednem pregledu poleg osveščanja o pravilnem odmerjanju PERT spodbujamo k opustitvi kajenja in uživanja alkohola. V primeru neželenega zaprtja ob PERT svetujemo uživanje dodatne količine tekočine in nikakor ne zniževanja odmerkov PERT.
- Če se klinično stanje ne izboljša, moramo pomisliti na morebitne hkratne bolezenske spremembe (drugi vzroki malabsorpcije, SIBO, laktozna intoleranca, mikroskopski kolitis, boleznj ščitnice, celiakija, paraziti itd.).

## **ENDOKRINA INSUFICIENCA TREBUŠNE SLINAVKE – SLADKORNA BOLEZEN (SB TIPA IIIC)**

Pri napredovalem KP lahko pride do razvoja SB tipa IIIC, katere pojavnost je glede na izsledke raziskav zelo različna (4–80 %). Dejavniki, ki povečajo tveganje SB tipa IIIC, so distalna pankreatektomija (HR 5,4; 23), kajenje (HR 3,9; 24), kalcinirajoči KP (25), trajanje bolezni (v 50 % po 10 letih, v 83 % po 25 letih trajanja KP; 26) in starost nad 40 let (OR 9,2; 25).

Merila za postavitev diagnoze SB tipa IIIC so (23): glukoza na tešče  $\geq 7,00$  mmol/l ali HbA1c  $\geq 6,5$  %. V primeru nejasnosti moramo teste ponoviti ali opraviti 75-gramski glukozni tolerančni test (OGTT, meritev po dveh urah  $\geq 11,1$  mmol/l). **Pri spremljanju bolnikov s KP, ki še nimajo ugotovljene SB tipa IIIC, moramo navedene teste opravljati enkrat na leto (6).**

SB tipa IIIC je težje vodljiva bolezen, saj je v 25 % prisoten t. i. »brittle diabetes« s hitrimi spremembami v ravni glukoze. Hiperglikemija se lahko razvije kljub zdravljenju, in sicer zaradi nezavrte jetrne proizvodnje glukoze. Na drugi strani lahko pride do hipoglikemije po eksogenem dajanju inzulina zaradi pomanjkanja kontraregulatornega hormonskega odgovora (28).

## ZMANJŠANA KOSTNA GOSTOTA

Bolniki s KP imajo večje tveganje za razvoj zmanjšane kostne gostote in patoloških zlomov. V metaanalizi z vključenimi 513 bolniki iz 10 raziskav so dokazali, da ima kar 23,4 % bolnikov s KP osteoporozo in 39,8 % osteopenijo (29). Tveganje patoloških zlomov pri KP je 4,8 %, kar je podobno kot pri drugih kroničnih boleznih prebavil (celiakija 5 %, Crohnova bolezen 3 %, jetrna ciroza 4,8 %, stanje po gastrektomiji 5,4 %), medtem ko je bilo tveganje v kontrolni skupini 1,1 % (30). Dejavniki, ki vplivajo na nižjo kostno gostoto, so pomanjkanje vitamina D, malabsorpcija in nižji socialni standard (slaba prehrana, kajenje, nezadostna telesna aktivnost).

Zaradi povečanega tveganja za razvoj osteoporoz in posledičnih patoloških zlomov svetujemo redno enkrat letno **merjenje ravni vitamina D in kostne gostote z denzitometrijo**. Če ugotovimo osteopenijo, moramo denzitometrijo ponoviti čez dve leti, pri osteoporozi pa je indicirano zdravljenje (31).

## ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA PANKREATITISA

Cilji zdravljenja so odprava bolečine, zdravljenje lokalnih zapletov, izboljšanje PEI in urejanje endokrine insuficience. Zdravljenje akutnih zagonov KP se ne razlikuje od zdravljenja akutnega pankreatitisa. Ker gre pri večini bolnikov za prekomerno uživanje alkohola in kajenje, je prvi in osnovni ukrep popolna abstinenca in prenehanje kajenja.

### 1. Medikamentozno zdravljenje bolečine

V zgodnji fazi bolezni je prisotna bolečina visceralnega tipa, ki je posledica zožitve vodov in pankreatične litiaze, kar povzroči tkivno hipertenzijo. Že zgodaj v poteku bolezni bolečina postane tudi nevropatska zaradi ireverzibilne centralne senzibilizacije (32). Kljub temu moramo ob novonastali bolečini ali njenem stopnjevanju izključiti druge vzroke bolečine v zgornjem delu trebušne votline in zaplete KP.

Bolnike spodbujamo, da opustijo kajenje in uživanje alkohola. Oba dejavnika sta povezana z napredovanjem bolezni, prav tako opustitev zmanjša bolečino in upočasni hitrost napredovanja KP (33).

Pri zdravljenju bolečine uporabljamo standardne analgetike. Odmerek prilagajamo stopnji bolečine. Pri zdravljenju z opioidi moramo biti pazljivi, saj se v 5 % lahko pojavi narkotični sindrom črevesa s paradoksnim ojačanjem abdominalne bolečine ob povečevanju njihovega odmerka. S placebom kontrolirana randomizirana raziskava je pokazala zmanjšanje stopnje bolečine ob uporabi pregabalina (34). Kot učinkovita se je izkazala tudi uporaba antidepressivov iz skupine SSRI (tj. inhibitorjev ponovnega prevzema serotonina). Zdravljenje z antioksidanti pri zdravljenju bolečine ni učinkovito. Uporaba PERT ni indicirana za zdravljenje bolečinskega sindroma pri KP (6). Sicer lahko zmanjša nelagodje v trebuhu in napihovanje, povezano s PEI, na visceralno ali nevropatsko bolečino pa ne vpliva.

### 2. Endoskopsko zdravljenje

Bolečino lahko uspešno zdravimo tudi endoskopsko in kirurško, uspešnost je večja v zgodnji fazi bolezni. Endoskopsko zdravljenje je indicirano pri dominantnih zožitvah pankreatičnega voda (PV), pankreatolitiazah in pankreatičnih psevdocistah (PPC).

- a. **Dominantne zožitve PV** opredelimo kot zožitve s posledično dilatacijo PV  $\geq 6$  mm oziroma zožitve, ki preprečujejo iztok kontrasta (35). Izolirana dilatacija ali stentiranje zožitve za manj kot šest mesecev ni primerno, saj je uspešnost

zdravljenja v tem primeru slabša (36). Svetujejo vstavev vsaj ene plastične opornice za obdobje vsaj enega leta z vmesno enkratno menjavo. Šest do osem tednov po stentiranju ocenimo klinični odziv (6). Vstavljenе opornice naj bodo velikosti 8,5–10 Fr, saj tako dosežemo večjo uspešnost zdravljenja. Pri uporabi opornic velikosti < 8,5 Fr je hospitalizacija zaradi bolečine trikrat bolj pogosta kot pri uporabi večjih opornic (37). Bolnik mora sodelovati pri zdravljenju in prihajati na redne menjave opornic, sicer lahko pride do septičnih zapletov. Opornico lahko ob menjavi po enem letu odstranimo, če so izpolnjena naslednja merila:

- primeren iztok kontrasta preko zožitve v 1–2 minutah po dajanju;
- neoviran prehod 6 Fr opornice skozi zožitev in
- zmanjšanje žariščnih zožitev (38).

Če merila niso izpolnjena in je dominantna zožitev PV prisotna po enem letu vstavljenе opornice, govorimo o **refraktarni zožitvi PV**. V tem primeru je priporočljiva vstavev več plastičnih opornic ali FC-SEMS (*angl.* fully covered self-expandable metallic stent) za obdobje 3–6 mesecev. Če tudi po tem ne pride do kliničnega izboljšanja, razmislimo o kirurškem zdravljenju (39).

Poleg zožitev PV lahko pri KP pride tudi do **zožitev skupnega žolčnega izvodila**. Če gre za klinično pomembno zožitev (vztrajajočaolestaza več kot en mesec, ponavljajoči se holangitisi ali zaporna zlatenica) je indicirano zdravljenje z vstavitvijo več vzporednih plastičnih opornic ali FC-SEMS. Stentiranje s posamično plastično opornico zaradi slabših uspehov odsvetujejo (6).

- b. **Pankreatolitiaz**. Pri pankreatičnih kamnih z minimalnim premerom 2–5 mm in umeščenostjo v PV na področju glave trebušne slinavke je indicirano primarno zdravljenje z ESWL (*angl.* extracorporeal shock wave lithotripsy). ESWL je zelo učinkovita metoda, saj uspešno zdrobi kar 89 % kamnov (36). Po zdrobitvi lahko opravimo ERCP z odstranitvijo zdrobljenih delcev ali počakamo, da se spontano izločijo. V številnih raziskavah so primerjali samostojno ESWL in ESWL, kombinirano z ERCP, a rezultati ne kažejo pomembnejših razlik. Po drugi strani pa uporabo zgolj ERCP in poskus ekstrakcije kamnov s košarico brez predhodne litotripsije odsvetujejo. Poseg je namreč v kar 83–91 % neuspešen in povezan z visoko obolenostjo (40).
- c. **Pankreatična psevdocista (PPC)** se pri KP pojavi v 20–40 %, najpogosteje pri KP alkoholne ali idiopatske etiologije. Če je PPC posledica nedavnega akutnega zagona KP ali odkrita na novo, je smiselno počakati 6 tednov, saj v 40 % pride do spontane regresije (41). Zdravljenje po 6 tednih je indicirano pri simptomatskih bolnikih, ob pojavu zapleta PPC (krvavitev, ruptura, okužba), pri vtiskanju okolnih struktur in tudi pri brezsimptomnih PPC, večjih od 5 cm, ki se v 3–6 mesecih ne zmanjšajo (6). V 41 % primerov namreč PPC > 5 cm privedejo do zapletov (42). Endoskopsko zdravljenje lahko izvedemo s transmuralno drenažo pod EUZ kontrolo, s katero vstavimo vsaj dva dvojna »pigtail« stenta za obdobje vsaj dveh mesecev. V primeru komunikacije med PV in PPC ter PPC < 6 cm v področju glave ali trupa trebušne slinavke lahko opravimo transpapilarno drenažo. Če endoskopsko zdravljenje ni izvedljivo, je indicirano kirurško zdravljenje. Zaradi pogostega razvoja pankreatično-kutanih fistul perkutano drenažo PPC odsvetujemo oziroma jo uporabimo le tedaj, ko endoskopsko zdravljenje ni izvedljivo in imajo bolniki zaradi soobolenosti veliko tveganje za kirurški poseg (43).

**Drugi zapleti.** Ob kroničnem vnetju lahko pride do povečanja predvsem glave trebušne slinavke (v antero-posteriorni smeri več kot 4 cm). Govorimo o **vnetnem tumorju glave**

**trebušne slinavke**, ki lahko prav tako povzroči obstrukcijo dvanajstnika ali biliarnega sistema (6).

Kot posledica portalne hipertenzije zaradi tromboze portalne ali lienalne vene lahko pride do **akutne krvavitve** iz želodčnih varic. Zelo redko lahko pride do arterijske krvavitve iz psevdoanevrizme lienalne arterije.

Bolniki s KP imajo 13-krat večje tveganje **raka trebušne slinavke**. Največje tveganje imajo bolniki s hereditarnim pankreatitisom (69-kratno), ki ga dodatno poveča kajenje. Za rakom trebušne slinavke zbolijo kar štirje od desetih bolnikov s kroničnim hereditarnim pankreatitisom.

### 3. Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje KP naj poteka v centrih z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s KP. Najpogostejši kirurški tehniki sta odstranitev glave trebušne slinavke z ohranitvijo dvanajstnika (*angl.* duodenum preserving pancreatic head resection, DPPHR) z modifikacijami (Beger, Berne, Frey) in pankreatoduodenektomija (*angl.* pancreaticoduodenectomy, PD). Obe tehniki sta primerljivi glede nadzora bolečine ter pojava PEI in endokrine insuficience trebušne slinavke. V letu 2017 je bila objavljena multicentrična raziskava ChroPac, v kateri so primerjali kakovost življenja bolnikov dve leti po DPPHR ali PD. Rezultati so pokazali, da razlike v kakovosti življenja ni. PD se je izkazala za bolj dokončno kirurško tehniko, saj je bilo potrebnih manj ponovnih operativnih posegov in manj hospitalizacij zaradi KP. Pri obeh metodah so se izboljšali bolečinski sindrom, prebavne težave, slabost in tek (44). Nobena od kirurških tehnik pa ne zaustavi napredovanja bolezni in razvoja PEI ter endokrine insuficience trebušne slinavke. Pri dolgoročnem spremljanju se je kirurško zdravljenje izkazalo kot bolj uspešno pri nadzoru bolečine kot endoskopski posegi.

Primerjava različnih modifikacij DPPHR (Beger in Berne) je pokazala, da sta enako uspešni v izboljšanju bolečine, vendar je bil čas operacije in hospitalizacije pomembno krajši pri Berne modifikaciji (6). Kirurški tehniki pri bolnikih z bolečinskim sindromom, dilatiranim PV in normalno velikostjo glave trebušne slinavke sta lateralna pankreatojejunostomija z anastomozo Roux-en-Y in modifikacija DPPHR po Freyu (45). Totalno pankreatektomijo svetujejo pri bolnikih brez dilatacije PV, ki ne odgovorijo na standardno medikamentozno, endoskopsko ali kirurško zdravljenje in imajo hudo bolečino. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za razvoj karcinoma trebušne slinavke (hereditarni pankreatitis, kadilci) je lahko totalna pankreatektomija pomembna alternativa zdravljenja (46).

**Tabela 6.** Stopnje pankreatične eksokrine insuficience (PEI). Steatoreja je izražena šele pri hudi obliki PEI (22).

|               | Pankreatični encimi | Bikarbonat | Steatoreja |
|---------------|---------------------|------------|------------|
| <b>BLAGA</b>  | ↓                   | N          | /          |
| <b>ZMerna</b> | ↓                   | ↓          | /          |
| <b>HUDA</b>   | ↓                   | ↓          | +          |

## ZAKLJUČEK

KP je napredujoča kronična bolezen, ki vodi v bolečino, eksokrino in endokrino insuficenco ter pomembno poslabša kakovost življenja. Bolniki s KP imajo tudi večje tveganje raka trebušne slinavke. Zato sta potrebni zgodnje odkrivanje in redno spremljanje bolnikov s KP.

---

## LITERATURA

1. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Buchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1447–95.
2. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, Lohr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: Burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 345–54.
3. Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: Survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas* 2007; 34: 63–5.
4. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 510–14.
5. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: An international multicentre survey. *Pancreas* 2011;40: 809–14.
6. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5: 153–99.
7. Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013;45: 1216–20.

8. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007;42: 101–19.
9. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort H, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017;27: 3820–44.
10. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009;69: 1251–61.
11. Alpern MB, Sandler MA, Kellman GM, Madrazo BL. Chronic pancreatitis: Ultrasonic features. *Radiology* 1985; 155: 215–9.
12. Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001;40: 368–75.
13. Hellerhoff KJ, Helmberger H 3rd, Rosch T, Settles MR, Link TM, Rummeny EJ. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: Image quality and diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179: 121–9.
14. Postema M, Gilja OH. Contrast-enhanced and targeted ultrasound. *World J Gastroenterol* 2011;17:28–41.
15. Faccioli N, Crippa S, Bassi C, D'Onofrio M. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas. *Pancreatol* 2009; 9: 560–6.
16. Vujasinovic M, Tepes B, Makuc J, Rudolf S, Zaletel J, Vidmar T, et al. Pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus and serum nutritional markers after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18432–8.
17. Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, Popic B, Makuc J, Epsek Lenart M, et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatol* 2013; 13: 343–6.
18. Vujasinovic M, Tepes B, Volfand J, Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum nutritional markers in patients with coeliac disease. *Postgrad Med J* 2015; 91: 497–500.
19. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7930–46.
20. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: A reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006; 41: 901–8.
21. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2012; 12: 305–10.
22. Lankisch PG, Schmidt I, Konig H, Lehnick D, Knollmann R, Lohr M, et al. Faecal elastase 1: Not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998; 42: 551–4.
23. Wang W, Guo Y, Liao Z, Zou DW, Jin ZD, Zou DJ, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 206–12.
24. Maisonneuve P, Frulloni L, Mullhaupt B, Faitini K, Cavallini G, Lowenfels AB, et al. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 163–8.
25. Rajesh G, Veena AB, Menon S, Balakrishnan V. Clinical profile of early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in South India. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 231–6.
26. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324–32.
27. World Health Organization (WHO) Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. New York: WHO, 2015.



28. Nakamura T, Takebe K, Kudoh K, Ishi M, Imamura K, Kikuchi H, et al. Decreased counterregulatory hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in patients with pancreatic diabetes having autonomic neuropathy. *Tohoku J Exp Med* 1994;174: 305–15.
29. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12: 219–28.
30. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 2680–6.
31. Duggan SN, Conlon KC. Bone health guidelines for patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 911.
32. Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12: 649–59.
33. Cote GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and smoking as a risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:266–73.
34. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011;141: 536–43.
35. Dumonceau JM, Delhay M, Tringali A, Dominguez-Munoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2012;44:784–800.
36. Nguyen-Tang T, Dumonceau J-M. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24: 281–98.
37. Sauer BG, Gurka MJ, Ellen K, Shami VM, Kahaleh M. Effect of pancreatic duct stent diameter on hospitalization in chronic pancreatitis: Does size matter? *Pancreas* 2009;38:728–31.
38. Eleftheriadis N, Dinu F, Delhay M, Le Moine O, Baize M, Vandermeeren A, et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37: 223–30.
39. Shen Y, Liu M, Chen M, Li Y, Lu Y, Zou X. Covered metal stent or multiple plastic stents for refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol* 2014; 14: 87–90.
40. Attwell AR, Brauer BC, Chen YK, Yen RD, Fukami N, Shah RJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with per oral pancreatoscopy for calcific chronic pancreatitis using endo- scope and catheter-based pancreatoscopes: A 10-year single-center experience. *Pancreas* 2014; 43: 268–74.
41. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: Observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 614–21.
42. Bradley EL, Clements JL Jr, Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: A unified concept of management. *Am J Surg* 1979; 137: 135–41.
43. Samuelson AL, Shah RJ. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41: 47–62.
44. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dorr-Harim C, Distler M, et al. Partial pancreateoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet* 2017; 390 (10099): 1027–37.
45. Keus E, van Laarhoven CJ, Eddes EH, Masclee AAM, Schipper MEI, Gooszen HG. Size of the pancreatic head as a prognostic factor for the outcome of Beger's procedure for painful chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 320–4.
46. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, Slivka A, Clavel A, Humar A et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest. *Pancreatol* 2014; 14: 27–35.



# NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV IMUNSKIH NADZORNIH TOČK NA PREBAVILA – PRISTOP K BOLNIKU S PRIKAZOM PRIMERA

GASTROINTESTINAL TOXICITIES OF IMMUNE CHECKPOINTS  
INHIBITORS – APPROACH TO THE PATIENT WITH CASE REPORT

DAVID DROBNE

## IZVLEČEK

Zaviralci imunskih nadzornih točk so tarčna zdravila za zdravljenje raka. Delujejo tako, da odpravijo zavoro limfocitov T preko receptorjev CTLA-4, PD-1 in PD-L1. Tako aktivirani limfociti T nato uspešno uničujejo tumorske celice in so zato zelo uspešni pri zdravljenju različnih vrst raka (melanom, rak pljuč, raki sečil, trojno negativni rak dojke in drugi). Žal pa imajo zaviralci imunskih nadzornih točk pri pomembnem deležu bolnikov neželene učinke, ki so posledica prekomerne aktivacije limfocitov T. Driska in kolitis se pojavita pri vsakem petem bolniku, hepatitis pa pri vsakem desetem bolniku. Za uspešno nadaljevanje zdravljenja moramo zgodaj prepoznati zaplete in jih proaktivno zdraviti. Osnovno zdravljenje kolitisa in hepatitisa je imunosupresija s sistemskimi kortikosteroidi. Če tovrstno zdravljenje ni uspešno, lahko pri odpornih vrstah kolitisa uporabimo zaviralec TNF-alfa infliksimab ali antiintegrinsko protitelo vedolizumab.

**Ključne besede:** kolitis, biološko zdravljenje, infliksimab, vedolizumab.

---

## ABSTRACT

*Immune check-point inhibitors are monoclonal antibodies for treatment of cancer. These drugs block inhibitory receptors (CTLA-4, PD-1, PD-L1) of T lymphocytes. Activated lymphocytes destroy tumour cells and are thus highly successful in treatment of many types of cancers (malignant melanoma, lung cancer, urinary cancers, triple negative breast cancer and others). However, treatment with immune check-point inhibitors can be associated with significant side effects. Side effects result from excessive activation of T lymphocytes. Diarrhoea with colitis and hepatitis affect 20 % and 10 % of patients, respectively. It is essential to recognize side effects early and treat these proactively. Cornerstone of treatment are systemic corticosteroids. In case of corticosteroid resistance TNF inhibitor infliximab or anti-integrin antibody vedolizumab is indicated.*

**Keywords:** colitis, biological treatment, infliximab, vedolizumab.

## UVOD

Zaviralci imunskih nadzornih točk so nova generacija zdravil, ki so povzročila revolucijo na področju zdravljenja številnih rakavih bolezni. Eden boljših primerov je metastatski maligni melanom, bolezen, ki je bila do pred nekaj leti usodna za večino bolnikov. Danes lahko zdravljenje teh bolnikov z zaviralci imunskih nadzornih točk privede do dolgoletne remisije bolezni. Poleg malignega melanoma s temi zdravili zdravimo tudi številne druge vrste raka (pljučni rak, urološki raki, trojno negativni rak dojke itd.), indikacije pa se širijo. Žal pa imajo zaviralci imunski nadzornih točk lahko tudi resne neželene učinke na številne organe, med drugim tudi na prebavila.

## MEHANIZEM POŠKODBE PREBAVIL IN POGOSTOST

Imunski sistem ima pomembno vlogo pri prepoznavanju in odstranjevanju tumorskih celic. Tumorske celice na svoji površini izražajo t. i. tumorske antigene (*angl.* tumor-associated antigens), ki jih ne najdemo na zdravih celicah. Imunski sistem tumorske antigene prepozna in z aktivacijo limfocitov T te celici uniči, s čimer zavira razvoj raka. Vendar pa nekateri raki najdejo način in obidejo ta varnostni mehanizem ter zavirajo limfocite T, ki prepoznavajo tumorske antigene. V tem procesu so udeleženi trije ključni receptorji limfocitov T (receptor CTLA-4, receptor PD-1, receptor, PD-L1). Zaviralci imunskih nadzornih točk odstranijo tumorsko povzročeno zavoro limfocitov T ter potem lahko opravijo svojo nalogo in učinkovito odstranjujejo rakave celice.

Ostranitev zavore limfocitov T pa žal ni specifična samo za tumorske celice, ampak lahko povzroči okvaro številnih zdravih tkiv, tj. kože, prebavil, pljuč, ščitnice, nadledvične žleze, hipofize, endokrinega dela trebušne slinavke, sklepov, mišic, ledvic, živčevja, krvi, srca in oči.

Glede na mehanizem delovanja različni zaviralci imunskih nadzornih točk različno pogosto povzročijo okvaro črevesa (kolitis) ali jeter (hepatitis) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Pogostost prizadetosti prebavil z zaviralci imunskih nadzornih točk.

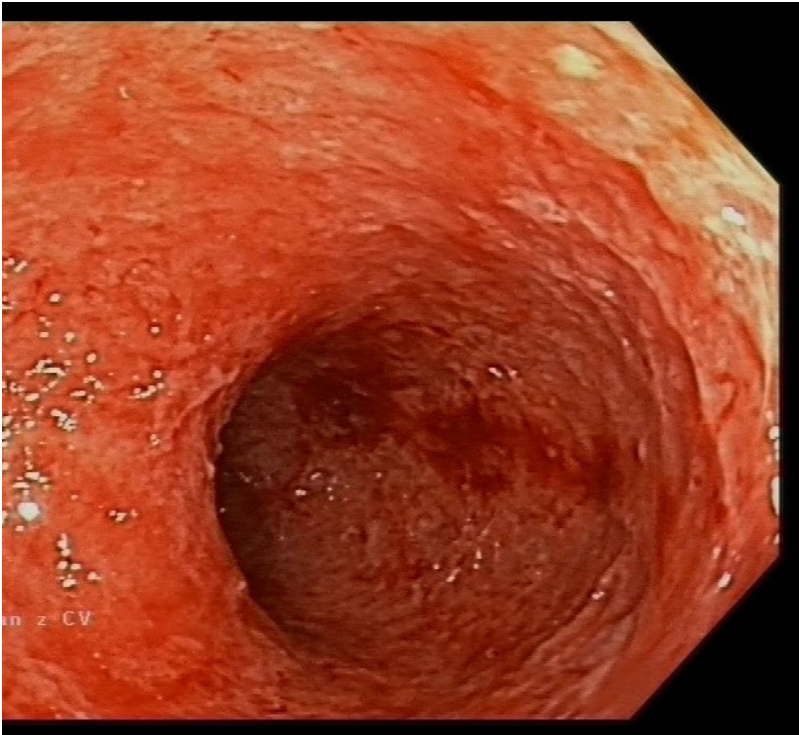
| Mehanizem delovanja | Zdravilo                               | Driska (> 4 stolice/dan) | Kolitis (bolečina v trebuhu, kri na blatu, perforacija) | Hepatitis (povišanje transaminaz, zlatenica) |
|---------------------|----------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| anti CTLA-4         | ipilimumab<br>tremelimumab             | 31–49 %                  | 7–11,6 %                                                | 3–9 %                                        |
| anti PD-1           | nivolumab<br>pembrolizumab             | 2,9–11,5 %               | 1,3–2,9 %                                               | 1,8–7,1 %                                    |
| anti PD-L1          | atezolizumab<br>durvalumab<br>avelumab | 11,6–23 %                | 0,7–19,7 %                                              | 0,9–4,0 %                                    |

## DRISKA IN KOLITIS, POVZROČENA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Pristop k bolniku z drisko oz. kolitisom, povzročenima z zaviralci imunskih nadzornih točk, je odvisen od izraženosti simptomov in znakov. Prvi korak je izključevanje okužbe prebavil (koprokultura, kultura in toksin *Clostridium difficile*, molekularno testiranje na enterične patogene). Ko izključimo okužbo, se glede na resnost simptomov in stanje onkološke bolezni onkolog odloči, ali bo zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk nadaljeval, ga začasno prekinil ali trajno ukinit.

Pri *blagih simptomih (gradus 1)* (tj. < 4 tekoče stolice dnevno, dobro počutje) nadaljujemo zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk, bolniku pa svetujemo dobro hidracijo, lope-ramid ter izogibanje uživanju vlaknin in laktoze. Bolnikom priporočamo mesalazin v obliki granul ali budesonid MMX (zdravili za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni brez sistemske absorpcije).

Pri *zmernih simptomih (gradus 2)* (tj. 4–6 tekočih stolic dnevno, bolečine v trebuhu, kri na blatu) zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk začasno prekinemo in uvedemo sistemske kortikosteroide v običajnem odmerku 40 mg peroralno. Hkrati bolnika napotimo na kolonoskopijo za oceno prizadetosti črevesne sluznice. Pomembno je, da gastroenterolog odvzame biopsije sluznice tudi ob makroskopsko normalni sluznici (pomembna komunikacija med onkologom in gastroenterologom), saj je histološka prisotnost kolitisa tudi ob endoskopsko normalni sluznici pomembno vodilo pri izbiri zdravljenja.



**Slika 1.** Kolitis, povzročen z zaviralci imunskih nadzornih točk. Bolnik je zaradi metastatskega adenokarcinoma pljuč prejel pembrolizumab. Vidimo popolno izginotje normalne strukture črevesne sluznice. Ni videti submukoznega žilja, sluznica je difuzno vnetna in spontano krvavi. Prisotni so plitki ulkusi. Patohistološko je sluznica prežeta z limfoplazmocitnim vnetnim infiltratom. Povečano je tudi število nevtrofilcev v kriptah, ki uničujejo kripte in povzročajo kriptne abscese.

Pri *hudih simptomih (gradus 3/4)* (> 6 tekočih/krvavih stolic dnevno) zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk prekinemo in bolnika hospitaliziramo zaradi intravenskega zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi. Nujno opravimo kolonoskopijo za oceno prizadetosti sluznice. Če bolnik na zdravljenje s sistemskimi steroidi ne odgovori v 48–72 urah ali so prisotne hude endoskopske spremembe (difuzno vnetje, ulkusi, spontane krvavitve) (Slika 1), je indicirana uvedba biološkega zdravila infliksimaba, zaviralca receptorjev TNF-alfa,

ki povzroči apoptozo prekomerno aktiviranih limfocitov v sluznici prebavil. Običajno so potrebni 2–3 odmerki infliksimaba v roku 1–2 mesecev. Druga možnost (v fazi raziskovanja) je vedolizumab, antiintegrinsko monoklonsko protitelo, ki zavira vstop limfocitov v črevesno sluznico. Če kolitisa z zdravili ne moremo obvladati ali če pride do perforacije, je indicirano kirurško zdravljenje (kolektomija z oblikovanjem stome).

## HEPATITIS, POVZROČEN Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Zdravljenje hepatitisa, povzročenega z zaviralci imunskih nadzornih točk, je stopenjsko in odvisno od stopnje okvare jeter. Vedno moramo izključiti jetrno okvaro druge etiologije (npr. zasevke jeter, obstrukcijo žolčevodov, virusni hepatitis, alkohol, dekompenzacijo jetrne ciroze). Zelo pomembno je, da z anamnezo ugotovimo, ali bolnik morda uživa alternativne, nemedicinske pripravke, ki so lahko močno hepatotoksični in zdravnika zavedejo, saj povišanje vrednosti jetrnih testov napačno tolmači kot neželeni učinek zdravljenja. Ukrepanje je odvisno od stopnje okvare:

- a.) gradus 1 (povišanje transaminaz do trikrat nad normalno vrednost): zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk ne prekinjamo in vrednosti spremljamo v kratkih intervalih;
- b.) gradus 2 (povišanje transaminaz 3- do 5-krat nad normalno vrednost): začasna prekinitev zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk, ob naraščanju vrednosti zdravljenje s peroralnim metilprednizolonom;
- c.) gradus 3 (povišanje transaminaz 5- do 20-krat nad normalno vrednost): prekinitev zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk, zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi (ob znakih okrnjenega delovanja jeter intravensko, sicer peroralno);
- d.) gradus 4 (*povišanje transaminaz več kot 20-krat nad normalno vrednost*): trajna prekinitev zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk in zdravljenje z intravenskimi sistemskimi kortikosteroidi v visokem odmerku.

## PRIMER BOLNIKA S KOLITISOM PO PEMBROLIZUMABU

64-letni bolnik z adenokarcinomom pljuč z zasevki v pljučih ter mediastinalnih in vratnih bezgavkah (T4N3M1b) je prejel tri odmerke pembrolizumaba, po katerih se je bolezen povsem umaknila. Tri tedne po zadnjem odmerku pembrolizumaba je bil sprejet v bolnišnico zaradi kolitisa. Imel je bolečine v trebuhu, 20- do 30-krat dnevno je odvajal tekoče, krvavo blato. Kolonoskopija in patohistološki pregled biopsij sluznice sta potrdila kolitis, povzročen z zaviralci imunskih nadzornih točk. Po izključitvi infekcijskih vzrokov je prejel sistemske kortikosteroide, a je nanje odgovoril le delno (po 4 dneh zdravljenja še vedno več kot 12 stolic na dan). Zaradi neodzivnosti na zdravljenje s kortikosteroidi je tako prejel infliksimab (monoklonski zaviralec TNF-alfa) v odmerku 5 mg/kg intravensko in po dveh dneh se je število stolic normaliziralo, kri v blatu pa je izginila. Odpuščen je bil v domačo oskrbo. Po treh tednih so se težave ponovile s številnimi krvavimi driskami. Tokrat smo iz blata osamili bakterijo *Clostridium difficile*, pozitiven je bil tudi toksin A. Kljub enotedenskem zdravljenju s peroralnim vankomicinom se klinično stanje ni izboljšalo. Ponovna kolonoskopija je pokazala močno vneto sluznico črevesa, spontane krvavitve in plitke ulkuse (Slika 1) – izgled, značilen za kolitis, povzročen z zaviralci imunskih nadzornih točk. Endoskopska slika je govorila proti psevdomembranskemu kolitisu zaradi okužbe z bakterijo *Clostridium difficile*, saj posameznih privzdignjenih področij sluznice, ki so pokrita z belkasto membrano, ni bilo. Enako je

potrdila tudi patohistološka preiskava, torej predvsem elemente kolitisa zaradi zaviralcev imunskih nadzornih točk in ne zaradi razrasta bakterije *Clostridium difficile*. Tako je bolnik ponovno prejel infliksimab, tokrat v višjem odmerku (8 mg/kg), in dva zaporedna odmerka v razmiku dveh tednov. Sledila je popolna remisija črevesnih simptomov, kri v blatu je izginila, število stolic pa se je normaliziralo. Glede na popolno remisijo raka in zaplete smo zdravljenje s pembrolizumabom ukinili. Po enem letu sledenja se rak pri bolniku ni ponovil, ponovil se ni niti kolitis.

---

## LITERATURA

1. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases* 2019;7: 405–18.
2. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70: 1222–61.
3. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers* 2020;12:738.
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36:1714–68.
5. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:119–42.
6. Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, Masia R. Histopathologic Features of Colitis Due to Immunotherapy With Anti-PD-1 Antibodies. *Am J Surg Pathol* 2017;41:643–54.







**7 /**

**HEMATOLOŠKI LABORATORIJ  
PRVA IN ZADNJA POT DO  
DIAGNOZE KRVNE BOLEZNI**



# KRVNA SLIKA – KAKO IZ OSNOVNE PREISKAVE KRVI DO DIAGNOZE REDKA ALI POGOSTA KRVNA BOLEZEN

*BLOOD PICTURE – HOW TO ESTABLISH DIAGNOSIS  
OF AN RARE OR COMMON DISEASE*

**SAMO ZVER<sup>1,2</sup>, KATARINA REBERŠEK<sup>1</sup>**

## IZVLEČEK

Krvna slika je prva in najbolj pogosta preiskava v diagnostičnem algoritmu hematoloških in nehematoloških bolnikov. Uporabnost krvne slike se kaže v hitri dostopnosti rezultatov in nizki ceni ter relativno zanesljivih rezultatih. Ob normalni krvni sliki oziroma ko se spremembe v krvni sliki nanašajo na številčna odstopanja, je rezultat zanesljiv. Manj zanesljivi so rezultati ob morfoloških odstopanjih krvnih celic. Zato je nujno, da v teh primerih izvedemo mikroskopski pregled krvnega razmaza. Velik pomen v končni usmeritvi in postavitvi diagnoze pri hematološkem bolniku imata anamneza in klinična slika, predvsem tedaj, ko je morfološka ocena negotova. Kljub temu pa je krvna slika sama oziroma v kombinaciji z mikroskopsko diferencialno krvno sliko pri vsakem bolniku velik del diagnostičnega postopka. Še večjo vrednost imata ob t. i. kritičnih najdbah (blasti, izolirana najdba promielocitov, delež plazmatk > 20 %, paraziti, bakterije, shizociti ob anemiji in trombocitopeniji), ki zahtevajo takojšnje zdravniško ukrepanje, sicer je lahko ogroženo bolnikovo življenje.

Ključne besede: krvna slika, mikroskopski pregled krvi, hematološke maligne bolezni, hematološke kritične najdbe.

## ABSTRACT

*Complete blood count remains the first and most important test in the diagnostic workup of hematologic and nonhematologic patients. The pros of the test are prompt test results and affordability and at the same time the results are relatively accurate. Considering normal blood and conditions related to numeric deviations the results of the complete blood count are accurate. Morphological abnormalities of blood cells are not rare in malignant and reactive conditions. Therefore, they make results less accurate. Blood smear evaluation is always urgently needed when abnormalities are noticed. Overall, anamnesis and physical examination guide the diagnostic workup in every patient and both are important in case of complex morphological deviations. However, complete blood count alone or in combination with blood smear analysis represent a huge part of patient diagnostic workup. Furthermore, the great value of complete blood count and blood smear analysis is set through critical findings in laboratory hematology. Those are blast cells, isolated promyelocytes without left shift, plasma cells above 20%, para-*

*sites, bacteria, schistocytes in combination with anemia and thrombocytopenia, all representing life threatening conditions requiring prompt medical intervention.*

*Keywords: complete blood count, blood smear evaluation, hematologic neoplasms, critical findings.*

## UVOD

Krvna slika je v laboratorijski medicini osnovna preiskava ob rutinski obravnavi bolnika oziroma presejalna preiskava v diagnostičnem procesu ob posegih ali spremljanju zdravljenja različnih hematoloških in nehematoloških bolezni.

Krvno sliko določimo z avtomatičnimi hematološkimi analizatorji, katerih prednosti sta hitrost in cenovna sprejemljivost ob relativno zanesljivih rezultatih. Delimo jo na levkocitno, eritrocitno in trombocitno krvno sliko.

Hematološki analizator v levkocitni krvni sliki poda številčno koncentracijo levkocitov. V eritrocitni krvni sliki prikaže številčno koncentracijo eritrocitov, koncentracijo hemoglobina, hematokrit (volumen stisnjenih eritrocitov), eritrocitne indekse (MCV – povprečni volumen eritrocitov, MCH – povprečna količina hemoglobina v eritrocitih, MCHC – povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitih in RDW – širina porazdelitve velikosti eritrocitov), v trombocitni krvni sliki pa številčno koncentracijo trombocitov in trombocitne indekse (MPV – povprečni volumen trombocitov, PDW – širina porazdelitve velikosti trombocitov) (1).

Avtomatizirana diferencialna krvna slika, ki jo prav tako poda hematološki analizator, v levkocitni krvni sliki prikaže še delež in številčno koncentracijo posameznih podvrst levkocitov, to je nevtrofilcev, eozinofilcev, bazofilcev, limfocitov in monocitov. Nekateri analizatorji podajo tudi delež in številčno koncentracijo eritroblastov in nezrelih granulocitov, med katere uvrščamo promielocite, mielocite in metamielocite. V eritrocitno krvno uvrščamo še delež in številčno koncentracijo retikulocitov ter njihove indekse, kot je RET-He – količina hemoglobina v retikulocitih. Z retikulociti ovrednotimo delovanje kostnega mozga.

Ko je krvna slika normalna oziroma se spremembe v krvni sliki nanašajo na številčna odstopanja, je rezultat hematološkega analizatorja zanesljiv, saj prešteje veliko število celic. Manj zanesljivi so rezultati hematološkega analizatorja, ko gre za morfološke nepravilnosti krvnih celic. Zato je ob vnaprej dogovorjenih številčnih (kvantitativnih) in kvalitativnih, morfoloških odstopanjih v krvni sliki nujno, da izvedemo mikroskopski pregled predhodno obarvanega krvnega razmaza (DKS). Najpogosteje uporabljamo panoptično barvanje po Pappenheimu z raztopinama May-Grünwald in Giemsa.

Ob odstopanjih v rdeči in trombocitni vrsti navadno zadostuje pregled razmaza periferne krvi, pri odstopanjih v levkocitni vrsti pa je potrebna mikroskopska diferencialna krvna slika, s katero lahko prepoznamo nezrele celice in reaktivno oziroma maligno spremenjene celice. Posebnosti v kateri koli celični vrsti zavedemo v komentarju izvida. Z odstopanji v krvni sliki so opredeljena tudi z njimi povezana patološka stanja, in sicer v eritrocitni krvni sliki anemije in eritrocitoze, v levkocitni krvni sliki levkopenije in levkocitoze ter v trombocitni krvni sliki trombocitopenije in trombocitoze.

Velja poudariti, da pri postavitvi diagnoze igrajo glavno vlogo klinična slika, anamneza in klinični pregled. Če je morfolologija celic nejasna in včasih tudi "neprava" (agresivni limfomi, sekundarne akutne levkemije), še toliko bolj. Zasnova prispevka na izbranih primerih krvnih

slik in mikroskopskih diferencialnih krvnih slik, kjer relevantno, poudarja tista stanja, pri katerih omenjeni preiskavi predstavljata velik delež celotnega diagnosticiranja hematološkega bolnika. Še večjo vrednost dobiva, ko so prisotne tako imenovane kritične najdbe laboratorijske hematologije (blasti, izolirana najdba promielocitov, plazmatke nad 20 %, paraziti, bakterije, shizociti ob anemiji in trombocitopeniji), ki zahtevajo takojšnje zdravniško ukrepanje, sicer je lahko ogroženo bolnikovo življenje (2–5).

## ANEMIJA

Morfološko, tj. na osnovi MCV, anemije razvrstimo na mikrocitne, normocitne in makrocitne.

**Tabela 1.** Krvna slika bolnika s talasemijo beta minor.

| <b>KRVNA SLIKA – analizator</b> |                       |          |                 |                            |               |                 |
|---------------------------------|-----------------------|----------|-----------------|----------------------------|---------------|-----------------|
| <b>Parameter</b>                | <b>Enote</b>          |          | <b>Izšledek</b> | <b>Referenčna vrednost</b> | <b>Enote</b>  | <b>Izšledek</b> |
| <b>Levkocitna krvna slika</b>   |                       |          |                 |                            |               |                 |
| levkociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 7,52            | 4,0–10,0                   |               |                 |
| nevtrofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 3,93            | 1,5–7,4                    | [%]           | 52,2            |
| limfociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 2,52            | 1,1–3,5                    | [%]           | 33,5            |
| monociti                        | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,75            | 0,21–0,92                  | [%]           | 10,0            |
| eozinofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,21            | 0,02–0,67                  | [%]           | 2,8             |
| bazofilci                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,09            | 0,00–0,13                  | [%]           | 1,2             |
| nezreli granulociti             | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,02            |                            | [%]           | 0,3             |
| eritroblasti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,00            |                            | [št/100 Lkci] | 0,0             |
| <b>Eritrocitna krvna slika</b>  |                       |          |                 |                            |               |                 |
| hemoglobin                      | [g/l]                 | <b>L</b> | 107             | 130–170                    |               |                 |
| hematokrit                      | [l]                   | <b>L</b> | 0,337           | 0,400–0,500                |               |                 |
| eritrociti                      | [10 <sup>12</sup> /l] |          | 5,39            | 4,50–5,50                  |               |                 |
| MCV                             | [fl]                  | <b>L</b> | 62,5            | 83–101                     |               |                 |
| MCH                             | [pg]                  | <b>L</b> | 19,9            | 27,0–32,0                  |               |                 |
| MCHC                            | [g/L]                 |          | 318             | 315–345                    |               |                 |
| RDW                             | [%]                   | <b>H</b> | 18,8            | 11,6–14,0                  |               |                 |
| retikulociti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 61,4            | 20–100                     |               |                 |
| retikulociti                    | [%]                   |          | 1,14            | 0,5–2,5                    |               |                 |
| RET-He                          | [pg]                  | <b>L</b> | 20,1            | 28–35                      |               |                 |
| HIPO- He                        | [%]                   | <b>H</b> | 16,2            | < 2,7                      |               |                 |
| <b>Trombocitna krvna slika</b>  |                       |          |                 |                            |               |                 |
| trombociti                      | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 271             | 150–410                    |               |                 |
| MPV                             | [fL]                  |          | 10,0            | 9,8–12,6                   |               |                 |
| PDW                             | [%]                   |          | 11,8            | 11,0–16,9                  |               |                 |

Legenda: L – izšledek je nižji od spodnje meje referenčnega intervala (angl. low); H – izšledek je višji od zgornje meje referenčnega intervala (angl. high).

### Mikrocitna anemija

V skupino mikrocitnih anemij uvrščamo pri nas redko bolezen talasemijo, ki se pri nas pojavlja samo v blagi (minor) obliki. Talasemije so pogostejše pri prebivalcih Sredozemlja in jugovzhodne Azije ter pri temnopoltih. Zaradi migracij razširjenost (prevalenca) talasemij v zahodni Evropi narašča. Avtosomno recesivno dedno bolezen označuje nezadostna tvorba ene ali dveh vrst globinskih verig. Pri talasemiji beta je zmanjšana sinteza verig beta.

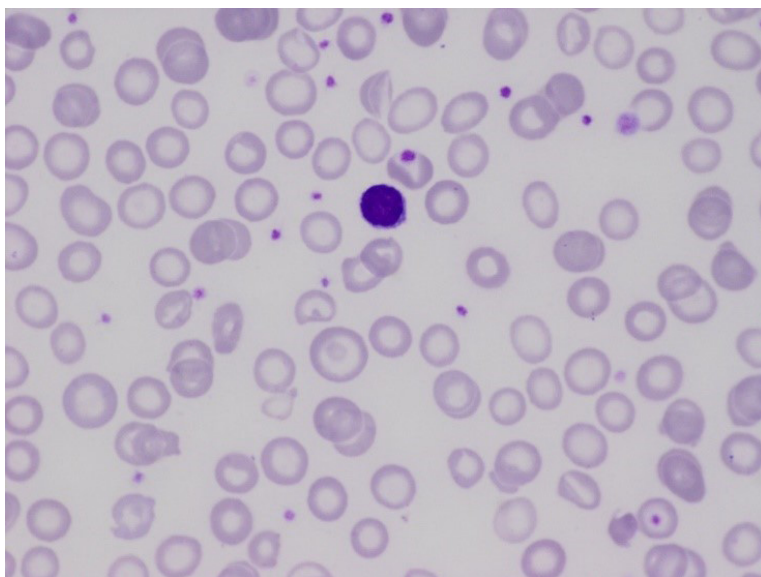
Glavna značilnost talasemije je mikrocitna anemija. Pri bolnikih s talasemijo beta minor, ki jo srečamo v Sloveniji, je srednje huda anemija (Tabela 1) z vrednostmi hemoglobina (Hb) 90–110 g/L. Vrednost MCV je izrazito znižana in ni v sorazmerju z ravniyo hemoglobina. Anemija je posledica neučinkovite eritropoeze in zunajžilne hemolize (1,2).

V krvnem razmazu vidimo anizocitozo, poikilocitozo, tarčaste eritrocite (kodocite), bazofilno punktirane eritrocite (BPE) in posamezne eritroblaste (Tabela 2).

**Tabela 2.** Mikroskopska diferencialna krvna slika bolnika s talasemijo beta minor.

| DIFERENCIALNA KRVNA SLIKA – mikroskop |              |                       |                                                                                             |
|---------------------------------------|--------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parameter                             | Izsledek [%] | Izsledek [ $10^9/l$ ] | Komentar mikroskopske DKS                                                                   |
| segmentirani nevtrofilci              | 65           | 4,89                  | posamezni kodociti, posamezni eliptociti, posamezni dakriociti, posamezni veliki trombociti |
| eozinofilci                           | 0            | 0,00                  |                                                                                             |
| bazofilci                             | 2            |                       |                                                                                             |
| limfociti                             | 28           | 2,11                  |                                                                                             |
| monociti                              | 5            | 0,38                  |                                                                                             |
| nezreli granulociti                   |              | 0,00                  |                                                                                             |

Legenda: DKS – diferencialna krvna slika.



**Slika 1.** Značilnost anemije zaradi pomanjkanja železa so hipokromni eritrociti, ki se kažejo kot eritrociti z zmanjšano obarvanostjo, osrednja svetlina je večja od tretjine premera eritrocita (5).

Najpogostejša mikrocitna anemija je anemija zaradi pomanjkanja železa (sideropenična anemija) (Slika 1). Anemijo zaradi pomanjkanja železa moramo razlikovati od talasemije minor. V krvni sliki bolnika s sideropenično anemijo je število retikulocitov normalno, a za raven anemije premajhno. Če je MCV pri pomanjkanju železa okoli 60 fL, potem bo tudi raven hemoglobina nizka, tj. približno 70 g/L in nekako v ravni (MCV). Če je vrednost hemoglobina 100 g/L, je (MCV) 75–80 fL. Sum potrdimo, ko določimo raven železa in feritina v serumu. Če gre za hkratno pomanjkanje železa in folatov oz. vitamina B12, kar je pogosto pri starostnikih,

je anemija praviloma normocitna. Pomagamo si z diferencialno krvno sliko, kjer imajo celice morfološke značilnosti pomanjkanja železa, folatov in B12.

**Tabela 3.** Krvna slika bolnika z diseminiranim plazmocitomom.

| <b>KRVNA SLIKA – analizator</b> |                       |          |                 |                            |              |                 |
|---------------------------------|-----------------------|----------|-----------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| <b>Parameter</b>                | <b>Enote</b>          |          | <b>Izsledak</b> | <b>Referenčna vrednost</b> | <b>Enote</b> | <b>Izsledak</b> |
| <b>Levkocitna krvna slika</b>   |                       |          |                 |                            |              |                 |
| levkociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 7,43            | 4,0–10,0                   |              |                 |
| nevtrofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 1,71            | 1,5–7,4                    | [%]          | 22,9            |
| limfociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>H</b> | <b>4,79</b>     | 1,1–3,5                    | [%]          | 64,5            |
| monociti                        | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,74            | 0,21–0,92                  | [%]          | 10,0            |
| eozinofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,02            | 0,02–0,67                  | [%]          | 0,3             |
| bazofilci                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,06            | 0,00–0,13                  | [%]          | 0,8             |
| nezreli granulociti             | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,11            |                            | [%]          | 1,5             |
| eritroblasti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,17            |                            | [št/100 Lkc] | 2,3             |
| <b>Eritrocitna krvna slika</b>  |                       |          |                 |                            |              |                 |
| hemoglobin                      | [g/l]                 | <b>L</b> | <b>111</b>      | 130–170                    |              |                 |
| hematokrit                      | [l]                   | <b>L</b> | <b>0,345</b>    | 0,400–0,500                |              |                 |
| eritrociti                      | [10 <sup>12</sup> /l] | <b>L</b> | <b>3,90</b>     | 4,50–5,50                  |              |                 |
| MCV                             | [fl]                  |          | 88,5            | 83–101                     |              |                 |
| MCH                             | [pg]                  |          | 28,5            | 27,0–32,0                  |              |                 |
| MCHC                            | [g/L]                 |          | 322             | 315–345                    |              |                 |
| RDW                             | [%]                   | <b>H</b> | <b>17,2</b>     | 11,6–14,0                  |              |                 |
| retikulociti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 95,9            | 20–100                     |              |                 |
| retikulociti                    | [%]                   |          | 2,46            | 0,5–2,5                    |              |                 |
| RET-He                          | [pg]                  |          | 30,4            | 28–35                      |              |                 |
| HIPO- He                        | [%]                   |          | 1,2             | < 2,7                      |              |                 |
| <b>Trombocitna krvna slika</b>  |                       |          |                 |                            |              |                 |
| trombociti                      | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 169             | 150–410                    |              |                 |
| MPV                             | [fL]                  | <b>L</b> | <b>9,7</b>      | 9,8–12,6                   |              |                 |
| PDW                             | [%]                   | <b>L</b> | <b>10,8</b>     | 11,0–16,9                  |              |                 |

### Normocitna anemija

Upošteva se MCV v skupini normocitnih anemij, ki imajo zelo raznoliko etiologijo, sodi tudi anemija zaradi rakavih boleznih (npr. diseminirani plazmocitom) (Tabela 3), ki je lahko posledica mieloftoze, pri kateri rakave celice »izpodrinejo«<sup>1</sup> ortotopno hemopoezo v kostnem mozgu. V diferencialni krvni sliki (DKS) vidimo levkoeritroblastno krvno sliko. Najbolj pogost vzrok normocitne anemije je sicer anemija zaradi kronične bolezni ali kroničnega vnetja. Razlog je hormon hepcidin, ki moti presnovo železa. Raven eritropoetina je lahko znižana tudi zaradi ledvične okvare. Akutni razlog je tudi obsežna krvavitev z izgubo veliko krvi. Posledice krvavitve sta normocitna in normokromna anemija. Vzroki so lahko še limfoproliferativne bolezni, mielodisplastični sindrom s hkrati prisotno levkopenijo z nevtropenijo in trombocitopenijo ter hemolitične anemije, če le retikulocitoza ni prevelika (1,2).

V razmazu periferne krvi so pogosto opisane rulo formacije eritrocitov (fr. rouleaux) (Slika 2), lahko najdemo tudi majhen delež plazmocitovskih celic (Tabela 4). Ruloje vidimo le še ob veliki hiperfibrinogenemiji, ki spremlja hudo vnetje.

**Tabela 4.** Mikroskopska diferencialna krvna slika bolnika z diseminiranim plazmocitomom.

| <b>DIFERENCIALNA KRVNA SLIKA – mikroskop</b> |                     |                                    |                                                                                    |
|----------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                             | <b>Izsledek [%]</b> | <b>Izsledek [10<sup>9</sup>/L]</b> | <b>Komentar mikroskopske DKS</b>                                                   |
| mielociti                                    | 1                   |                                    | prisotni atipični limfociti (plazmocitom-ske celice) in rulo formacije eritrocitov |
| segmentirani nevtrofilci                     | 27                  | 2,01                               |                                                                                    |
| eozinofilci                                  | 0                   | 0,00                               |                                                                                    |
| bazofilci                                    | 1                   |                                    |                                                                                    |
| limfociti                                    | 59                  | 4,53                               |                                                                                    |
| monociti                                     | 10                  | 0,74                               |                                                                                    |
| plazmatke                                    | 0                   |                                    |                                                                                    |
| atipični limfociti                           | 2                   |                                    |                                                                                    |
| nezreli granulociti                          |                     | 0,07                               |                                                                                    |

Legenda: DKS – diferencialna krvna slika.

**Tabela 5.** Krvna slika bolnika z megaloblastno anemijo.

| <b>KRVNA SLIKA – analizator</b> |                       |          |                 |                            |                |                 |
|---------------------------------|-----------------------|----------|-----------------|----------------------------|----------------|-----------------|
| <b>Parameter</b>                | <b>Enote</b>          |          | <b>Izsledek</b> | <b>Referenčna vrednost</b> | <b>Enote</b>   | <b>Izsledek</b> |
| <b>Levkocitna krvna slika</b>   |                       |          |                 |                            |                |                 |
| levkociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>1,74</b>     | 4,0–10,0                   |                |                 |
| nevtrofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>0,56</b>     | 1,5–7,4                    | [%]            | 32,2            |
| limfociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>1,07</b>     | 1,1–3,5                    | [%]            | 61,5            |
| monociti                        | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>0,10</b>     | 0,21–0,92                  | [%]            | 5,7             |
| eozinofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>0,01</b>     | 0,02–0,67                  | [%]            | 0,6             |
| bazofilci                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,00            | 0,00–0,13                  | [%]            | 0,0             |
| nezreli granulociti             | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,00            |                            | [%]            | 0,0             |
| eritroblasti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,03            |                            | [št./100 Lkci] | 1,7             |
| <b>Eritrocitna krvna slika</b>  |                       |          |                 |                            |                |                 |
| hemoglobin                      | [g/l]                 | <b>L</b> | <b>47</b>       | 130–170                    |                |                 |
| hematokrit                      | [/]                   | <b>L</b> | <b>0,143</b>    | 0,400–0,500                |                |                 |
| eritrociti                      | [10 <sup>12</sup> /l] | <b>L</b> | <b>1,11</b>     | 4,50–5,50                  |                |                 |
| MCV                             | [fl]                  | <b>H</b> | <b>128,8</b>    | 83–101                     |                |                 |
| MCH                             | [pg]                  | <b>H</b> | <b>42,3</b>     | 27,0–32,0                  |                |                 |
| MCHC                            | [g/L]                 |          | 329             | 315–345                    |                |                 |
| RDW                             | [%]                   | <b>H</b> | <b>27,0</b>     | 11,6–14,0                  |                |                 |
| retikulociti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>17,5</b>     | 20–100                     |                |                 |
| retikulociti                    | [%]                   |          | 1,58            | 0,5–2,5                    |                |                 |
| RET-He                          | [pg]                  | <b>H</b> | <b>38,9</b>     | 28–35                      |                |                 |
| HIPO- He                        | [%]                   | <b>H</b> | <b>6,2</b>      | < 2,7                      |                |                 |
| <b>Trombocitna krvna slika</b>  |                       |          |                 |                            |                |                 |
| trombociti                      | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>62</b>       | 150–410                    |                |                 |
| MPV                             | [fL]                  |          | /               | 9,8–12,6                   |                |                 |
| PDW                             | [%]                   |          | /               | 11,0–16,9                  |                |                 |

### Makrocitna anemija

V sklopu makrocitnih anemij sta najbolj pogosta megaloblastna anemija (MBA) ter mielodisplastični sindrom (MDS). Ob pomanjkanju vitamina B12 ali folatov je anemija makrocitna,



pogosto je vrednost MCV večja od 120 fL. Tako visoke vrednosti ugotavljamo je le še kot sopojav zdravljenja s hidroksiureo. Število retikulocitov je zmanjšano, lahko tudi normalno in glede na raven anemije neustrezno. Zmanjšano je tudi število nevtrofilcev in trombocitov (pancitopenija), povečani pa sta raven LDH in raven nekonjugiranega bilirubina (Tabela 5) (1,2).

V krvnem razmazu ugotavljamo anizocitozo, poikilocitozo in polikromazijo. Za MBA so značilni veliki, ovalni, s hemoglobinom dobro polnjeni eritrociti (megalociti) (Tabela 6). V eritrocitih so lahko vključki (BPE, telesca Howell-Jolly). V krvnem razmazu najdemo hipersegmentirane nevtrofilce.

**Tabela 6.** Mikroskopska diferencialna krvna slika bolnika z megaloblastno anemijo.

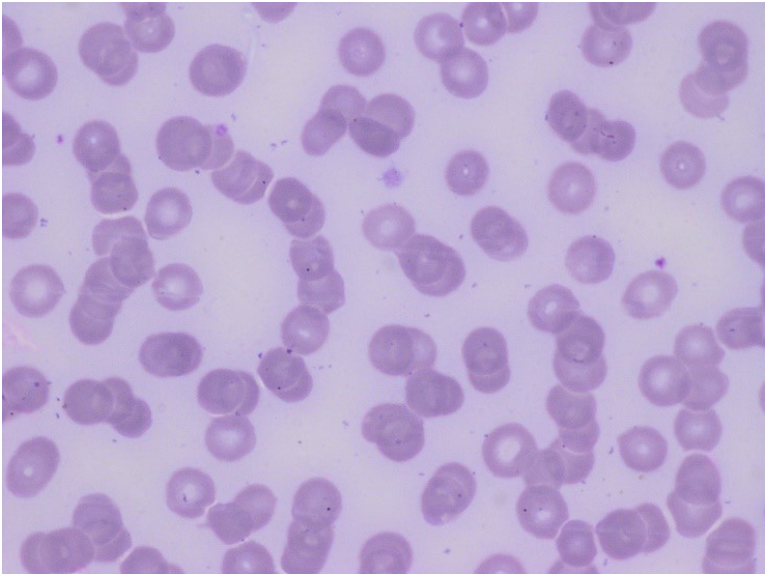
| <b>DIFERENCIALNA KRVNA SLIKA – mikroskop</b> |                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Komentar mikroskopske DKS</b>             | izrazita anizocitoza, izrazita makrocitoza, maloštevilni shizociti, posamezni veliki trombociti, maloštevilni megalociti; trombociti mikroskopsko pregledani; prisotni hipersegmentirani nevtrofilci |

Legenda: DKS – diferencialna krvna slika.

**Tabela 7.** Krvna slika bolnika z megaloblastno anemijo po tednu dni zdravljenja.

| <b>KRVNA SLIKA – analizator</b> |                       |          |              |                     |       |        |
|---------------------------------|-----------------------|----------|--------------|---------------------|-------|--------|
| Parameter                       | Enote                 |          | Izšede       | Referenčna vrednost | Enote | Izšede |
| <b>Levkocitna krvna slika</b>   |                       |          |              |                     |       |        |
| levkociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>3,50</b>  | 4,0–10,0            |       |        |
| nevtrofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 2,15         | 1,5–7,4             | [%]   | 61,4   |
| limfociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>0,76</b>  | 1,1–3,5             | [%]   | 21,7   |
| monociti                        | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,49         | 0,21–0,92           | [%]   | 14,0   |
| eozinofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,08         | 0,02–0,67           | [%]   | 2,3    |
| bazofilci                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,00         | 0,00–0,13           | [%]   | 0,0    |
| <b>Eritrocitna krvna slika</b>  |                       |          |              |                     |       |        |
| hemoglobin                      | [g/l]                 | <b>L</b> | <b>91</b>    | 130–170             |       |        |
| hematokrit                      | [l]                   | <b>L</b> | <b>0,285</b> | 0,400–0,500         |       |        |
| eritrociti                      | [10 <sup>12</sup> /l] | <b>L</b> | <b>2,57</b>  | 4,50–5,50           |       |        |
| MCV                             | [fl]                  | <b>H</b> | <b>110,9</b> | 8–101               |       |        |
| MCH                             | [pg]                  | <b>H</b> | <b>35,4</b>  | 27,0–32,0           |       |        |
| MCHC                            | [g/l]                 |          | 319          | 315–345             |       |        |
| RDW                             | [%]                   | <b>H</b> | <b>27,6</b>  | 11,6–14,0           |       |        |
| retikulociti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>H</b> | <b>168,1</b> | 20–100              |       |        |
| retikulociti                    | [%]                   | <b>H</b> | <b>6,54</b>  | 0,5–2,5             |       |        |
| RET-He                          | [pg]                  | <b>L</b> | <b>26,2</b>  | 28–35               |       |        |
| HIPO-He                         | [%]                   | <b>H</b> | <b>6,9</b>   | < 2,7               |       |        |
| <b>Trombocitna krvna slika</b>  |                       |          |              |                     |       |        |
| trmbociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>146</b>   | 150–410             |       |        |

Pomanjkanje vitamina B12 zdravimo s hidroksikobalaminom ali cianokobalaminom. Število retikulocitov v krvi narašča od tretjega dne in doseže vrh približno sedmi dan (retikulocitna kriza) (Tabela 7). Za retikulociti začne naraščati koncentracija hemoglobina v krvi in doseže normalne vrednosti v 5–6 tednih.



**Slika 2.** Rulo formacije eritrocitov. Eritrociti so v delu razmaza, kjer so normalno razporejeni drug poleg drugega, nanizani v verižice (5).

**Tabela 8.** Krvna slika bolnika z mielodisplastičnim sindromom.

| KRVNA SLIKA – analizator |                       |   |          |                     |                |          |
|--------------------------|-----------------------|---|----------|---------------------|----------------|----------|
| Parameter                | Enote                 |   | Izsledek | Referenčna vrednost | Enote          | Izsledek |
| Levkocitna krvna slika   |                       |   |          |                     |                |          |
| levkociti                | [10 <sup>9</sup> /l]  | L | 2,5      | 4,0–10,0            |                |          |
| nevtrofilci              | [10 <sup>9</sup> /l]  | L | 1,4      | 1,5–7,4             | [%]            | 57,0     |
| limfociti                | [10 <sup>9</sup> /l]  | L | 1,0      | 1,1–3,5             | [%]            | 41,8     |
| monociti                 | [10 <sup>9</sup> /l]  | L | 0,0      | 0,21–0,92           | [%]            | 0,4      |
| eozinofilci              | [10 <sup>9</sup> /l]  | L | 0,0      | 0,02–0,67           | [%]            | 0,6      |
| bazofilci                | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 0,0      | 0,00–0,13           | [%]            | 0,2      |
| nezreli granulociti      | [10 <sup>9</sup> /l]  |   |          |                     | [%]            |          |
| eritroblasti             | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 0,0      |                     | [št./100 Lkci] | 0,0      |
| Eritrocitna krvna slika  |                       |   |          |                     |                |          |
| hemoglobin               | [g/l]                 | L | 91       | 130–170             |                |          |
| hematokrit               | [l]                   | L | 0,268    | 0,400–0,500         |                |          |
| eritrociti               | [10 <sup>12</sup> /l] | L | 2,53     | 4,50–5,50           |                |          |
| MCV                      | [fl]                  | H | 106,0    | 83–101              |                |          |
| MCH                      | [pg]                  | H | 36,1     | 27,0–32,0           |                |          |
| MCHC                     | [g/l]                 |   | 341      | 315–345             |                |          |
| RDW                      | [%]                   | H | 17,5     | 11,6–14,0           |                |          |
| Trombocitna krvna slika  |                       |   |          |                     |                |          |
| trombociti               | [10 <sup>9</sup> /l]  | L | 63       | 150–410             |                |          |
| MPV                      | [fl]                  |   | 7,2      | 9,8–12,6            |                |          |
| PDW                      | [%]                   |   | 17,6     | 11,0–16,9           |                |          |

MBA moramo razlikovati od drugih vrst makrocitnih anemij, ki jih lahko srečamo. Najpogostejše gre za bolnike z MDS, ki je klonška rakava krvna bolezen. V ospredju so znaki odpovedi kostnega mozga s citopenijami. Anemija je normocitna normokromna, zaradi prisotnih ovalnih makrocitov pogostejše zmerno makrocitna (Tabela 8) (1,2).

V krvnem razmazu lahko ugotavljamo anizocitozo, poikilocitozo in BPE. V nevtrofilcih in eozinofilcih je malo zrnč v citoplazmi (hipogranulacija) ali jih sploh ni (agranulacija), pogosta je hiposegmentiranost jeder nevtrofilcev (psevdoelgeroidna nepravilnost). Trombociti običajno nimajo zrnč, pogosto prevladujejo veliki trombociti (Tabela 9). Pri MDS s presežkom blastov so v krvi običajno prisotne levkemične blastne celice.

**Tabela 9.** Mikroskopska diferencialna krvna slika bolnika z mielodisplastičnim sindromom.

| <b>DIFERENCIALNA KRVNA SLIKA – mikroskop</b> |                                                                                                          |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Komentar mikroskopske DKS</b>             | anizocitoza eritrocitov, posamezni sferociti, prisotnost hiposegmentiranih in agranuliranih nevtrofilcev |

## LEVKOCITOZA IN LEVKOPENIJA

**Tabela 10.** Krvna slika bolnika z akutno promielocitno levkemijo.

| <b>KRVNA SLIKA – analizator</b> |                       |          |              |                     |               |         |
|---------------------------------|-----------------------|----------|--------------|---------------------|---------------|---------|
| Parameter                       | Enote                 |          | Izledok      | Referenčna vrednost | Enote         | Izledok |
| <b>Levkocitna krvna slika</b>   |                       |          |              |                     |               |         |
| levkociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>H</b> | <b>49,77</b> | 4,0–10,0            |               |         |
| nevtrofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 7,16         | 1,5–7,4             | [%]           | 14,4    |
| limfociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>H</b> | <b>6,27</b>  | 1,1–3,5             | [%]           | 12,6    |
| monociti                        | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>H</b> | <b>20,46</b> | 0,21–0,92           | [%]           | 41,1    |
| eozinofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,05         | 0,02–0,67           | [%]           | 0,1     |
| bazofilci                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,07         | 0,00–0,13           | [%]           | 0,1     |
| nezreli granulociti             | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 15,76        |                     | [%]           | 31,7    |
| eritroblasti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,40         |                     | [št/100 Lkci] | 0,8     |
| <b>Eritrocitna krvna slika</b>  |                       |          |              |                     |               |         |
| hemoglobin                      | [g/l]                 | <b>L</b> | <b>92</b>    | 130–170             |               |         |
| hematokrit                      | [l]                   | <b>L</b> | <b>0,269</b> | 0,400–0,500         |               |         |
| eritrociti                      | [10 <sup>12</sup> /l] | <b>L</b> | <b>3,14</b>  | 4,50–5,50           |               |         |
| MCV                             | [fl]                  |          | <b>85,7</b>  | 83–101              |               |         |
| MCH                             | [pg]                  |          | <b>29,3</b>  | 27,0–32,0           |               |         |
| MCHC                            | [g/l]                 |          | 342          | 315–345             |               |         |
| RDW                             | [%]                   |          | <b>14,7</b>  | 11,6–14,0           |               |         |
| <b>Trombocitna krvna slika</b>  |                       |          |              |                     |               |         |
| trombociti                      | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>28</b>    | 150–410             |               |         |
| MPV                             | [fl]                  |          | 12,6         | 9,8–12,6            |               |         |
| PDW                             | [%]                   |          | 15,2         | 11,0–16,9           |               |         |

Levkocitoza je zvečanje števila "podvrste" levkocitov. Levkopenija je posledica zmanjšanja števila nevtrofilcev in/ali limfocitov. Z levkocitozo oziroma levkopenijo se lahko izražajo različna bolezenska stanja, npr. hematološke maligne bolezni, kot so akutne in kronične

levkemije, in levkemizirani maligni limfomi. Nadaljnja obravnava bolnika ob ugotovljeni levkocitozi oz. levkopeniji je odvisna od klinične slike in ostalih parametrov krvne slike. Levkocitoza je neredko tudi reaktivna, najpogosteje ob vnetjih ali rakavih boleznih.

### Levkocitoza

Predstavljamo dva bolnika z levkocitozo in normocitno anemijo ter različnim številom trombocitov.

Prvi primer je bolnik z akutno promielocitno levkemijo (APL), podvrstjo akutne mieloične levkemije (AML). Akutne levkemije so heterogena skupina klonskih bolezni, ki so posledica pridobljene somatske mutacije in nato nenadzorovane rasti multipotentne matične celice. V krvni sliki je navadno povečano število levkocitov (Tabela 10), ki je včasih lahko normalno ali celo zmanjšano. Anemija je navadno hude stopnje, prav tako tudi trombocitopenija. Pri bolnikih z APL vedno s kliničnim pregledom in preiskavami strjevanja krvi ugotovimo diseminirano intravaskularno koagulacijo (1,2).

Če so levkemični blasti prisotni v periferni krvi, je v mikroskopski DKS prisotna t. i. levkemična vrzel s prisotnostjo blastov brez vmesnih stopenj dozorevanja, zveznega pomika v levo (Tabela 11). Blasti in izolirani promielociti v mikroskopski DKS so kritična najdba v laboratorijski hematologiji. V nasprotju z akutnimi levkemijami je pri kroničnih mieloproliferativnih novotvorbah v diferencialni beli krvni sliki prisoten sklenjen pomik v levo, od nevtrofilnega granulocita do blasta z vmesnimi stopnjami dozorevanja.

**Tabela 11.** Mikroskopska diferencialna krvna slika pri bolniku z akutno promielocitno levkemijo. Prisotna je levkemična vrzel z odsotnostjo vmesnih zrelostnih stopenj. Vidimo mielocite, metamielocite in paličaste nevtrofilce.

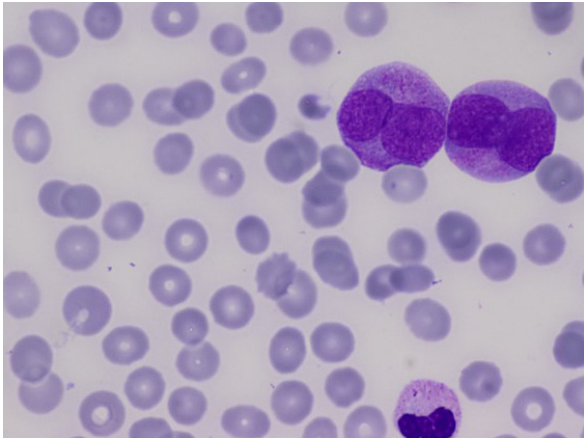
| DIFERENCIALNA KRVNA SLIKA – mikroskop |              |                       |                                                     |
|---------------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| Parameter                             | Izsledak [%] | Izsledak [ $10^9/L$ ] | Komentar mikroskopske DKS                           |
| blasti                                | 8            |                       | Prisotni promielociti z jedri v obliki peščenih ur. |
| promielociti                          | 64           |                       |                                                     |
| mielociti                             | 0            |                       |                                                     |
| metamielociti                         | 0            |                       |                                                     |
| paličasti nevtrofilci                 | 0            |                       |                                                     |
| segmentirani nevtrofilci              | 5            | 2,49                  |                                                     |
| eozinofilci                           | 0            | 0.00                  |                                                     |
| bazofilci                             | 0            |                       |                                                     |
| limfociti                             | 17           | 8,46                  |                                                     |
| monociti                              | 6            | 2,99                  |                                                     |
| nezreli granulociti                   |              | 31,85                 |                                                     |

Legenda: DKS – diferencialna krvna slika.

V citoplazmi blastov lahko vidimo Auerjeve paličice, tj. skupek azurofilnih zrn v lizosomih, ki so značilne za AML. V promielocitih APL lahko vidimo Sultanina telesca, tj. številne Auerjeve paličice, posute po citoplazmi promielocitov, jedra so lahko v obliki peščenih ur (Slika 3) (5).

V drugem primeru gre za bolnico z višjo levkocitozo, normalnim številom trombocitov in zmerno normocitno anemijo. Gre za primer kronične limfatične levkemije (KLL), klonske bolezni limfocitov B. V DKS je značilna absolutna limfocitoza. Zaradi mieloftize kostnega mozga ugotavljamo anemijo (Tabela 12), tudi trombocitopenijo, ki sta manj izraziti, kot pri akutnih

levkemijah. 20 % (KLL) poteka hkrati s po Coombsu pozitivno hemolitično anemijo. Takrat poleg klinike v periferni krvi zasledimo retikulocitozo (1,2).



**Slika 3.** Jedra promielocitov v obliki peščene ure v razmazu bolnika z akutno promielocitno levkemijo (5).

**Tabela 12.** Krvna slika bolnice s kronično limfatično levkemijo.

| KRVNA SLIKA – analizator |                       |   |          |                     |                |          |
|--------------------------|-----------------------|---|----------|---------------------|----------------|----------|
| Parameter                | Enote                 |   | Izsledek | Referenčna vrednost | Enote          | Izsledek |
| Levkocitna krvna slika   |                       |   |          |                     |                |          |
| levkociti                | [10 <sup>9</sup> /l]  | H | 78,85    | 4,0–10,0            |                |          |
| nevtrofilci              | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 4,95     | 1,5–7,4             | [%]            | 6,2      |
| limfociti                | [10 <sup>9</sup> /l]  | H | 65,17    | 1,1–3,5             | [%]            | 82,7     |
| monociti                 | [10 <sup>9</sup> /l]  | H | 7,87     | 0,21–0,92           | [%]            | 10,0     |
| eozinofilci              | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 0,42     | 0,02–0,67           | [%]            | 0,5      |
| bazofilci                | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 0,12     | 0,00–0,13           | [%]            | 0,2      |
| nezreli granulociti      | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 0,32     |                     | [%]            | 0,4      |
| eritroblasti             | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 0,00     |                     | [št./100 Lkci] | 0,0      |
| Eritrocitna krvna slika  |                       |   |          |                     |                |          |
| hemoglobin               | [g/l]                 | L | 91       | 130–170             |                |          |
| hematokrit               | [l]                   | L | 0,297    | 0,400–0,500         |                |          |
| eritrociti               | [10 <sup>12</sup> /l] | L | 3,36     | 4,50–5,50           |                |          |
| MCV                      | [fl]                  |   | 88,4     | 83–101              |                |          |
| MCH                      | [pg]                  |   | 27,1     | 27,0–32,0           |                |          |
| MCHC                     | [g/l]                 | L | 306      | 315–345             |                |          |
| RDW                      | [%]                   | H | 17,0     | 11,6–14,0           |                |          |
| retikulociti             | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 66,9     | 20–100              |                |          |
| retikulociti             | [%]                   |   | 1,99     | 0,5–2,5             |                |          |
| ret-He                   | [pg]                  |   | 29,2     | 28–35               |                |          |
| hipo He                  | [%]                   |   | 1,2      | < 2,7               |                |          |
| Trombocitna krvna slika  |                       |   |          |                     |                |          |
| trombociti               | [10 <sup>9</sup> /l]  |   | 254      | 150–410             |                |          |
| MPV                      | [fl]                  |   | 11,0     | 9,8–12,6            |                |          |
| PDW                      | [%]                   |   | 17,6     | 11,0–16,9           |                |          |

V krvnem razmazu so pogosto prisotne razpadle limfatične celice – Gumprechtove sence (Tabela 13).

**Tabela 13.** Mikroskopska diferencialna krvna slika bolnice s kronično limfatično levkemijo.

| <b>DIFERENCIALNA KRVNA SLIKA – mikroskop</b> |                     |                                       |                                  |
|----------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Parameter</b>                             | <b>Izšledek [%]</b> | <b>Izšledek [<math>10^9/L</math>]</b> | <b>Komentar mikroskopske DKS</b> |
| segmentirani nevtrofilci                     | 14                  | 11,04                                 | maloštevilne razpadle celice     |
| eoziñofilci                                  | 0                   | 0,00                                  |                                  |
| bazofilci                                    | 0                   |                                       |                                  |
| limfociti                                    | 84                  | 66,23                                 |                                  |
| monociti                                     | 2                   | 1,58                                  |                                  |

### Levkenopenija

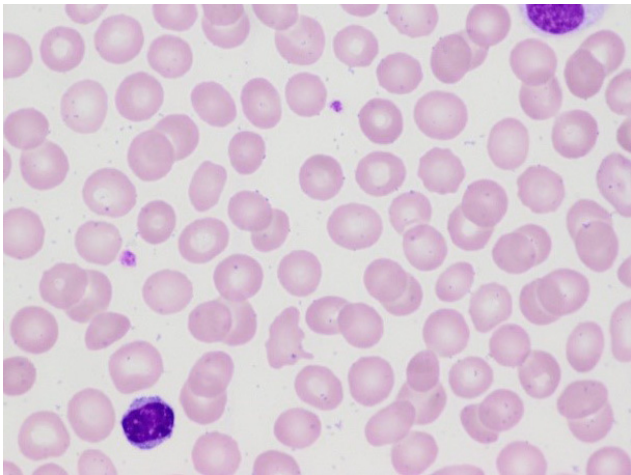
Med številnimi stanji z levkenopenijo, kot so avtoimunske bolezni, MDS, okužbe, predvsem virusne, aplastična anemija, limfomi in sistemske vezivnotkivne bolezni, je prikazana sicer redka dlakastocelična levkemija (Slika 4). V krvni sliki je število levkocitov praviloma manjše (Tabela 14, Tabela 15). V ospredju so nevtropenija, neredko hude stopnje, zmerna trombocitopenija, lahko tudi zmerna normocitna normokromna anemija. Bolnik ima praviloma zelo veliko vrnico, ki sega tudi v medenico (1,2).

**Tabela 14.** Krvna slika bolnika z dlakastocelično levkemijo.

| <b>KRVNA SLIKA – analizator</b> |                 |          |                 |                            |               |                 |
|---------------------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------------------|---------------|-----------------|
| <b>Parameter</b>                | <b>Enote</b>    |          | <b>Izšledek</b> | <b>Referenčna vrednost</b> | <b>Enote</b>  | <b>Izšledek</b> |
| <b>Levkocitna krvna slika</b>   |                 |          |                 |                            |               |                 |
| levkociti                       | [ $10^9/l$ ]    | <b>L</b> | <b>3,52</b>     | 4,0–10,0                   |               |                 |
| nevtrofilci                     | [ $10^9/l$ ]    | <b>L</b> | <b>1,12</b>     | 1,5–7,4                    | [%]           | 31,7            |
| limfociti                       | [ $10^9/l$ ]    |          | 2,09            | 1,1–3,5                    | [%]           | 59,4            |
| monociti                        | [ $10^9/l$ ]    | <b>L</b> | <b>0,09</b>     | 0,21–0,92                  | [%]           | 2,6             |
| eoziñofilci                     | [ $10^9/l$ ]    |          | 0,18            | 0,02–0,67                  | [%]           | 5,1             |
| bazofilci                       | [ $10^9/l$ ]    |          | 0,03            | 0,00–0,13                  | [%]           | 0,9             |
| eritroblasti                    | [ $10^9/l$ ]    |          | 0,00            |                            | [št/100 Lkci] | 0,0             |
| <b>Eritrocitna krvna slika</b>  |                 |          |                 |                            |               |                 |
| hemoglobin                      | [g/l]           |          | 151             | 130–170                    |               |                 |
| hematokrit                      | [/]             |          | 0,425           | 0,400–0,500                |               |                 |
| eritrociti                      | [ $10^{12}/l$ ] |          | 4,51            | 4,50–5,50                  |               |                 |
| MCV                             | [fl]            |          | 94,2            | 83–101                     |               |                 |
| MCH                             | [pg]            | <b>H</b> | <b>33,5</b>     | 27,0–32,0                  |               |                 |
| MCHC                            | [g/l]           | <b>H</b> | <b>355</b>      | 315 – 345                  |               |                 |
| RDW                             | [%]             |          | 13,3            | 11,6 – 14,0                |               |                 |
| <b>Trombocitna krvna slika</b>  |                 |          |                 |                            |               |                 |
| trombociti                      | [ $10^9/l$ ]    | <b>L</b> | <b>107</b>      | 150–410                    |               |                 |
| MPV                             | [fl]            | <b>L</b> | <b>8,6</b>      | 9,8–12,6                   |               |                 |
| PDW                             | [%]             | <b>L</b> | <b>9,0</b>      | 11,0–16,9                  |               |                 |

**Tabela 15.** Mikroskopska diferencialna krvna slika bolnika z dlakastocelično levkemijo. Ko je v krvi prisotna levkopenija oziroma nevtropenija in ob opozorilu hematološkega analizatorja na morfološke spremembe v beli krvni sliki je potreben natančen pregled krvnega razmaza s strani izkušenega laboratorijskega delavca. Slednji lahko prepozna eno samo rakavo limfomsko celico in tako postavi diagnozo.

| DIFERENCIALNA KRVNA SLIKA – mikroskop |              |                       |
|---------------------------------------|--------------|-----------------------|
| Parameter                             | Izsledek [%] | Izsledek [ $10^9/L$ ] |
| segmentirani nevtrofilci              | 44           | 1,55                  |
| eozinofilci                           | 6            | 0,21                  |
| bazofilci                             | 0            |                       |
| limfociti                             | 49           | 1,76                  |
| monociti                              | 0            | 0,00                  |
| dlakaste celice                       | <b>1</b>     |                       |



**Slika 4.** Dlakasta celica v razmazu krvi (desno zgoraj), prisoten je normalen mali limfocit (levo spodaj) (5).

## TROMBOCITOPENIJA

Med številnimi vzroki trombocitopenije je tudi sindrom trombotične mikroangiopatije (TMA), za katerega je značilna mikroangiopatična hemolitična anemija, ki je zaradi retikulocitoze v krvni sliki normocitna ali makrocitna. Prisotna je tudi trombocitopenija (Tabela 16). Testi hemostaze so v mejah normale, brez sindroma diseminirane intravaskularne koagulacije (1,2).

### Lažna (Psevdo) trombocitopenija

Število trombocitov, določeno s hematološkim analizatorjem, je lažno nižje, če so prisotni trombocitni agregati. Ker so klinične odločitve neredko odvisne od števila trombocitov, je nujno, da so izdane vrednosti točne. Zaradi tega moramo pri številu trombocitov, manjšem od  $100 \times 10^9/L$ , njihovo koncentracijo oceniti tudi v razmazu periferne krvi. Če sumimo na lažno trombocitopenijo (psevdotrombocitopenijo), ki se pojavi v vzorcih krvi, pri katerih je bila kot sredstvo proti strjevanju uporabljena (EDTA), ponovimo preiskavo v epruveti natrijevega citrata (Tabela 17) oziroma preštejemo trombocite v komori (1).

**Tabela 16.** Krvna slika bolnika s trombotično mikroangiopatijo. Ob anemiji in trombocitopeniji s shizociti v krvi gre za trombotično mikroangiopatijo, ki je življenje ogrožajoče stanje. Diagnozo potrdimo z določitvijo aktivnosti antigena ADAMTS13 in protiteles v periferni krvi.

| <b>KRVNA SLIKA – analizator</b> |                       |          |              |                     |               |          |
|---------------------------------|-----------------------|----------|--------------|---------------------|---------------|----------|
| Parameter                       | Enote                 |          | Izsledek     | Referenčna vrednost | Enote         | Izsledek |
| <b>Levkocitna krvna slika</b>   |                       |          |              |                     |               |          |
| levkociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>H</b> | <b>15,29</b> | 4,0–10,0            |               |          |
| nevtrofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>H</b> | <b>12,02</b> | 1,5–7,4             | [%]           | 78,6     |
| limfociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 2,06         | 1,1–3,5             | [%]           | 13,5     |
| monociti                        | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,90         | 0,21–0,92           | [%]           | 5,9      |
| eozinofilci                     | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,02         | 0,02–0,67           | [%]           | 0,1      |
| bazofilci                       | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,02         | 0,00–0,13           | [%]           | 0,1      |
| nezreli granulociti             | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,27         |                     | [%]           | 1,8      |
| eritroblasti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  |          | 0,05         |                     | [št/100 Lkci] | 0,3      |
| <b>Eritrocitna krvna slika</b>  |                       |          |              |                     |               |          |
| hemoglobin                      | [g/l]                 | <b>L</b> | <b>88</b>    | 130–170             |               |          |
| hematokrit                      | [l]                   | <b>L</b> | <b>0,249</b> | 0,400–0,500         |               |          |
| eritrociti                      | [10 <sup>12</sup> /l] | <b>L</b> | <b>2,80</b>  | 4,50–5,50           |               |          |
| MCV                             | [fl]                  |          | 88,9         | 83–101              |               |          |
| MCH                             | [pg]                  |          | 31,4         | 27,0–32,0           |               |          |
| MCHC                            | [g/l]                 | <b>H</b> | <b>353</b>   | 315–345             |               |          |
| RDW                             | [%]                   | <b>H</b> | <b>18,1</b>  | 11,6–14,0           |               |          |
| retikulociti                    | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>H</b> | <b>146,4</b> | 20–100              |               |          |
| retikulociti                    | [%]                   | <b>H</b> | <b>5,23</b>  | 0,5–2,5             |               |          |
| Ret-He                          | [pg]                  | <b>H</b> | <b>36,3</b>  | 28–35               |               |          |
| Hipo He                         | [%]                   |          | 1,9          | < 2,7               |               |          |
| <b>Trombocitna krvna slika</b>  |                       |          |              |                     |               |          |
| Trombociti                      | [10 <sup>9</sup> /l]  | <b>L</b> | <b>36</b>    | 150–410             |               |          |
|                                 |                       |          |              |                     |               |          |
| <b>Shizociti</b>                | [%]                   |          | <b>15,6</b>  |                     |               |          |

**Tabela 17.** Psevdotrombocitopenija. Huda trombocitopenija v vzorcu krvi z EDTA, v vzorcu krvi z natrijevim citratom prisotna le blaga trombocitopenija.

| Parameter                        | Enote                                                                                                                      | EDTA      | Natrijev citrat | Referenčna vrednost |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|---------------------|
| Trombociti                       | [10 <sup>9</sup> /l]                                                                                                       | <b>33</b> | <b>132</b>      | 150–410             |
| <b>Komentar mikroskopske DKS</b> | V vzorcu z EDTA prisotni agregati trombocitov. Številčno kontretracijo trombocitov podamo iz vzorca z natrijevim citratom. |           |                 |                     |



---

## LITERATURA

1. Zver S. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča; 2018. p. 1123–227.
2. Zver S, ed. Kako brati krvno sliko. Ljubljana: Pliva; 2018. p. 6–79.
3. Bain BJ, ed. Blood cells. A practical guide. Malden: Blackwell; 2006. p. 1–481.
4. Lewis SM, Bain BJ, Bates I, eds. Dacie and Lewis Practical haematology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p. 1–736.
5. Podgornik H, Pretnar J, Černelč P, eds. Atlas krvnih celic. Ljubljana: Slovensko društvo za hematoonkološko diagnostiko; 2013. p. 9–71.



# PREISKAVE STRJEVANJA KRVI – KDAJ ŠTEJETA ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED IN KDAJ UPORABITI LABORATORIJSKE PREISKAVE

LABORATORY TESTS OF HAEMOSTASIS –  
WHEN HISTORY AND CLINICAL EXAMINATION  
COUNTS AND WHEN TO USE LABORATORY TESTS

IRENA PRELOŽNIK ZUPAN<sup>1,2</sup>, MARTINA FINK<sup>1</sup>

## IZVLEČEK

Laboratoriji navadno ponujajo niz testov, s katerimi naj bi prepoznali večino klinično pomembnih motenj hemostaze. Testiranje vedno vključuje določitev vrednosti protrombinskega časa, aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, koncentracije fibrinogena, trombinskega časa, reptilaznega časa in D-dimera. Pomembno je, da opravimo tudi celotno krvno sliko ter izmerimo število trombocitov in ocenimo njihovo funkcijo, kar ni vedno na voljo. Koagulacijski testi so v splošnem slabi napovedni kazalniki pooperativne krvavitve, zato bolniki, ki v anamnezi nimajo krvavitve, pred operacijo ne potrebujejo rutinskega pregleda strjevanja krvi. Veliko bolj ustrezna in smiselna je natančna anamneza v smeri krvavitve, ki obsega tudi natančne podatke o predhodnih operacijah, motnjah hemostaze in podrobno, v krvavitve usmerjeno družinsko anamnezo, s katero opredelimo bolnike, ki potrebujejo nadaljnje preiskave.

Ključne besede: laboratorijske preiskave za oceno hemostaze, zbiranje vzorcev krvi in obdelava, v krvavitve usmerjena anamneza, klinični pregled.

---

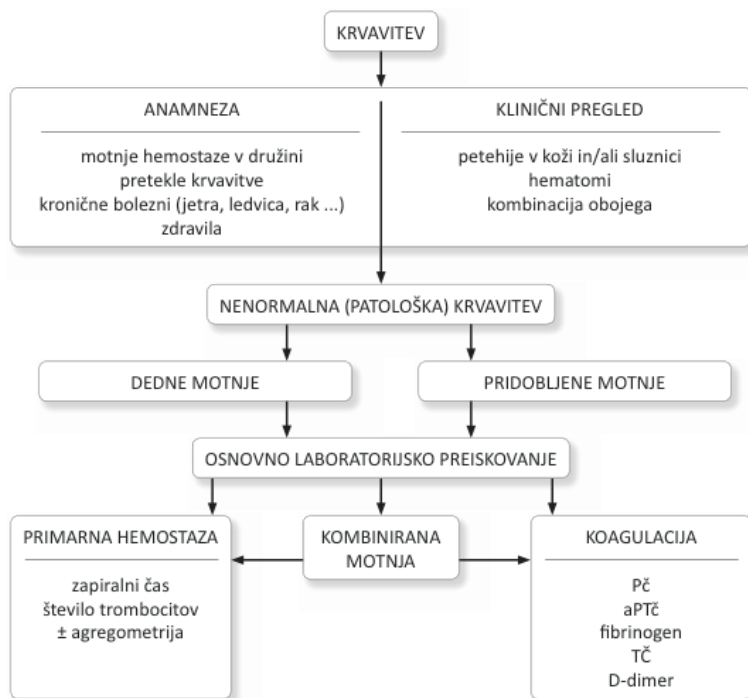
## ABSTRACT

Laboratories usually offer a set of tests that aim to identify most clinically important haemostatic defects. Invariably this includes the prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, thrombin time, reptilase time and D-dimer. It is important to perform a full blood count to quantify the platelet count and to assess platelet function which is not usually offered. Coagulation tests are in general poor predictors of postoperative bleeding so patient with a negative bleeding history do not require routine coagulation screening before surgery. A detailed bleeding history to include details of previous surgery, haemostatic challenges, and family history is much more useful and should be used to identify patients who require further investigation.

Keywords: laboratory tests of haemostasis, sample collection and processing, bleeding history, clinical examination.

## UVOD

Motnje strjevanja krvi so lahko prirojene ali pridobljene. Po etiologiji so zelo različne, z defektom na različnih ravneh sistema hemostaze. V prispevku se omejujemo na motnje v sistemu strjevanja krvi z nagnjenostjo h krvavitvam. Stopnja krvavitev je običajno sorazmerna z vrsto in stopnjo okvare strjevanja krvi. Opredeljevanje motenj strjevanja krvi je kompleksna naloga, pri kateri se morajo dopolnjevati bolnikovo pripovedovanje, klinični pregled in laboratorijsko diagnosticiranje. Diagnosticiranje vedno poteka stopenjsko, kar prikazujemo na Sliki 1, ki jo običajno prikažemo vedno, ko obravnavamo pristop k bolniku z motnjo v strjevanju krvi (1–5).



**Slika 1.** Diagnostični algoritem obravnave bolnika s krvavitvijo (1–3,6,7). Podatki anamneze, klinične ugotovitve ter izsledki osnovnih testov hemostaze in osnovnih biokemijskih preiskav zadostujejo za opredelitev, ali gre za motnjo na primarni ravni, motnjo na sekundarni ravni ali kombinirano motnjo hemostaze.

## OSNOVNE LABORATORIJSKE PREISKAVE STRJEVANJA KRVÍ (1,2,7)

Razdelimo jih na **osnovne** preiskave za opredelitev mesta napake v hemostazi (presejalne, »screening«) ter na **specifične** preiskave za oceno funkcije trombocitov in določanje ravni koagulacijskih beljakovin (faktorjev), fizioloških in patoloških zaviralcev teh beljakovin (inhibitorjev) ter fibrinolitičnih beljakovin in njihovih zaviralcev (1,2).

Za osnovne preiskave je značilno, da z njimi opredelimo mesto napake v hemostazi (tj. primarna hemostaza, koagulacija, delno fibrinoliza), da podatke dobimo hitro, da so preiskave enostavne in poceni ter da jih lahko napravimo pri večjem številu bolnikov in pri istem bolniku večkrat čez dan. V naših razmerah med osnovne laboratorijske preiskave hemostaze

uvrščamo določitev števila trombocitov, protrombinskega časa (PČ), aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), trombinskega časa (TČ), koncentracije fibrinogena in koncentracije D-dimera (1). Po mnenju nekaterih naj bi med osnovne preiskave uvrstili tudi lizo evglobulinov za oceno aktivnosti aktivatorjev fibrinolize in zapiralni čas (*angl.* platelet function analyzer-100 test, PFA-100;) za oceno funkcije trombocitov. V Tabeli 1 predstavljamo izbor nepravilnosti v osnovnih testih strjevanja krvi, ki nam pomagajo pri opredelitvi motnje v hemostazi.

**Tabela 1.** Tolmačenje nepravilnosti v osnovnih testih strjevanja krvi.

| PČ       | APTČ     | TČ       | Fibrinogen | Motnja                                                                                                                                                                                                 |
|----------|----------|----------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ↑        | normalen | normalen | normalen   | pomanjkanje FVII                                                                                                                                                                                       |
| normalen | ↑        | normalen | normalen   | pomanjkanje FVIII, FIX, FXI, FXII, lupusni antikoagulanti                                                                                                                                              |
| ↑        | ↑        | normalen | normalen   | pomanjkanje FII, FV ali FX<br>zdravljenje z oralnimi antikoagulanti<br>pomanjkanje vitamina K<br>kombinirano pomanjkanje FV in FVIII<br>kombinirano pomanjkanje FII, FVII, FIX in FX<br>jetrna bolezen |
| ↑        | ↑        | ↑        | normalen/↓ | hipofibrinogenemija in disfibrinogenemija<br>jetrna bolezen<br>masivna transfuzija<br>DIK                                                                                                              |

Legenda: PČ – protrombinski čas; PTČ – parcialni tromboplastinski čas; TČ – trombinski čas; DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija.

**Število trombocitov** določimo z avtomatskim hematološkim analizatorjem (elektronskim števcem), ki ne zazna zelo majhnih in zelo velikih trombocitov. Normalno število trombocitov je  $150\text{--}410 \times 10^9/\text{l}$ . Pri posameznikih z »naravnimi«  
protitelesi proti epitopom na površini trombocita, ki se razkrijejo po delovanju antikoagulantu EDTA, lahko nastanejo tudi veliki skupki trombocitov. Teh števec ne prešteje, ampak šteje le preostale (t. i. psevdotrombocitopenija). Zato moramo pregledati razmaz periferne krvi in prešteti trombocite v vzorcu krvi, ki smo jo odvzeli v epruveto s citratom. Nadomestila za pregled razmaza periferne krvi torej ni. Pri določanju števila trombocitov na dva načina (EDTA, natrijev citrat), ki jo opravimo pri psevdotrombocitopeniji, moramo poskrbeti, da epruveti dostavimo v laboratorij v 30 minutah od odvzema krvi. Prenosa vzorcev **na ledu** danes ne priporočajo.

**Zapiralni čas.** PFA-100 je naprava, s katero ocenimo nekatere vidike funkcije trombocitov. Z dodatkom dveh agonistov povzročimo in merimo njihovo agregacijo. Ker na osnovi normalnega izvida preiskave ne moremo izključiti motnje funkcije trombocitov, so pri sumu na mestu druge preiskave za oceno njihove funkcije. Preiskava je uporabna predvsem za odkrivanje von Willebrandove bolezni, prirojenih napak trombocitov, pridobljene okvare funkcije trombocitov zaradi popuščanja ledvic ter za spremljanje učinkovitosti zdravljenja z antiagregacijskimi zdravili (acetilsalicilna kislina, tiklopidin, abcisimab).

**Protrombinski čas (PČ).** Citratni plazmi dodamo tkivni faktor (v obliki popolnega tromboplastina) in kalcijev klorid. Ko tkivni faktor reagira z aktiviranim FVII, se aktivira ekstrinzična pot, ki vodi v nastanek strdka. S preiskavo določimo potrebni čas za nastanek strdka.

S PČ merimo aktivnost v ekstrinzični poti in končni skupni poti strjevanja krvi, tj. FVII, FX, FV, protrombin (FII) in fibrinogen (FI). Ocenjujemo pridobljene ali prirojene motnje aktivnosti

protrombina, faktorjev V, VII in X ter fibrinogena. Ker merimo aktivnost faktorjev VII, X in II, katerih sinteza je odvisna od vitamina K, lahko test uporabljamo za spremljanje antikoagulacijskega zdravljenja s kumarini.

**Z aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom (aPTČ)** merimo aktivnost v intrinzični poti in skupni poti koagulacije. Preskus napravimo tako, da citratni plazmi dodamo fosfolipide (delni tromboplastin brez tkivnega faktorja, ki je nadomestilo za trombocite) in površinski aktivator (npr. kaolin, celit, elagično kislino ali mikronizirana silicij in kalcij) ter merimo čas nastanka strdka. Termin »parcialni« pomeni, da v testnem sistemu za trombocite uporabljamo nadomestke, ki ne morejo aktivirati ekstrinzičnega sistema. Z aPTČ merimo aktivnost vseh faktorjev strjevanja krvi, razen FVII in FXIII. Občutljiv je tudi na delovanje zaviralcev strjevanja krvi, npr. heparin. Podaljšan aPTČ ugotavljamo tudi pri bolnikih z lupusnimi antikoagulantami. Stanja s podaljšanim aPTČ, a brez nagnjenosti h krvavitvam, prikazujemo v Tabeli 2.

**Tabela 2.** Stanja s podaljšanim aPTČ brez nagnjenosti h krvavitvam.

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>Pomanjkanje:</b>                   |
| - F XII,                              |
| - kininogen z veliko molekulsko maso, |
| - prekalikrein,                       |
| - lupusni antikoagulant.              |
| <b>Prekomerna količina:</b>           |
| - citrat kot antikoagulant.           |

**Trombinski čas** meri pretvorbo fibrinogena v polimeriziran fibrin, ko plazmi dodamo trombin. Podaljšan je pri hipofibrinogenemiji in disfibrinogenemiji, zdravljenju s heparinom ali pri kontaminaciji vzorca s heparinom ter ob prisotnosti razgradnih produktov fibrinogena ali fibrina.

**Reptilazni čas.** Vzorcju citratne plazme dodamo reptilazo (tj. encim, podoben trombinu) in merimo čas do nastanka strdka. Reptilaza je encim kačjega strupa (*Bothrops atrox*) in ga uporabljamo v kombinaciji s trombinskim časom pri izključevanju motnje zaradi heparina (Slika 1). Pri zdravljenju s heparinom je reptilazni čas normalen. Podaljšan RČ pomeni prisotnost povečanih degradacijskih produktov fibrinogena, nenormalnosti oz. zmanjšano koncentracijo fibrinogena ali hipoalbuminemijo.

**Fibrinogen.** Fibrinogen za razliko od ostalih faktorjev strjevanja krvi ni encim, ampak zelo pomemben substrat v sistemu strjevanja krvi. Koncentracija fibrinogena in zmožnost prehoda v fibrin sta nadvse pomembna parametra ocene hemostaze. Koncentracijo fibrinogena določamo kot aktivnost beljakovine, ki jo koaguliramo s trombinom. Ob spremenjeni zgradbi fibrinogena podatek o koncentraciji beljakovine ni ustrezen.

**D-dimer** je beljakovinski fragment, ki nastane po delovanju plazmina na fibrin, potem ko so zaradi delovanja FXIII že nastale kovalentne vezi. Dokaz d-dimera pomeni aktivacijo koagulacije in fibrinolize, tj. nastanek strdka in njegovo hkratno raztapljanje.

V Tabeli 3 prikazujemo bolezni in motnje, ki povzročajo spremembe rezultatov v presejalnih testih strjevanja krvi.

**Tabela 3.** Vzroki patoloških rezultatov presejalnih testov hemostaze.

| Preiskava                                       | Parameter              | Vzroki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| število trombocitov                             | trombocitopenija       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| zapiralni čas (kol/epi, kol/ADP)                | podaljšana             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- von Willebrandova bolezen</li> <li>- prirojene ali pridobljene bolezni z motnjo v funkciji trombocitov</li> <li>- nefrotski sindrom</li> <li>- podaljšan le ZČ Kol/Epi, verjetno zaradi uživanja nesteroidnih protivnetnih učinkovin</li> </ul>                                                        |
| protrombinski čas (PČ)                          | podaljšan              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- uživanje antagonistov vitamina K (varfarin)</li> <li>- pomanjkanje faktorjev ekstrinzične in skupne poti koagulacije (FII, FV, FVII, FX in fibrinogen)</li> <li>- diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)</li> <li>- bolezni jeter</li> </ul>                                                   |
| aktiviran parcialni tromboplastinski čas (APTČ) | podaljšan              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- pomanjkanje faktorjev intrinzične poti koagulacije (FVIII, FIX, FXI, FXII)</li> <li>- diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)</li> <li>- bolezni jeter</li> <li>- zdravljenje s heparinom in z drugimi zdravili, ki inhibirajo aktivirani faktor Xa</li> <li>- lupusni antikoagulant</li> </ul> |
| trombinski čas (TČ)                             | podaljšan              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- znižana koncentracija fibrinogena</li> <li>- diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)</li> <li>- prejemanje zdravil, ki inhibirajo protrombin</li> <li>- prejemanje heparina</li> <li>- hipoalbuminemija</li> <li>- paraproteinemija</li> </ul>                                                  |
| fibrinogen                                      | povečana koncentracija | <ul style="list-style-type: none"> <li>- akutno stanje</li> <li>- razsejana maligna bolezen</li> <li>- visoka starost</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                |
| fibrinogen                                      | znižana koncentracija  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)</li> <li>- bolezni jeter</li> <li>- obsežne transfuzije</li> <li>- prirojene motnje v sintezi fibrinogena</li> </ul>                                                                                                                                    |
| D-dimer                                         | povišana koncentracija | nespecifično povišan ob različnih fizioloških in patofizioloških okoliščinah (nosečnost, tromboza, DIK, maligne bolezni, jetrne bolezni, okužbe, bolezni ledvic, srčno popuščanje, opekline, operacije poškodbe, kačji ugrizi ...)                                                                                                              |

## PRISTOP K BOLNIKU

Vedno začnemo z natančno anamnezo in s kliničnim pregledom, čemur sledi odločitev o laboratorijskem testiranju. Pomembno je, ali gre za bolnika z nagnjenostjo h krvavitvi, ki jo moramo opredeliti, ali za bolnika, ki ima načrtovan (elektivni) kirurški, invazivni poseg ter potrebuje predoperativno obravnavo in individualno oceno stopnje tveganja krvavitve. Vrsta operativnega posega pomeni različno tveganje krvavitve: obsežnost kirurškega posega je lahko zelo različna, fibrinolitična aktivnost na mestu posega je različna (prostatektomija), nekateri posegi pa zaradi samega postopka sprožijo motnjo hemostaze (operacije z zunajtelesnim krvnim obtokom).

Izsledki osnovnih preiskav in tudi večine specifičnih preiskav imajo diagnostično, a ne napovedne (prognostične) vrednosti, saj ne vemo, pri kateri vrednosti bo v danih okoliščinah nastala krvavitev in ali sploh bo. Za nekatere vrednosti osnovnih preiskav poznamo le oceno stopnje tveganja krvavitve (npr. INR). Ocena krvavitve torej zahteva celoten diagnostični postopek, ki obsega anamnezo, klinični pregled in osnovne laboratorijske preiskave (1–5).

**Po mnenju nekaterih bolniki, ki v anamnezi nimajo nagnjenosti h krvavitvi, pred operativnimi posegi sploh ne potrebujejo presejalnega testiranja strjevanja krvi, saj z nepravilno izbiro in oceno brez potrebe odlagamo operativni poseg (1–7).**

Pri **anamnezi** nas zanimajo bolnikova osebna zgodovina motenj strjevanja krvi in tudi posebnosti pri družinskih članih (starši, stari starši, bratje, sestre in otroci). Pomembni so vzroki in okoliščine, zaradi katerih sumimo na motnjo. Odgovoriti moramo na vprašanje, ali je motnja prirojena ali pridobljena, ali gre za sistemsko (generalizirano) motnjo v hemostazi in ali lahko po izgledu, mestu in krvavitvi domnevamo, da gre za žilno, trombocitno ali koagulacijsko motnjo. Zelo pomembni so podatki o morebitnih krvavitvah ob predhodnih operativnih posegih, o poškodbah, pri ženskah o menstrualnih krvavitvah ter predhodnih nosečnostih. Včasih lahko na podlagi anamneze že sodimo o morebitni dedni motnji, pri čemer moramo vedeti, da se dedna bolezen lahko pojavi prvič v družini kot posledica novonastale mutacije. Bolnika moramo povprašati tudi o drugih boleznih ter o uživanju zdravil in prehranskih dodatkov, saj to pomembno prispeva k poteku strjevanja krvi. Zlasti bolezni jeter in ledvic lahko zelo vplivajo na strjevanje krvi. Vpliv zdravil je pomemben tudi, če ne delujejo neposredno na sistem hemostaze, pač pa na druge organe. Prepoznati moramo pomanjkanje vitamina K, ki je lahko posledica uživanja širokospektralnih antibiotikov in neustrezne prehranjenosti. Tako lahko ob boleznih jeter zaznamo motnjo strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorjev koagulacije, ob prisotnih lupusnih antikoagulantih pa se poveča tveganje za razvoj tromboz. Krvavitve, ki se pojavijo prvič v odraslosti, so večinoma pridobljene.

Pri **kliničnem pregledu** nas zanimata oblika in mesto krvavitve, ki nakazujeta, katera komponenta v sistemu strjevanja krvi je okvarjena. Motnje v primarni hemostazi (žilna stena in trombociti) običajno povzročajo krvavitve v kožo ali sluznice. Motnje v sekundarni hemostazi (faktorji strjevanja krvi) pa so navadno vpletene v krvavitve v mišice in sklepe.

Pri bolnikih z lahкими motnjami v sistemu hemostaze so lahko presejalni testi hemostaze celo v mejah referenčnega območja. V tem primeru se mora zdravnik na osnovi anamneze in kliničnega pregleda odločiti, ali bo nadaljeval z bolj specifičnimi in bolj občutljivimi preiskavami, ki bodo motnjo opredelile bolj natančno. Pri bolnikih s hudimi krvavitvami in normalnimi testi hemostaze je smiselno, da pomislimo tudi na motnjo v žilnem sistemu ali motnjo v delovanju trombocitov.

## ZAKLJUČEK

Hemostaza je zelo kompleksen proces, ki se je razvil pri organizmih z žilnim sistemom. Preprečuje izgubo krvi iz žil in nastanek strdkov, ko to ni potrebno. Pri oceni motenj hemostaze sta pomembna natančna anamneza in klinični pregled, ki podajata informacije o bolniku. Dopolnjujejo ju laboratorijske preiskave, ki so najprej presejalne in podajo informacijo o delu hemostaze, ki je moten. Sledijo bolj specifične in občutljive preiskave, s katerimi motnjo natančno opredelimo. Bolniki z anamnezo in klinično sliko motenj strjevanja krvi potrebujejo natančno opredelitev motnje z laboratorijskimi preiskavami. Če bolnik nima nobenih anamnestičnih ali kliničnih podatkov o nagnjenosti h krvavitvi, je odločitev o laboratorijskem testiranju pred npr. invazivnim posegom odvisna od velikosti in vrste posega ter od izkušnosti zdravnika, ki ocenjuje bolnikovo stanje.



---

## LITERATURA

1. Andoljšek A, Anžej Doma S, Preložnik Zupan I, Renner K. Hemostaza. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotštvo Buča, 2018. p.1213–42.
2. Andoljšek A, Preložnik Zupan I. Pristop k bolniku z akutno motnjo hemostaze. In: Fras Z, Poredoš P, eds. 54. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2012. p. 155–9.
3. Key NS, Makris M, Lillicrap D. Practical hemostasis and thrombosis. London: Wiley Blackwell, 2017.
4. Leung LLK. Overview of hemostasis. Dosegljivo 10.10. 2018 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemostasis>. Last updated: Jan, 2018.
5. Zehnder JL. Clinical use of coagulation tests. Dosegljivo 10.10.2018 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests>. Last updated: Sep, 2018.
6. Renner K, Preložnik Zupan I. Pridobljene motnje hemostaze, urgentna stanja. In: Fras Z, Možina H, eds. 16. Sodobna interna medicina 2016. Zbornik predavanj. Ljubljana. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2016.
7. Preložnik Zupan I. Kako beremo preiskave strjevanja krvi in kako ukrepamo. In: Fras Z. 60. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2018. p. 171–9.



# GENETSKE PREISKAVE V HEMATOLOGIJI – POT DO IZBIRE PRAVEGA ZDRAVILA IN ZDRAVLJENJA KRVNE BOLEZNI

HELENA PODGORNIK<sup>1</sup>, MATEVŽ ŠKERGET<sup>1,2</sup>

## IZVLEČEK

Hematoonkološko diagnosticiranje se osredotoča na ponavljajoče se genetske spremembe, ki se pojavljajo pri večjem številu bolnikov z isto (pod)vrsto bolezni. Za take spremembe navadno vemo, kaj pomenijo za opredelitev bolezni. Poznamo diagnostični pomen, vpliv na potek (tj. napovedni pomen), ali so primerne kot terapevtske tarče (tj. izbira ciljnega zdravljenja) in ali jih lahko uporabimo kot označevalce za kasnejše spremljanje zdravljenja (tj. označevalci minimalne preostale bolezni). Prvi izziv, s katerim se srečujemo, je, katere načine preiskovanja izbrati, da bi pri posameznem bolniku kar najhitreje in finančno vzdržno prišli do celovite genetske informacije. Trenutno se soočamo z dinamičnimi spremembami pri uvajanju novih tehnologij, ob tem pa večina znanja in informacij, na katerih temeljijo klinične odločitve, izhaja iz starih in preverjenih načinov genetskega diagnosticiranja. Zato različne preiskovalne načine medsebojno kombiniramo in jih nadgrajujemo. S takšnim pristopom bolniku postavimo natančno diagnozo in opredelimo njen napovedni pomen. To je podlaga za izbiro najprimernejšega zdravljenja. Vse bolj pomembno postaja določanje tistih genetskih sprememb, ki služijo kot tarče ciljnega zdravljenja, ki je lahko samostojno ali dopolnilno ob standardni kemoterapiji. Genetske spremembe imajo nenadomestljivo vlogo tudi pri spremljanju zdravljenja, kar je pogojeno z izjemno občutljivimi metodami določanja ravni izražanja določenih genov ali različic v genih. Vse naštetu uporabljamo pri obravnavi različnih malignih krvnih bolezni. Tako bolnikom zagotavljamo celovito in hkrati personalizirano obravnavo.

Ključne besede: hematološko diagnosticiranje, genetske preiskave, tarčno zdravljenje, personalizirana medicina.

---

## ABSTRACT

*Hematooncological diagnostics focuses on recurrent genetic aberrations that occur in a large number of patients with the same (sub) type of disease. For such changes, we usually know what they mean for the exact diagnosis - diagnostic significance, how they affect the course of the disease - prognostic significance, if they are suitable as therapeutic targets - choice of targeted treatment and if they can be used as markers for subsequent treatment monitoring. The first challenge we face is which testing methods to choose in order to obtain comprehensive genetic information for an individual patient as quickly as possible and for the reasonable price. We are currently facing dynamic changes in the introduction of new technologies, while*

*most of the knowledge and information on which clinical decisions are based comes from old and proven genetic methods. Therefore, different available methods are combined and upgraded. With such an approach, we establish an accurate diagnosis and define its predictive significance. This is the basis for choosing the most appropriate treatment. It is becoming increasingly important to identify those genetic aberrations that serve as targets for targeted treatment, which can be independent or complementary to standard chemotherapy. Genetic changes also play an irreplaceable role in monitoring of treatment, which is due to extremely sensitive methods of determining the level of expression of certain genes or genetic variants. All of the above mentioned is used in the treatment of various malignant blood diseases. In this way, we provide patients with comprehensive and at the same time personalized treatment.*

*Keywords: hemato-oncology diagnostics, genetic analysis, targeted therapies, personalized medicine.*

## UVOD

Od odkritja kromosoma Philadelphia pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo (KML) in kasneje tarčnega zdravila za to bolezen je hematologija v ospredju razvoja klinične genetike in tarčnega zdravljenja. Danes diagnosticiranje in zdravljenje krvnih bolezni brez genetskih preiskav nista več mogoča. Razmah genetskih preiskav in številne ugotovljene spremembe pri krvnih boleznih se odražajo v novi razvrstitvi krvnih novotvorb po Svetovni zdravstveni organizaciji (1). Ta genetske spremembe postavlja v ospredje in je zamenjala starejšo razvrstitev, ki je temeljila na kliničnih značilnostih bolezni, svetlobnem mikroskopiranju in imunofenotipu. Učinkovito diagnosticiranje je uspešno le ob tesnem sodelovanju med zdravnikom klinikom in laboratorijem, zato je v številnih ustanovah hematološki laboratorij del kliničnega oddelka.

V hematologiji se osredotočamo na somatske, torej pridobljene spremembe, ki so posledica klonalne pretvorbe celice v procesu nastanka rakave bolezni. Ključne so ponavljajoče se genetske spremembe. To so tiste, ki se pojavljajo pri večjem številu bolnikov z isto vrsto bolezni. Za te spremembe poznamo pomen za opredelitev bolezni (diagnostični pomen), vpliv na potek (napovedni pomen), izbiro ustreznega zdravljenja in možnost sledenja uspešnosti zdravljenja (merljivi/minimalni preostanek bolezni, MRD).

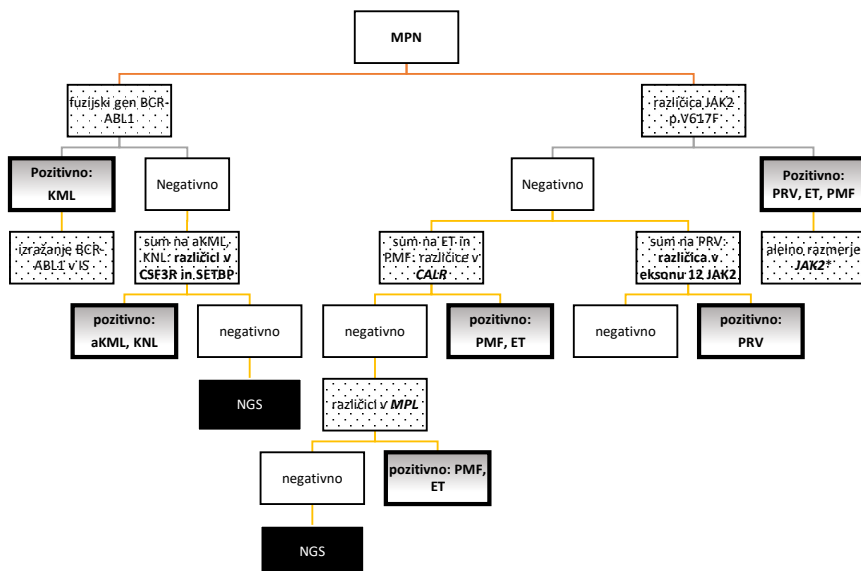
Z velikim številom genetskih preiskav pogosto odkrijemo tudi spremembe, katerih pomena še ne poznamo dobro, kar lahko vodi do diagnostičnih napak in neustreznih odločitev glede zdravljenja. Zato mora biti genetsko diagnosticiranje stopenjsko in temeljiti na algoritmih. Nesmotna raba genetskih preiskav pomeni veliko časovno obremenitev laboratorija in pomembno finančno breme.

Na podlagi anamneze, kliničnega pregleda, celotne krvne slike in osnovnih biokemijskih preiskav moramo sprva postaviti delovno diagnozo, na podlagi katere naročimo ciljane in ustrezne genetske preiskave. Tako pri bolniku s sumom na akutno mieloično levkemijo (AML) opravimo drugačne preiskave kot pri bolniku s sumom na kronično limfocitno levkemijo (KLL).

## GENETSKE PREISKAVE IN NJIHOV POMEN V DIAGNOSTIKI IN NAPOVEDI BOLEZNI

Ponavljajoče se genetske spremembe so lahko značilne za določeno krvno bolezen. Ugotovitev takšne ponavljajoče se genetske spremembe pri bolniku z značilnimi kliničnimi znaki in krvno sliko nam pomaga pri potrditvi bolezni (npr. Philadelphia kromosom pri KML). Poudariti

moramo, da sama genetska preiskava večinoma ne zadošča za dokončno diagnozo, zato je vselej potrebno dobro poznavanje bolnikovih kliničnih značilnosti in krvne slike. Pri kroničnih mieloproliferativnih boleznih (MPN), kot so KML, esencialna trombocitemija (ET) in prava policitemija (PRV), je pogosto težko razlikovati med reaktivnimi spremembami, ki so posledica druge bolezni (npr. vnetja, pomanjkanja železa, hipoksemije) in pravo krvno boleznijo. Takrat nam poleg ostalih preiskav pomaga prav genetska preiskava. Pri kroničnih MPN je pogosto prisotna mutacija v genu za tirozinsko kinazo JAK2, ki potrdi klonalnost in s tem diagnozo. Pri tem pa je potrebna pazljivost, saj sama prisotnost mutacije ni diagnostično specifična za določeno bolezen. Na Sliki 1 prikazujemo diagnostični algoritem pri kroničnih MPN.



**Slika 1.** Algoritem izvajanja genetskih preiskav pri MPN.  
Opomba: \*preiskava se izvaja po predhodnem naročilu.

Na drugi strani so genetske spremembe pomembne tudi pri napovedi bolezni in nam pomagajo pri odločitvah o zdravljenju. Razumevanje prognostične ali napovedne vrednosti različnih genetskih preiskav se hitro spreminja. Podatki namreč izhajajo iz rezultatov raziskav na velikem številu bolnikov, pri katerih so se določene spremembe glede doseganja remisije, časa do napredovanja bolezni ali celokupnega preživetja izkazale bodisi kot ugodne ali neugodne. Poleg genetskih preiskav pa moramo zmeraj upoštevati tudi ostale prognostične dejavnike, vključno s kliničnimi značilnostmi ter zmogljivostjo in starostjo bolnika.

## IZBIRA PREISKAVE IN NAČINA NJENE IZVEDBE

**Izbira ustrezne preiskave** je zahtevna tako zaradi vedno novih genetskih označevalcev kot tudi vedno novih metod, ki se uveljavljajo pri določanju označevalcev. Precejšnja težava v hematologiji je tudi dejstvo, da je glavni preiskovani vzorec kostni mozeg, do katerega dostopamo z relativno agresivno preiskavo in sodi med t. i. enkratne vzorce. Izhodiščno naročanje preiskav, ki naj se izvedejo na tem vzorcu, temelji na kliničnih znakih, šele preiskave pa kasneje pokažejo dejansko diagnozo. Presejalne preiskave, s katerimi le potrjujemo ali

izključujemo npr. klonalnost, lahko izvedemo na osnovi neposrednega naročila, pri sumu na bolezen, ki je lahko genetsko zelo heterogena (npr. akutne levkemije), pa se držimo diagnostičnih algoritmov, pri katerih upoštevamo izsledke predhodnih preiskav (pretočna citometrija, citomorfologija) ter nato smiselno kombiniramo citogenetske in molekularnogenetske preiskave tako, da ob čim manjših stroških kar najhitreje dobimo čim bolj celovito informacijo (2). Diagnostične algoritme nenehno usklajujemo z mednarodnimi smernicami na hematološkem konziliju KO za Hematologijo (KOH) UKC Ljubljana.

Za vse onkogenetske preiskave je ključno, da preiskujemo maligno spremenjene celice. Zato je izjemnega pomena, da prejmemo ustrezni material, saj vzorec, v katerem ni maligno spremenjenih celic ali so te v majhnem deležu, lahko pokaže lažno normalen rezultat. Zaradi specifičnih nadaljnjih postopkov, ki jih izvajamo pri obravnavi posamezne bolezni, pa je vendarle pomembno, da čim bolj pravilno opredelimo sum na bolezen. Ker se obravnava vzorca glede na bolezen bistveno razlikuje, bo ob osamitvi napačnih celic ali nukleinskih kislin rezultat lahko vnovič normalen (tj. lažno negativen).

Genetske spremembe lahko določamo z različnimi metodami, odvisno od razpoložljive opreme, znanja in specifičnih značilnosti samih preureditev. Zgodovinsko gledano so citogenetske preiskave prve preiskave, ki smo jih uporabljali na področju (onko)genetike. Osnovna citogenetska preiskava, s katero določamo morebitno prisotnost kromosomskih sprememb v vzorcih različnih tkiv, je kariotipizacija. V hematologiji so preiskave kromosomov še danes pomembne kot izhodiščne pri večini bolezni, saj nudijo širok vpogled v genom ob slabi ločljivosti. Njihova prednost je tudi to, da je količina znanja in informacij, povezanih s citogenetskimi spremembami pri posameznih boleznih, zelo velika. Molekularnogenetske preiskave nudijo izjemno dobro ločljivost, so večinoma hitrejšje in praviloma tudi cenejše. Zaenkrat so to še vedno v večini tarčne preiskave, s katerimi določamo samo spremembe, ki nas posebej zanimajo. S sekvenciranjem naslednje generacije (*angl.* next generation sequencing, NGS) se je razumevanje različnih somatskih sprememb sicer močno povečalo, a je na področju onkogenetike njegova uporaba večinoma omejena le na izbran panel testiranih genov.

Molekularnogenetske preiskave lahko razkrijejo genetske spremembe do ravni nukleotida, z njimi lahko potrjujemo točkovne spremembe, krajše delecije ali insercije večih nukleotidov in prisotnost zlitih genov ali določamo spremenjeno raven izražanja posameznega gena. Za ugotavljanje teh sprememb uporabljamo različne tehnike molekularne genetike, večina pa temelji na različnih izvedbah metode verižne reakcije s polimerazo (*angl.* polymerase chain reaction, PCR).

Pri molekularnogenetskih preiskavah izhajamo iz nukleinske kisline (DNA ali RNA) klonsko spremenjenih celic, ki je osnova za izvedbo vseh nadaljnjih metod PCR in sekvenciranja, s katerimi ugotavljamo prisotnost ali odsotnost genetskih različic ali vrste prepisa mRNA (fuzijskega) gena. Kot metodo zaznave lahko uporabljamo različne načine. Najpreprostejši in najpogostejše uporabljeni način je uporaba elektroforeze, ki omogoča ločevanje po velikosti fragmentov. Poleg tega pogosto uporabljamo še analizo talilne krivulje visoke ločljivosti (HRM) in kvantitativno PCR (qPCR). Različice v genih standardno določamo s sekvenciranjem po Sangerju. NGS omogoča hkratno ugotavljanje genetskih različic v več genih ali večjega števila fuzijskih genov. Ker gre za časovno in stroškovno zahtevne preiskave, razvrščanje bolnikov za testiranje z NGS temelji na odločitvi konzilija. Na Kliničnem oddelku za hematologijo diagnostični konzilij preverja izsledke predhodnih preiskav, nato pa se na podlagi kliničnih kazalnikov in splošnega stanja bolnika dokončno odloči o smiselnosti izvajanja NGS.

Zlasti pri akutni mieloični levkemiji (AML) in mielodisplastičnih sindromih (MDS) uporabljamo mieloični nabor genov, ki vključuje številne gene, vpletene v nastanek in razvoj teh bolezni, oziroma ustrezne terapevtske tarče. Pri AL uporabljamo tudi nabor fuzijskih genov.

## IZBIRA NAJUSTREZNEJŠEGA ZDRAVLJENJA

KML je bila prva rakava bolezen, za katero so razvili tarčno zdravljenje, zato gre tudi pri tej vlogi genetskih preiskav začetni prav s to skupino bolezni. Pri obravnavi bolnika z MPN je ključno, da glede na odstopanja v krvni sliki najprej potrdimo ali izključimo translokacijo t(9;22)(q34;q22) (Slika 1). Potrditev specifičnega prepisa *BCR-ABL1* pri bolniku s kliničnimi znaki za KML pomeni potrditev bolezni in določi začetek zdravljenja s tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI). To skupino zdravil uporabljamo tudi pri bolnikih z novotvorbami z eozinofilijo, pri čemer so na TKI odzivni ob preureditvah gena *PDGFRa* ali gena *PDGFRb*. Nasprotno pa se bolniki z mastocitozo in različicami v genu *c-KIT* na zdravljenje s TKI ne odzivajo. Pri bolnikih z akutnimi levkemijami (AL) ob potrditvi fuzijskega gena *BCR-ABL1* dodajajo TKI k sicer veljavnim shemam kemoterapij.

Akutne levkemije (AL), zlasti AML, so heterogena skupina bolezni, pri katerih se je vloga genetskih preiskav najprej izkazala in uveljavila pri postavitvi natančne diagnoze. Pri bolnikih z AML je posebna entiteta tako v biološkem kot terapevtskem smislu akutna promielocitna levkemija (APL). Postavitev diagnoze temelji na določitvi fuzijskega gena *PML-RARA*, ki nato določa zelo specifičen pristop k zdravljenju (3). Pri bolnikih z AML določamo različice v genih *FLT3*, *IDH1* in *IDH2*, ki so ustrezna tarča za uporabo ciljanega zdravljenja s tarčnimi inhibitorji (4).

Genetske preiskave so ključne tudi pri kronični limfocitni levkemiji (KLL), pri kateri se je v zadnjem desetletju s pohodom malih molekul zgodila prava revolucija v zdravljenju (5). Če jih za postavitev diagnoze sicer ne potrebujemo, pa so nujne pred začetkom zdravljenja.

## SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA

Merljivi/minimalni preostanek bolezni (*angl.* minimal residual disease, MRD) je število preostalih levkemičnih celic v bolniku med zdravljenjem ali po končanem zdravljenju, ko bolnik nima več kliničnih znakov bolezni, levkemičnih celic tudi ne zaznamo z mikroskopskim pregledom. MRD je glavni vzrok ponovitve bolezni. Kvantitativna preiskava PCR je ob večbarvni pretočni citometriji med najbolj občutljivimi načini določanja MRD. Ključni pogoj za njeno uporabo je ustrezen označevalec, ki mu sledimo. Nabor teh označevalcev je za zdaj še precej omejen, ne le na značilen (fuzijski) gen, pač pa tudi na ravni posameznih prepisov, ki jim lahko sledimo. V Tabeli 1 navajamo tiste označevalce, ki so najbolj primerni za spremljanje MRD pri bolnikih z levkemijami.

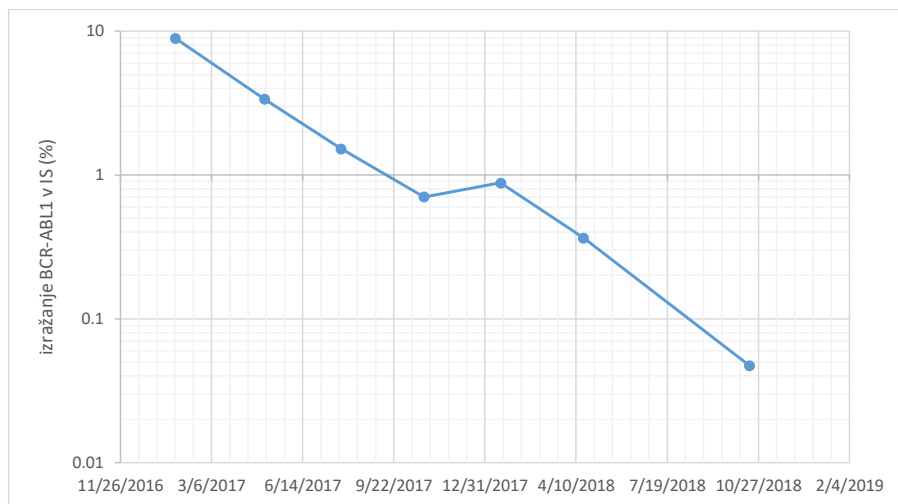
Pri kvantitativnih preiskavah podamo rezultat kot delež mutiranega alela ali kot izražanje gena. Izvajamo jih z metodo qPCR. Iz hitrosti pomnoževanja tarčnih zaporedij s pomočjo standardne krivulje najprej izračunamo število kopij teh zaporedij. To število nato normiramo na količino celotne nukleinske kisline tako, da število kopij tarčnega gena delimo s številom kopij izbranega gena, ki se izraža konstitutivno. Govorimo o normaliziranem številu kopij (NŠK), s katerim lahko učinkovito sledimo uspešnosti zdravljenja. V hematologiji imamo največ izkušenj, ki segajo že skoraj dve desetletji nazaj, s spremljanjem bolnikov s KML, zdravljenih s TKI (6). Na Sliki 2 je grafični prikaz spremljanja učinkovitosti zdravljenja s TKI in zmanjševanja števila kopij fuzijskega gena *BCR-ABL1*. Na potrjen porast NŠK se odzovemo

s spremembo zdravljenja ali spremembo odmerka. Izjemno občutljivo spremljanje (10–5) je omogočilo, da lahko nekateri bolniki z zdravljenjem s TKI celo prekinejo, ker ga lahko ob najmanjšem porastu prepisa fuzijskega gena ponovno uspešno uvedemo.

**Tabela 1.** Najustreznejši označevalci za spremljanje MRD pri levkemijah.

| Bolezen             | Označevalec fuzijski (mutirani) gen | Preureditev                          |
|---------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| ALL, AML, MPAL, KML | BCR-ABL1                            | t(9;22)(q34;q22)                     |
| APL                 | PML-RARA                            | t(15;17)(q24;q21)                    |
| AML                 | RUNX1T1-RUNX1                       | t(8;21)(q22;q22)                     |
|                     | CBFB-MYH11                          | inv(16)(p13q22) in t(16;16)(p13;q22) |
|                     | NPM1                                | mutacije v genu                      |
| ALL                 | TCF3-PBX1                           | t(1;19)(q23;p13)                     |
|                     | ETV6-RUNX1                          | t(12;21)(p13;q22)                    |

Legenda: AML – akutna mieloična levkemija; ALL – akutna limfoblastna levkemija; APL – akutna promielocitna levkemija; MPAL – akutna levkemija mešanega fenotipa; KML – kronična mieloična levkemija.



**Slika 2.** Spremljanje zdravljenja s kvantitativno preiskavo PCR. Zmanjševanje izražanja fuzijskega gena *BCR-ABL1*, izraženo v mednarodnem merilu (IS), pri bolniku s KML med zdravljenjem s TKI.

Pri AL imamo najdaljše izkušnje s spremljanjem ravni izražanja fuzijskega gena *PML-RARA* pri akutni promielocitni levkemiji (APL). Natančno je namreč določen interval spremljanja, s smernicami pa so predpisani tudi terapevtski posegi glede na molekularni relaps bolezni. V zadnjem času se vse bolj uveljavlja pomen določanja MRD tudi pri drugih bolnikih z AML (7). Logaritemski porast NŠK opredeljuje molekularni relaps bolezni, medtem ko so klinične odločitve manj jasne. Pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (ALL) prav tako spremljamo molekularne označevalce, je pa precej nejasnosti pri časovnih intervalih, ker so načini zdravljenja različni.



## ZAKLJUČEK

Pri hematoonkološkem diagnosticiranju se trenutno soočamo z velikimi spremembami, ki zahtevajo vpeljavo novih tehnologij v vsakdanje delo. Vse več je preiskav za opredelitev natančnih tarč, in sicer ob sami postavitvi diagnoze kot tudi kasneje ob ponovitvah bolezni. Vse to zahteva tudi vedno krajše čase poročanja (8). Ker se hkrati povečuje tudi število bolnikov, ki jih spremljamo, je potreben nenehen napor, da z izobraževanjem ter izbiro ustrezne opreme in osebja tem potrebam sledimo. Temelj uspešnega dela je tesna povezava kliničnega dela in laboratorija, ki skupaj omogočata bolniku prilagojeno zdravljenje.

---

## LITERATURA

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, eds. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition. Lyon: IARC, 2017.
2. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol* 2020;42:3–15.
3. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133:1630–43.
4. Kiyoi H, Kawashima N, Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Sci* 2020;111:312–22.
5. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019;94:1266–87.
6. Yeung CC, Egan D, Radich JP. Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia: present and future. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; 16:1083–91.
7. Schuurhuis, G.J. Heuser J, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131:1275–91.
8. Flach J, Shumilov E, Joncourt R, Porret N, Novak U, et al. Current concepts and future directions for hemato-oncologic diagnostics. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;151:102977.





**8 /**

**NOVE SLIKOVNE  
METODE V  
KARDIOLOGIJI**



# NAPREDNE METODE V EHOKARDIOGRAFIJI

ADVANCED METHODS IN ECHOCARDIOGRAPHY

MOJCA BERVAR

## IZVLEČEK

V ehokardiografiji smo v zadnjih dveh desetletjih priča nenehnemu uvajanju tehnoloških novosti v klinično prakso. Dvodimenzionalni (2D) pregled in doplerske meritve lahko nadgradimo z meritvami miokardne deformacije in s tridimenzionalno (3D) ehokardiografijo. Pri merjenju deformacije miokarda merimo delež skrajšanja miokarda v longitudinalni, cirkumferentni ali radialni smeri s pomočjo t. i. »speckle tracking« tehnologije (STI). Za merjenje deformacije potrebujemo posebno programsko opremo, ki omogoča, da z 2D ali 3D posnetki naknadno merimo globalne oz. segmentne deformacije miokarda. Metoda je enostavna, ponovljiva in neodvisna od kota gibanja miokarda ter omogoča zgodnjo zaznavo okvare miokarda (1). Znižanje globalne longitudinalne deformacije (*angl.* global longitudinal strain, GLS) ima diagnostično vrednost in vpliva tudi na napoved izida bolezni pri bolnikih s srčnim popuščanjem (2,3). Mednarodna priporočila omenjajo merjenje GLS pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo. Pri sledenju bolnikov z okvarami srčnih zaklopk, pri spremljanju kardiomiopatij v zgodnji fazi bolezni ter spremljanju bolnikov z resinhronizacijskim zdravljenjem in ishemičnimi boleznimi srca pa z raziskavami potrjujejo uporabnost metode pri odločanju o zdravljenju in njeno prognostično vrednost (4,5). Transtorakalna 3D ehokardiografija se je v klinični praksi uveljavila kot bolj natančna metoda merjenja volumnov levega prekata, predvorov in desnega prekata. Za izvedbo 3D ehokardiografije poleg ustrezne naprave in sonde potrebujemo tudi programsko opremo, s katero naknadno na delovni postaji izmerimo volumen srčnih votlin. Pri primerjavi 2D meritev in izračuna volumnov po Simpsonovi metodi so se 3D volumni izkazali kot bolj primerljivi z magnetnoresonančnimi meritvami (5). 3D ehokardiografske metode so pomemben dodatek transezofagealni ehokardiografiji, saj omogočajo anatomske opredelitve sprememb srčnih struktur in patoloških najdb, kot sta infekcijski endokarditis in tumor (6).

Ključne besede: ehokardiografija, mehanska deformacija, 3D ehokardiografija.

---

## ABSTRACT

*In echocardiography in the last decade, we have been monitoring the introduction of technological innovations into clinical practice. 2D examination and Doppler measurements can be upgraded with myocardial deformation measurements and 3D echocardiography. Evaluating myocardial deformation, we measure the percentage of myocardial shortening in the*

*longitudinal, circumferential or radial direction using "speckle tracking" imaging (STI). For measurements, we need special software that allows us to subsequently measure the longitudinal or 2D or 3D images. segmental myocardial deformities. The method is simple, reproducible and independent of the angle of movement of the myocardium and allows early detection of myocardial damage (1). In addition to the diagnostic value, the reduction in global longitudinal deformity (GLS) also has an impact on the prognosis in patients with heart failure (2,3). European society of cardiology recommend the measurement of GLS in patients receiving chemotherapy for the early detection of myocardial damage. Several studies confirmed the important role of STI at the follow up in heart valve diseases, in the initial monitoring of cardiomyopathies, the monitoring of patients with resynchronization treatment and ischemic heart disease (4,5). Transthoracic 3D echocardiography has established in clinical practice as a more accurate method for measuring left ventricular, atrial, and right ventricular volumes. In order to perform 3D echocardiography, in addition to the appropriate equipment and probe, we also need software with which we subsequently measure the volume of the heart cavities at the workstation. When comparing 2D measurements and calculating volumes by the Simpson method, 3D volumes proved to be more comparable to magnetic resonance measurements (6). 3D echocardiographic methods are an important adjunct to transesophageal echocardiography as it allows anatomical identification of changes in cardiac structures and pathological findings such as infectious endocarditis and tumor (7).*

*Keywords: echocardiography, mechanical deformation, 3D echocardiography.*

## UVOD

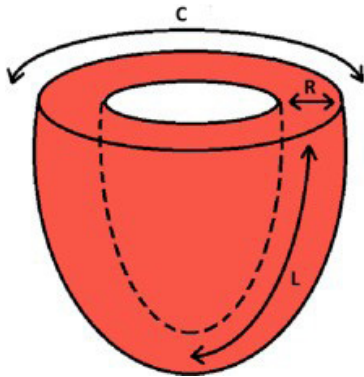
Razvoj ultrazvočne tehnologije je v zadnjih dveh desetletjih prinesel velik napredek v kakovosti dvodimenzionalnih (2D) slikovnih in doplernih podatkov ter tridimenzionalne (3D) ultrazvočne metode in programske pakete, ki omogočajo naknadno obdelavo zajetih podatkov. Zlati standard sicer ostajajo 2D preiskava in doplerna metode, a izsledki raziskav kažejo, da imajo tudi podatki, pridobljeni s sodobnejšimi tehnologijami, diagnostično in prognozično vrednost ter prodirajo v mednarodna priporočila kot del standardizirane ehokardiografske preiskave. Kontrastna ehokardiografija in stresna ehokardiografija sta že uveljavljeni metodi, medtem ko merjenje mehanične deformacije in 3D ehokardiografija z razvojem kakovosti programskih paketov in UZ tehnologije postajata vse bolj uporabna v klinični praksi. Izvajamo ju pri bolezenskih stanjih, pri katerih so z raziskavami že dokazali dodatno diagnostično in prognozično vrednost obeh metod.

## MEHANIČNA DEFORMACIJA MIOKARDA

Merjenje deformacije miokarda temelji na računalniškem sledenju točk v miokardu, ki se premikajo v longitudinalni, cirkumferenčni ali radialni smeri (Slika 1).

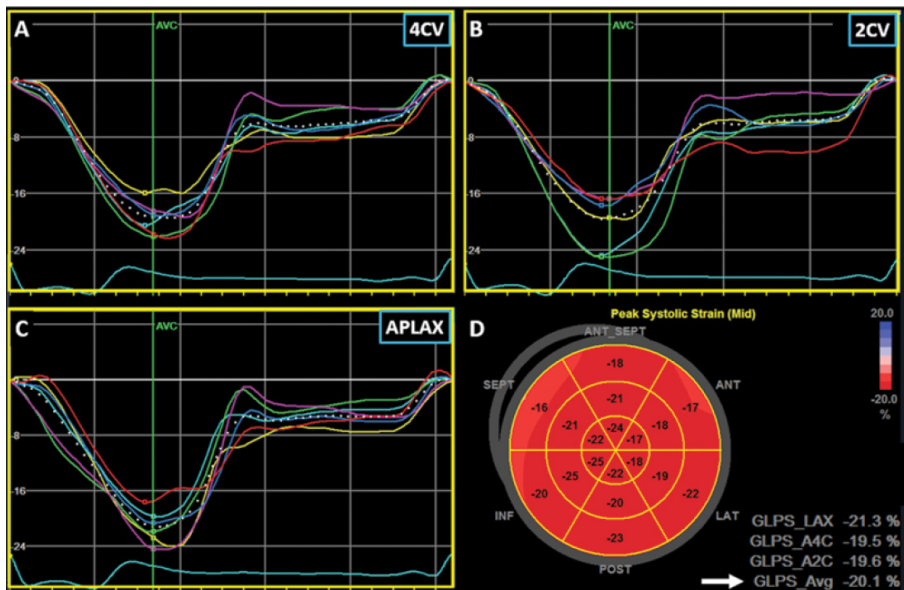
Pri merjenju miokardne deformacije merimo raztezanje in krčenje miokarda. Izrazimo jo kot odstotek skrajšanja ali podaljšanja miokarda (*angl. strain*) glede na izhodiščno dolžino, lahko pa izračunamo hitrost deformacije v časovni enoti (*angl. strain rate*). Merjenje deformacije lahko temelji na meritvah s pomočjo tkivnega doplerja. Metoda se zaradi tehničnih pomanjkljivosti v klinični praksi ni uveljavila, še vedno pa jo uporabljamo v raziskovalne namene. Merjenje deformacije s sledenjem vzorca v miokardu (*angl. speckle tracking imaging, STI*) je

presegle tehnične omejitve tkivnodoplerske metode. Zaradi neodvisnosti od kota merjenja gibanja in enostavne obdelave podatkov s programsko opremo je metoda danes uveljavljena v klinični praksi. Za merjenje potrebujemo 2D ultrazvočne posnetke v treh longitudinalnih presekih in programsko opremo AutoStrain (*angl.* automated functional imaging, AFI) na napravi ali delovni postaji, na kateri izvajamo meritve. Z metodo STI lahko merimo segmentno deformacijo miokarda ali ocenjujemo globalno funkcijo miokarda z merjenjem globalne longitudinalne deformacije (*angl.* global longitudinal strain, GLS) (Slika 2).



**Slika 1.** Prikaz smeri deformacije miokarda.

Legenda: L – deformacija v vzdolžni smeri ali longitudinalna deformacija; C – deformacija v cirkumferenčni smeri ali cirkumferenčna deformacija; R – zadebelitev miokarda ali radialna deformacija.



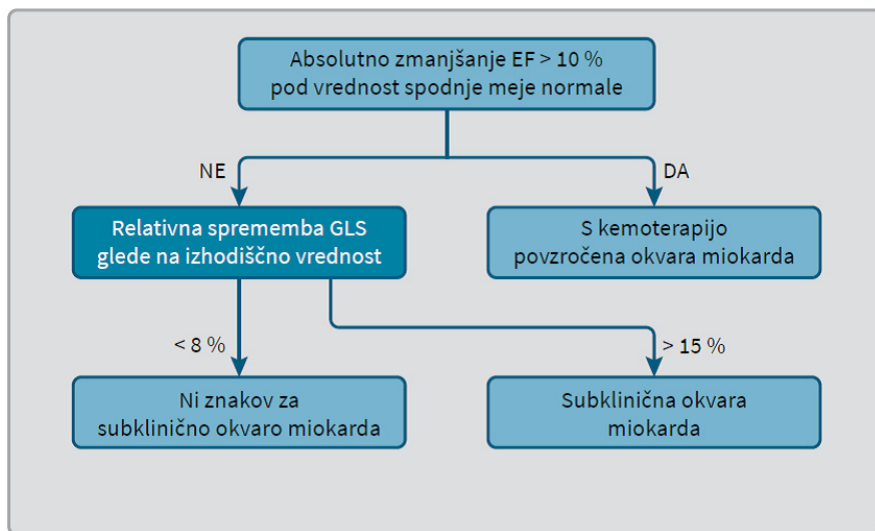
**Slika 2.** Primer grafičnega in številčnega prikaza merjenja segmentne deformacije miokarda in GLS pri zdravem posamezniku. Pri razvoju kardiomiopatij je v začetni fazi najprej znižana longitudinalna deformacija. Začetne spremembe zaznamo z znižano vrednostjo kazalnika mehanične deformacije GLS (ima manjšo negativno vrednost). Cirkumferenčna in radialna deformacija sta v tej fazi normalni ali celo zvišani. Iztisni delež je praviloma še normalen. V kasnejši fazi bolezni je mehanična deformacija znižana v vseh treh smereh, zniža pa se tudi iztisni delež levega prekata (7).

V klinični praksi merjenje mehanične deformacije uporabljamo pri akutni in kronični ishemični bolezni srca, v začetni fazi kardiomiopatij, pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, pri spremljanju okvare srčne mišice ob miokarditisih, pri zgodnjem ugotavljanju okvare srčne mišice, pri bolnikih z napredovalo okvaro srčnih zaklopk in pri na videz normalni funkciji levega prekata ter pri bolnikih, zdravljenih z resinhronizacijskim srčnim spodbujevalnikom.

Pri ishemični bolezni srca se zniža segmentna deformacija v predelih ishemije ali brazgotine. GLS se zniža praviloma takrat, ko je zaradi ishemije prizadet večji obseg srčne mišice. GLS  $> -14\%$  pri bolnikih z iztisnim deležem  $> 40\%$  se je pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom izkazal kot napovednik slabšega izida bolezni. Pri ocenjevanju bolnikov z ishemično boleznijo srca vedno upoštevamo tudi ostale, za bolezen značilne ultrazvočne najdbe in rezultate tolmačimo ob upoštevanju kliničnih podatkov (8–10).

Pri bolnikih s kardiomiopatijami ima STI diagnostično vrednost, saj segmentni vzorci zmanjšane krčenja omogočajo razlikovanje med hipertrofično kardiomiopatijo in hipertenzivno srčno boleznijo ter športnim srcem. Značilen segmentni vzorec zmanjšane krčenja ugotovljamo pri amiloidozi (11).

Pri kardiomiopatijah ima GLS diagnostično vrednost v začetni fazi bolezni, ko iztisni delež levega prekata še ni znižan. Podobno kot za kardiomiopatije velja tudi za bolnike z miokarditisom. Tudi tu lahko ugotovljamo zgodnjo okvaro miokarda z znižanjem GLS, preden se pojavi znižanje iztisnega deleža levega prekata, hkrati pa je znižana vrednost GLS napovednik slabšega izida bolezni (12,13).



**Slika 3.** Algoritem za razpoznavanje zgodnje okvare miokarda po kemoterapiji (povzeto po Cvijić et al., (16)).  
Legenda: EF – iztisni delež, GLS – globalna longitudinalna deformacija.

Zgodnje odkrivanje miokardne okvare s STI je uveljavljeno pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo. Relativno zmanjšanje GLS za več kot  $15\%$  glede na stanje pred kemoterapijo kaže na zgodnjo okvaro miokarda. V skladu s priporočili Evropskega kardiološkega združenja (*angl.* European Society of Cardiology) ima v diagnostičnem algoritmu merjenje STI prednost pred starejšimi metodami zaznavanja okvare miokarda (14) (Slika 3). Zato priporočajo



tudi pogostejše spremljanje bolnikov, uvedbo zdravil za zaščito srčne mišice in prilagoditev zdravljenja onkološke bolezni, saj s takšnim pristopom izboljšamo kakovost zdravljenja in zmanjšamo z zdravljenjem povezane stroške (15).

Pri bolnikih s hudo okvaro srčnih zaklopk lahko z merjenjem GLS ugotovimo zgodnjo okvaro miokarda in načrtujemo operativno zdravljenje, preden pride do nepovratne okvare srčne mišice. Oblika krivulj in časovna opredelitev krčenja z metodo STI nam omogočata hitrejšo prepoznavanje dissinchronije in učinkovitosti zdravljenja. Čeprav je trenutno še ni v priporočilih, prinaša dodaten podatek pri ugotavljanju diagnoze in optimiziranju resinchronizacijskega zdravljenja.

Pri tolmačenju izsledkov STI moramo upoštevati, da ne gre za absolutne vrednosti GLS, pač pa za njihov odklon od normalnih vrednosti ali za relativno zmanjšanje glede na predhodno vrednost. Zaradi različnih tehnoloških rešitev se normalne vrednosti pri različnih proizvajalcih programske opreme razlikujejo (Tabela 1), zato preiskavo vedno izvajamo na napravi istega proizvajalca, saj so le na ta način podatki tudi diagnostično uporabni. STI je kot dodatek standardni preiskavi vse bolj pomembna kot zgodnji diagnostični in tudi prognostični kazalnik ob upoštevanju navodil za kakovostno izvedbo preiskave (16).

**Tabela 1.** Normalne vrednosti globalne longitudinalne deformacije (GLS) levega prekata pri različnih proizvajalcih glede na podatke raziskav iz literature (povzeto po Lang R, et al.)(17).

| Proizvajalec | Programska oprema | Povprečje GLS ± standardni odklon (%) | Spodnja meja normalne vrednosti GLS (%) |
|--------------|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| GE           | EchoPAC BT 12     | -21,5 ± 2,0                           | -18                                     |
| Philips      | QLAB 7.1          | -19,8 ± 2,5                           | -14                                     |
| Toshiba      | Ultra Extend      | -19,9 ± 2,4                           | -15                                     |
| Siemens      | VVI               | -19,8 ± 3,1                           | -11                                     |
| Esaote       | Mylab 50          | -19,5 ± 3,1                           | -13                                     |

## 3D EHOKARDIGRAFIJA

3D ehokardiografija temelji na zajemanju velikega števila podatkov, s čimer omogočimo naknadno izbiranje poljubnega števila presekov srca in plastičen prikaz posameznih srčnih struktur. Kljub omejitvam preiskave, npr. nizki frekvenci zajemanja podatkov (*angl.* frame rate, FR) in posledični izgubi časovne ločljivosti ter zahtevnemu snemanju podatkov se metoda uveljavlja kot vse bolj pomemben dodatek ehokardiografski preiskavi. V mednarodnih smernicah jo priporočajo pri merjenju volumnov srčnih votlin, oceni anatomije in patoloških sprememb mitralne zaklopke ter pri vodenju perkutanih posegov na srčnih zaklopkah (17,18)

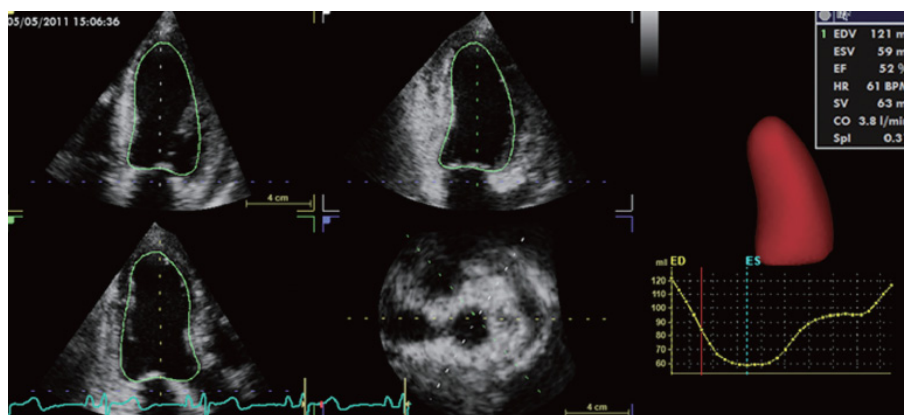
Opazovanje oblike levega in desnega prekata, merjenje mehanične deformacije iz 3D podatkov ter ocena mitralne in trikuspidalne regurgitacije so samo nekatere od možnosti prihodnje uporabe v klinični praksi in so trenutno v raziskovalni fazi (Slika 4).

Merjenje volumnov in iztisnega deleža levega prekata s 3D ehokardiografijo ne temelji na računanju volumnov levega prekata na osnovi matematičnih predpostavk, pač pa na dejanskem merjenju volumna. Zajemanje podatkov celotnega volumna prekata izvajamo s transtorakalno 3D sondo v 4–6 utripih. Programski paket, s katerim naknadno izmerimo želeni parameter, zahteva ustrezno kakovost posnetkov in FR vsaj 20–30. Nadaljnja obdelava poteka avtomatsko (Slika 5).

| V priporočilih                                                                                                                                 | V raziskovalni fazi                                                                                                                                                                                                                  | Prihodnost                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• LP,RP/volumni</li> <li>• MZ anatomija</li> <li>• MZ stenozo</li> <li>• perkutani posegi MZ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• LP,DP oblika in STI</li> <li>• LA volumen</li> <li>• MZ regurgitacija</li> <li>• umetne zaklopke</li> <li>• TZ anatomija, regurgitacija, perkutani posegi</li> <li>• 3D tiskanje</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• virtualna resničnost</li> <li>• hologrami</li> </ul> |

**Slika 4.** Možnosti uporabe 3D ehokardiografije.

Legenda: LP – levi prekat; DP – desni prekat; MZ – mitralna zaklopka; STI – »speckle tracking« prikaz; LA – levi atrij; TZ – trikuspidalna zaklopka (povzeto po Lang R. et al. (19)).



**Slika 5.** Prikaz rezultatov meritev pri avtomatski analizi 3D volumnov levega prekata.

Legenda: EDV – končni diastolični volumen; ESV – končni sistolični volumen; EF – iztisni delež; HR – srčna frekvenca; SV – utripni volumen; CO – minutni volumen.

Ponovljivost meritev je pri avtomatskih metodah merjenja volumnov boljša in tudi razlike med posameznimi izvajalci preiskave so manjše. Pri primerjavi izmerjenih volumnov levega prekata z 2D metodo in 3D metodo se je izkazalo, da so pri 3D metodi volumni večji in bolj primerljivi z magnetnoresonančnimi meritvami, ki so zlati standard. Iztisni deleži so bili primerljivi pri vseh treh metodah (20). Priporočila za 3D merjenje volumnov in normalne vrednosti so navedena v smernicah iz leta 2015 (17) in revidiranih smernicah iz leta 2017 (21). Predvidevamo, da bo merjenje STI s 3D ehokardiografijo zaradi prednosti spremljanja deformacije v treh smereh dobilo svoje mesto v kliničnem delu. Raziskave, ki bodo z izsledki metodo uveljavile v kliničnem delu, so v teku.

Merjenje volumnov in iztisnega deleža desnega prekata je zaradi posebne oblike desnega prekata precej bolj zahtevno. Kljub temu postaja programski paket za merjenje volumna desnega prekata vse bolj zanesljiv in ga trenutno uporabljajo v raziskovalne namene (21).

Za merjenje volumnov levega preddvora prav tako razvijajo prilagojen programski paket, zato metoda še ni klinično uporabna.

V razvoju je kvantitativna analiza oblike levega in desnega prekata, v kateri izračunavajo segment ukrivljenost sten.

3D preiskava ob 2D preiskavi zagotavlja dodatne informacije o anatomiji in patoloških spremembah na zaklopkah. Pri pridobivanju podatkov pogosteje uporabljamo transezofagealno preiskavo. Zaklopke lahko opazujemo v realnem času, lahko pa jih posnamemo in prikažemo kirurški pogled na zaklopko, kar omogoča jasno lokalizacijo patoloških sprememb. Omogoča merjenje obroča mitralne zaklopke, natančno opredelitev površine ustja mitralne stenoze ter meritve obročev aortne zaklopke in trikuspidalne zaklopke, ki so namenjene načrtovanju perkutanih posegov ali operativnega zdravljenja. V kombinaciji z barvnim doplerjem omogoča oceno pomembnosti mitralne regurgitacije.

Pri bolnikih z odprtim ovalnim oknom (PFO), defektom preddvornega pretina (ASD) in pri pripravi na perkutano zapiranje avrikule levega preddvora lahko s 3D ehokardiografijo opredelimo anatomske razmere in primernost za poseg. Nenazadnje 3D ehokardiografija nudi dodatne informacije pri opredeljevanju prizadetosti srčnih struktur ob infekcijskem endokarditisu, opredelitvi anatomske spremembe pri bolnikih s prirojenimi srčnimi okvarami in pri lokalizaciji tumorjev in mas v srcu.

Osnovne omejitve metode so draga tehnologija, zahtevno pridobivanje podatkov in zapleteno tolmačenje, ki zahteva precej izkušenj. Kljub temu postaja metoda z uporabo prilagojenih programskih paketov vse bolj uporabna pri vsakdanjem delu tako v diagnostičnem postopku kot tudi pri načrtovanju in vodenju perkutanih in operativnih posegov.

## ZAKLJUČEK

Z merjenjem mehanične deformacije z naprednimi metodami, kot sta STI in 3D ehokardiografija, lahko pridobimo pomembne dodatne podatke, ki omogočajo zgodnejšo diagnozo in bolj natančno načrtovanje zdravljenja srčnih bolnikov. Mednarodna priporočila svetujejo merjenje GLS in merjenje volumnov srčnih votlin s 3D ehokardiografijo kot pomemben diagnostični in prognostični dodatek standardni ehokardiografski preiskavi. Številne dodatne možnosti, ki jih ponujata obe metodi, še čakajo na dodatno potrditev njihove diagnostične uporabe v kliničnih raziskavah.

## LITERATURA

1. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2360–79.
2. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100(21):1673–80.
3. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1351–9.
4. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: How useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016;37:1196–207.
5. Ruddox V, Mathisen M, Bækkevar M, Aune E, Edvardsen T, Otterstad JE. Is 3D echocardiography superior to 2D echocardiography in general practice? A systematic review of studies published between 2007 and 2012. *Int J Cardiol* 2013;168:1306–15.

6. Wu VC-C, Takeuchi M. Three-Dimensional Echocardiography: Current Status and Real-Life Applications. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:107–18.
7. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA, et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:942–54.
8. Kukulski T, Jamal F, Herbots L, D'hooge J, Bijmens B, Hatle L, et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements: A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:810–9.
9. Gjesdal O, Vartdal T, Hopp E, Lunde K, Brunvand H, Smith HJ, et al. Left Ventricle Longitudinal Deformation Assessment by Mitral Annulus Displacement or Global Longitudinal Strain in Chronic Ischemic Heart Disease: Are They Interchangeable? *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:823–30.
10. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2365–73.
11. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, Audureau E, Rappeneau S, Lim P, et al. Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:126–38.
12. Leitman M, Bachner-Hinenzon N, Adam D, Fuchs T, Theodorovich N, Peleg E, et al. Speckle tracking imaging in acute inflammatory pericardial diseases. *Echocardiography* 2011;28:548–555.
13. Di Bella G, Gaeta M, Pingitore A, Oreto G, Zito C, Minutoli F, et al. Myocardial deformation in acute myocarditis with normal left ventricular wall motion – A cardiac magnetic resonance and 2-dimensional strain echocardiographic study. *Circ J* 2010;74:1206–13.
14. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
15. Nolan MT, Plana JC, Thavendiranathan P, Shaw L, Si L, Marwick TH. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol* 2016;12:336–45.
16. Cvijič M, Ambrozic J, Čerček Černe A, Bervar M, Toplišek J. Uporabnost novejših metod deformacije miokarda pri vsakdanji ultrazvočni preiskavi srca. *Slov Med J* 2019;88:77–92.
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.
18. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan K-L, Gonçalves A, Hahn RT, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:557–84.
19. Lang RM, Addetia K, Narang A, Mor-Avi V. 3-Dimensional Echocardiography: Latest Developments and Future Directions. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2018;11:1854–78.
20. Badano LP, Boccia F, Muraru D, Bianco LD, Peluso D, Bellu R, et al. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012;20:1–22.
21. Bernard A, Addetia K, Dulgheru R, Caballero T, Sugimoto T, Akhaladze N, et al. 3D echocardiographic reference ranges for normal left ventricular volumes and strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2017;18:475–83.
22. Medvedofsky D, Mor-Avi V, Kruse E, Guile B, Ciszek B, Weinert L, et al. Quantification of Right Ventricular Size and Function from Contrast-Enhanced Three-Dimensional Echocardiographic Images. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:1193–202.

# NUKLEARNOMEDICINSKE SLIKOVNE METODE PRI OPREDELITVI INFILTRATIVNIH BOLEZNI MIOKARDA (AMILOIDOZA)

*ROLE OF RADIONUCLIDE IMAGING IN EVALUATING INFILTRATIVE HEART DISEASE (AMYLOIDOSIS)*

**MONIKA ŠTALC, MAJA DOLENC NOVAK,  
BARBARA GUŽIČ SALOBIR**

## IZVLEČEK

Amiloidoza je skupina bolezni z nalaganjem netopnih proteinskih fibril v zunajceličnem prostoru s posledično okvaro organov. Najpogostejši sta amiloidoza, povzročena z lahkimi verigami (AL), in transtiretinska amiloidoza (ATTR). Pri AL amiloidozi klonske plazmatke izločajo lahke verige imunoglobulinov in njihove fragmente, ki v tkivu tvorijo amiloid. Pri ATTR amiloidozi zaradi mutacij v genu za transtiretin (družinska oblika ATTR) ali staranja (ATTR divjega tipa) pride do destabilizacije tetramerne oblike transtiretina in s tem do nastanka agregatov in amiloidnih nitk. Tako pri AL amiloidozi kot pri ATTR amiloidozi se amiloid odlaga v zunajceličnem prostoru preddvorov in prekatov, kar povzroči zadebelitev srčnih sten in nastanek srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem. Ker sta tako zdravljenje kot prognoza AL amiloidoze in ATTR amiloidoze srca različni, je pomembno, da ju pravočasno odkrijemo in razlikujemo. Zlati standard za postavitve diagnoze amiloidoze srca je biopsija srca, ki je povezana z možnimi zapleti. V zadnjih letih so se v diagnosticiranju amiloidoze srca uveljavile neinvazivne slikovne metode, med katerimi ima za razlikovanje med AL in ATTR amiloidozo srca najpomembnejšo vlogo nuklearnomedicinska preiskava – scintigrafija skeleta. Z intenzivnim kopičenjem radiofarmaka v srcu na scintigrafiji skeleta ob odsotnosti monoklonskih imunoglobulinov v serumu in urinu na neinvaziven način potrdimo diagnozo ATTR amiloidoze srca.

**Ključne besede:** amiloidoza lahkih verig, transtiretinska amiloidoza, scintigrafija skeleta, <sup>99m</sup>Tc dikarboksipropandifosfonat, biopsija srca, srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem.

---

## ABSTRACT

*Amyloidosis is a disorder in which insoluble protein fibrils infiltrate the extracellular space of organs and soft tissues. Two forms of amyloidosis most commonly affect the heart-immunoglobulin light chain (AL) and transthyretin (ATTR) amyloidosis. In AL amyloidosis an underlying plasma dyscrasia results in overproduction of immunoglobulin light-chains*

*and deposition of amyloid fibrils. On the other hand in ATTR amyloidosis destabilization of tetrameric structure of transthyretin leads to aggregation and fibril formation. ATTR amyloidosis exist in two main forms: hereditary and wildtype ATTR. Cardiac amyloidosis usually presents with symptoms of heart failure and thickened left ventricular walls on echocardiography. Early diagnosis and the distinction between ATTR and AL amyloidosis is pivotal as the management is vastly different. Traditionally a definitive diagnosis of cardiac amyloidosis has been obtained by endomyocardial biopsy. Nowadays radionuclide imaging – bone scintigraphy plays a unique role in the non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis. Among patients with suspected cardiac amyloidosis an intensive uptake of the bone-avid radiotracer in the heart in the absence of monoclonal gammopathy is highly specific to diagnose ATTR cardiac amyloidosis avoiding the need for endomyocardial biopsy.*

*Keywords: immunoglobulin light chain amyloidosis, transthyretin amyloidosis, bone scintigraphy, <sup>99m</sup>Tc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid, endomyocardial biopsy, heart failure with preserved ejection fraction.*

## UVOD

Amiloidoza je skupina bolezni z nalaganjem netopnih proteinskih fibril v zunajceličnem prostoru, ki povzroči okvaro tkiva in prizadetost organov. Glede na prisotnost osnovnega fibrilnega proteina, ki ga dokažemo s posebnimi imunohistokemijskimi barvanji, danes razlikujemo približno 30 vrst amiloidoze. Najpogostejši sta amiloidoza, povzročena z lahkimi verigami (AL), in transtiretinska amiloidoza (ATTR) (1).

Pri AL amiloidozi klonske plazmatke izločajo lahke verige imunoglobulinov in njihove fragmente, ki zaradi svojih kemijskih značilnosti v tkivu tvorijo amiloid, ki okvari organe (1). Bolezen je z razširjenostjo (prevalenco) 8–12 oseb/milijon prebivalcev redka (2).

Pri ATTR amiloidozi je prekursor amiloida transtiretin, beljakovina, ki se sintetizira v hepatocitih ter je pomembna za transport tiroksina in vitamina A. Zaradi mutacij v genu za transtiretin (družinska oblika ATTR) ali staranja (ATTR divjega tipa) pride do destabilizacije tetramerne oblike transtiretina ter do nastanka dimer in monomer, ki tvorijo agregate in amiloidne nitke. Družinska ATTR je redka avtosomno dominantna bolezen. Poznamo več kot 120 mutacij v genu za transtiretin. Na nekaterih zemljepisnih področjih (npr. Portugalska, Švedska, Japonska) in v nekaterih etičnih skupinah (npr. Afroameričani) se pojavlja endemsko, v Sloveniji pa je le nekaj družin s to boleznijo. Za nekatere mutacije je značilna predvsem prizadetost perifernega živčevja, za nekatere prizadetost srca, za nekatere oboje. Od vrste mutacije je odvisno tudi, v katerem starostnem obdobju se bo bolezen pojavila (2).

ATTR divjega tipa je bolezen starejših, predvsem moških po 60. letu starosti, in praviloma vedno prizadane srce. Ženske predstavljajo 20 % bolnikov z ATTR divjega tipa. ATTR divjega tipa je pogostejša, kot smo menili doslej, saj so pri obdukciji starejših od 80 let ugotovili odlaganje amiloida v srcu pri kar 25 % oseb. ATTR amiloidozo srca ima 13 % bolnikov s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem. ATTR amiloidozo srca so ugotovili tudi pri 16 % bolnikov, ki so jim perkutano vstavili aortno zaklopko zaradi aortne stenoze (2).

## DIAGNOSTICIRANJE AMILODOZE SRCA

Bolniki z amiloidozo srca imajo simptome in znake srčnega popuščanja, pogosto tudi motnje srčnega ritma (atrijsko fibrilacijo in atrioventrikularne prevodne motnje), a je amiloidoza srca redko razlog za nenadno srčno smrt (3). Diagnoze amiloidoza srca ne moremo postaviti z laboratorijskimi preiskavami, kot sta določitev vrednosti troponina in določitev vrednosti natriuretičnih peptidov, ju pa lahko uporabljamo za spremljanje poteka bolezni. Pri obravnavi bolnikov s srčnim popuščanjem je ehokardiografija osnovna neinvazivna preiskavna metoda, s katero postavimo sum na amiloidozo srca. Prisotnost nekaterih kliničnih in ehokardiografskih značilnosti nas opozarja, da pomislimo na amiloidozo srca (Tabela 1) (2,3).

**Tabela 1.** Klinični in ehokardiografski opozorilni znaki amiloidoze srca.

| Klinični znaki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• anamneza spontane rupture bicepsa</li> <li>• sindrom karapalnega kanala obojestransko</li> <li>• periferna polinevropatija</li> <li>• avtonomna nevropatija (ortostatska hipotenzija, driska/zaprtje, sinkopa)</li> <li>• hujšanje, utrujenost</li> <li>• pozitivna družinska anamneza</li> <li>• večkrat blago povišane vrednosti troponina</li> <li>• makroglosija</li> <li>• proteinurija, nefrotski sindrom</li> <li>• normalizacija vrednosti krvnega tlaka pri bolniku s povišanim krvnim tlakom</li> <li>• nizka voltaža na elektrokardiogramu kljub zadebeljenim stenam levega prekata, slaba progresija R-zobca v prekordialnih odvodih, psevdoinfarktni vzorec</li> <li>• aortna stenoza z nizkim gradientom</li> </ul> |  |
| Ehokardiografski znaki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zadebeljene stene levega prekata <math>\geq 12</math> mm in:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▢ srčno popuščanje pri moških <math>\geq 60</math> let in ženskah <math>\geq 70</math> let ali</li> <li>▢ atrioventrikularni blok višje stopnje ali</li> <li>▢ vstavljen srčni spodbujevalnik ali</li> <li>▢ diastolična disfunkcija ali</li> <li>▢ znižanje vrednosti globalne longitudinalne deformacije v bazalnih segmentih, ohranjena longitudinalna deformacija konice srca</li> </ul> </li> <li>• zadebeljene stene obeh prekatov, zadebeljene zaklopke, zrnast videz miokarda, perikardialni izliv</li> </ul>                                                                                           |  |

Amiloidoza srca ima značilen izgled na magnetnoresonančnem slikanju (MRI) srca, ki je v diagnostičnem postopku lahko dodatek ehokardiografiji, predvsem ko sumimo na možnost drugih infiltrativnih bolezni srca. Tako ehokardiografija kot MRI ne moreta razlikovati med AL amiloidozo in ATTR amiloidozo srca (4). Ker sta tako zdravljenje kot prognoza AL amiloidoze in ATTR amiloidoze srca različni, je pomembno, da ju pravočasno odkrijemo in razlikujemo.

Zlati standard za postavitev diagnoze amiloidoza srca je biopsija srca, ki je invazivna metoda, povezana z možnimi zapleti. V zadnjih letih se je v diagnosticiranju amiloidoze srca uveljavila neinvazivna nuklearnomedicinska slikovna metoda – scintigrafija skeleta, s katero lahko, če izključimo AL amiloidozo, ATTR amiloidozo srca potrdimo brez biopsije (4,5,6).

## NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE PRI AMILOIDOZI SRCA

Za diagnosticiranje amiloidoze srca imamo v nuklearni medicini na voljo več radiofarmakov, ki se vežejo na različna prijemališča v amiloidni fibrili (6). Njihov mehanizem privzema, tehniko slikanja in pomen preiskave prikazujemo v Tabeli 2. Za rutinsko klinično delo pri diagnosticiranju amiloidoze srca uporabljamo v Sloveniji le scintigrafijo skeleta.

**Tabela 2.** Radiofarmaki pri diagnosticiranju amiloidoze srca.

| Radiofarmak                                                                                        | Tehnika slikanja | Mehanizem privzema                                | Podvrsta amiloida, ki jo dokažemo | Pomen preiskave                                                                   | Pomanjkljivosti                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| scintigrafija skeleta<br><sup>99m</sup> Tc HMDP<br><sup>99m</sup> Tc DPD#<br><sup>99m</sup> Tc PyP | planarna /SPECT  | vezava na mikrokalcinacije v amiloidnih fibrilah* | ATTR                              | diagnosticiranje ATTR amiloidoze in njeno zgodnje odkrivanje                      | kopičenje tudi pri AL amiloidozi, vendar šibkejše                                                   |
| <sup>123</sup> I-MIGB                                                                              | planarna /SPECT  | simpatični živčni končiči                         | ne dokažemo amiloida              | napoved izida genetske oblike ATTR amiloidoze                                     | nespecifično za amiloidozo, kopičenje znižano tudi pri drugih boleznih srca                         |
| <sup>11</sup> C-PIB<br><sup>18</sup> F-fluorbetapir<br><sup>18</sup> F-fluorbetapan                | PET              | amiloidni depoziti                                | ATTR in AL                        | zgodnje odkrivanje, kvantificiranje količine amiloida, spremljanje poteka bolezni | visoka cena, <sup>11</sup> C-PIB kratka razpolovna doba, potreben ciklotron, v Sloveniji nedostopen |
| <sup>18</sup> F-NaF                                                                                | PET              | vezava na kalcij                                  | ATTR                              | ni opredeljen                                                                     | pri ATTR ni vedno kopičenja, pri AL odsotno                                                         |

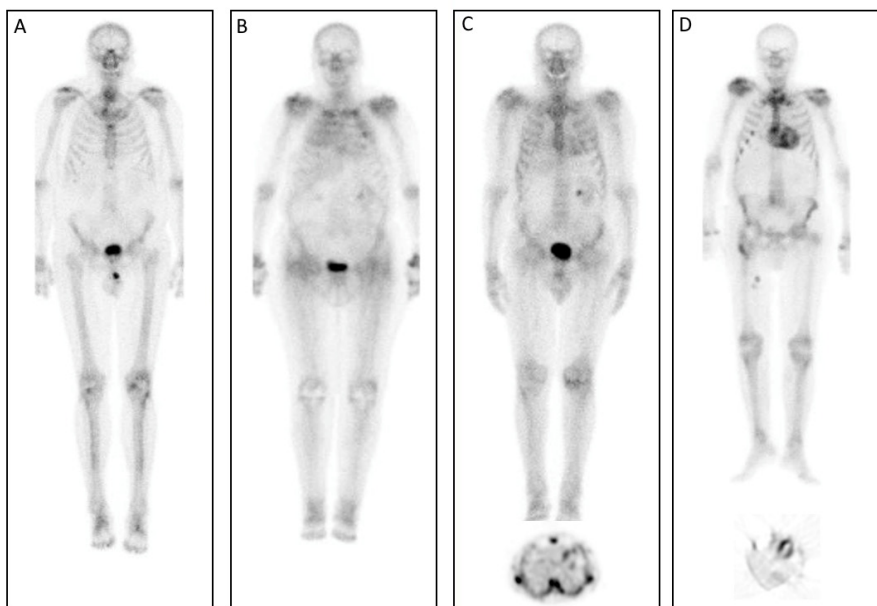
Legenda: <sup>99m</sup>Tc HMDP – <sup>99m</sup>Tc hidroksimetilen difosfonat; <sup>99m</sup>Tc DPD – <sup>99m</sup>Tc dikarboksipropan difosfonat; <sup>99m</sup>Tc PyP – <sup>99m</sup>Tc pirofosfat; <sup>123</sup>I-MIGB – <sup>123</sup>I-metajodobenzilguanidin; <sup>11</sup>C-PIB-Pittsburg spojina B, SPECT – enofotonska izsevna tomografija; PET – pozitronska emisijska tomografija; ATTR – transtiretinska amiloidoza; AL – amiloidoza lahkih verig; # – uporabljamo v Sloveniji, \* – mehanizem še ni nedvomno znan.

## SCINTIGRAFIJA SKELETA

V raziskavah so ugotovili, da se trije radiofarmaki, ki jih uporabljamo za scintigrafijo skeleta, tj. <sup>99m</sup>Tc hidroksimetilen difosfonat (<sup>99m</sup>Tc HMDP), <sup>99m</sup>Tc dikarboksipropan difosfonat (<sup>99m</sup>Tc DPD) in <sup>99m</sup>Tc pirofosfat (<sup>99m</sup>Tc PyP) pri amiloidozi srca difuzno kopičijo v srcu (7,8). Kopičenje v srcu se pojavi zgodaj v poteku bolezni, še preden so na ehokardiografiji vidne zadebeljene stene (5). Kopičenje je bolj intenzivno pri ATTR amiloidozi srca kot pri AL amiloidozi. Razlog je najverjetneje večja količina mikrokalcinacij v amiloidnih fibrilah pri ATTR amiloidozi kot pri AL amiloidozi (6). Intenzivnost kopičenja radiofarmaka v srcu na scintigramih skeleta opišemo s točkovnikom po Peruginiju, ki ima štiri stopnje (Slika 1) (7). V veliki multicentrični raziskavi so ugotovili, da ima kopičenje stopnje 2 in kopičenje stopnje 3 (Sliki 1C in 1D) pri bolnikih, ki imajo za amiloidozo značilne ehokardiografske ali magnetnoresonančne spremembe ter odsotnost monoklonskih beljakovin v urinu in serumu, 100-odstotno napovedno vrednost za ATTR amiloidozo srca (9). Zato ima scintigrafija skeleta osrednjo vlogo pri diagnosticiranju ATTR amiloidoze srca, kar prikazujemo v algoritmu na Sliki 2 (4,5,6).

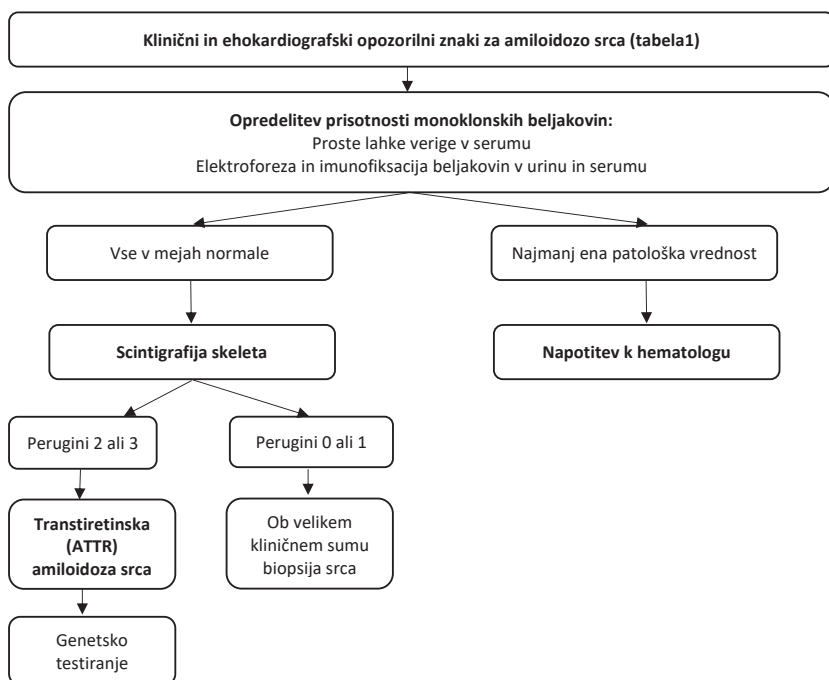
Scintigrafijo skeleta v Sloveniji izvajajo vsi nuklearnomedicinski oddelki in je dobro dostopna. Posebna priprava bolnika ni potrebna. Razen znane preobčutljivosti na radiofarmak, ki je izjemno redka, ter nosečnosti in dojenja drugih zadržkov za preiskavo ni. Tri ure po intravenskem vbrizganju <sup>99m</sup>Tc DPD z aktivnostjo 500 MBq sledi slikanje na kameri gama v ležečem položaju (Slika 3). Najprej posnamemo planarne scintigrame celega telesa. Če je vidno kopičenje radiofarmaka v projekciji srca, to potrdimo še z enofotonsko izsevno tomografijo (SPECT) (Slika 1C in Slika 1D spodaj). V izvidu opredelimo intenzivnost kopičenja radiofarmaka v srcu s točkovnikom po Peruginiju in opišemo morebitne naključno najdene bolezenske spremembe v skeletu. Če pri bolnikih, ki so bili napoteni na preiskavo zaradi bolezni skeleta, naključno ugotovimo kopičenje radiofarmaka v projekciji srca, sta potrebni opredelitev prisotnosti monoklonskih beljakovin in nadaljnja kardiološka obravnava.





**Slika 1.** Točkovnik po Peruginiju.

A – Stopnja 0: kopičenje v miokardu je odsotno, primerno v kosteh; B – Stopnja 1: blago kopičenje v miokardu, manj intenzivno kot v kosteh; C – Stopnja 2: kopičenje v miokardu enako intenzivno kot v kosteh; D – Stopnja 3: intenzivno kopičenje v miokardu, odsotno ali blago kopičenje v kosteh.



**Slika 2.** Algoritem obravnave bolnika s sumom na amiloidozo srca.

## SCINTIGRAFIJA Z $^{123}\text{I}$ -METAJODOBENZILGVANIDINOM

Za amiloidozo je značilna avtonomna disfunkcija, ki je posledica infiltracije srčne mišice in prevodnega sistema z amiloidom, kar se kaže z motnjami srčnega ritma. Okvaro simpatične inervacije prikažemo s scintigrafijo z  $^{123}\text{I}$ -metajodobenzilgvanidinom ( $^{123}\text{I}$ -MIBG), ki ima enako privzemanje in shranjevanje v simpatičnih živčnih končičih kot noradrenalin. Na osnovi znižanega razmerja med kopičenjem radiofarmaka v srcu in mediastinumu sklepamo na okvaro simpatične inervacije srca. V raziskavah se je scintigrafija z  $^{123}\text{I}$ -MIBG izkazala kot uporabna metoda predvsem pri zgodnjem odkrivanju amiloidoze srca pri nosilcih mutacij v genu za transtiretin, saj pokaže spremembe prej kot scintigrafija skeleta (5). V rutinskem diagnosticiranju amiloidoze srca metode ne uporabljamo, saj je slabo standardizirana, ima visoko ceno in ne razlikuje med amiloidozo srca in drugimi kardiomiopatijami ter med AL amiloidozo srca in ATTR amiloidozo srca.



**Slika 3.** Kamera gama na Kliniki za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center, Ljubljana.

## POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA

V raziskavah so pri diagnosticiranju amiloidoze srca preverili uporabo radiofarmakov, ki se vežejo na amiloidne fibrile in se uporabljajo za dokazovanje amiloida beta v možganih pri Alzheimerjevi bolezni ( $^{11}\text{C}$ -Pittsburg spojina B,  $^{18}\text{F}$ -florbetapir,  $^{18}\text{F}$ -florbetapan). Ugotovili so, da je kopičenje radiofarmakov v srcu pri bolnikih z amiloidozo večje kot v kontrolni skupini. S preiskavo sicer ne moremo razlikovati med AL amiloidozo in ATTR amiloidozo, lahko pa ocenimo amiloidno breme v celem telesu in spremljamo učinke zdravljenja. Ker imamo zaenkrat premalo podatkov, metodo uporabljamo le v raziskovalne namene (4-6).

## ZAKLJUČEK

Scintigrafija skeleta je edina neinvazivna preiskovalna metoda, ki ima visoko občutljivost in visoko specifičnost za potrditev diagnoze ATTR amiloidoza srca. Intenzivno kopičenje radiofarmaka (stopnja 2 in stopnja 3 po Peruginiju) ob izključitvi prisotnosti monoklonskih imunoglobulinov ali njihovih delov potrdi diagnozo ATTR amiloidoza srca, zato biopsija srca ni potrebna. Na preiskavo napotimo bolnike z zadebeljenimi stenami levega prekata na ehokardiografiji, ki imajo prisotne pridružene klinične značilnosti (Tabela 1). Ostale nuklearnomedicinske preiskave (scintigrafija z  $^{123}\text{I}$ -MIBG ali pozitronska emisijska tomografija) za rutinsko klinično uporabo zaenkrat še niso primerne.

---

## LITERATURA

- Škerget M. Amiloidoza. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotštvo Buča d.o.o.; 2018. p. 1200.
- Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. *IJC Heart & Vasc* 2020;28:100519.
- Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail* 2019;7:709–16.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065–123.
- Khor YM, Cuddy S, Falk RH, Dorbala S. Multimodality Imaging in the Evaluation and Management of Cardiac Amyloidosis. *Sem Nucl Med* 2020;50:295–310.
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Cardiac ATTR Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019;12:e006075.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076–84.
- Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:470–8.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–12.



# MAGNETNA REZONANCA SRCA V KLINIČNI PRAKSI

CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IN CLINICAL PRACTICE

TOMAŽ PODLESNIKAR<sup>1,2</sup>, BOŠTJAN BERLOT<sup>1</sup>

## IZVLEČEK

Magnetna resonanca (MR) srca postaja nepogrešljivo orodje za slehernega kardiologa in ima ključno vlogo v novi dobi subspecialistov multimodalne kardiološke slikovne diagnostike. Vse več je dokazov, da MR srca zaradi dobre časovne in prostorske ločljivosti ter edinstvenega vpogleda v patofiziološke procese v srčni mišici pomaga pri postavitvi pravilne diagnoze, oceni prognoze in vplivu na zdravljenje bolnikov. V prispevku osvetljujemo vlogo MR srca pri obravnavi nekaterih pogostih bolezni srčno-žilnega sistema in opisujemo njeno klinično uporabnost pri ishemični bolezni srca, kardiomiopatijah, boleznih perikarda, boleznih srčnih zaklopk ter tumorjih in masah v srcu.

**Ključne besede:** magnetna resonanca srca, miokardni infarkt, ishemična bolezen srca, viabilnost, kardiomiopatije, boleznih zaklopk, boleznih perikarda, srčni tumorji.

---

## ABSTRACT

*Cardiovascular magnetic resonance (CMR) is an essential imaging tool for every cardiologist and it has a key role in the new era of multimodality cardiovascular imaging specialists. There is growing evidence that CMR due to its excellent temporal and spatial resolution and unique insight into myocardial tissue pathophysiological processes helps in establishing correct diagnosis, aids in the assessment of prognosis and impacts on patients' management. The present article sheds light upon the role of CMR in clinical practice and its use in common cardiovascular diseases such as ischaemic heart disease, cardiomyopathies, pericardial disease, valvular heart disease, cardiac tumours and masses.*

**Keywords:** cardiovascular magnetic resonance, myocardial infarction, ischemic heart disease, viability, cardiomyopathies, valvular heart disease, pericardial disease, cardiac tumors.

## UVOD

Magnetna resonanca (MR) srca v zadnjem desetletju doživlja hiter razvoj in prevzema pomembno vlogo v neinvazivni slikovni kardiološki diagnostiki. Večina aktualnih smernic Evropskega kardiološkega združenja (ESC) jo priporoča kot komplementarno metodo ehokardiografiji v diagnostičnih algoritmičnih obravnave bolezni srčno-žilnega sistema (1). MR srca je varna preiskava, ki nima dokazanih škodljivih učinkov na človeško telo, saj ne temelji na

ionizirajočem sevanju, temveč na magnetnih lastnostih vodikovih protonov. Zaradi visoke prostorske in časovne ločljivosti je postala zlati standard za oceno velikosti in funkcije srčnih votlin ter pri analizi pretoka krvi. Ker omogoča vpogled v tkivno sestavo in s tem v patofiziološke procese v srčni mišici, je nepogrešljivo orodje pri obravnavi kardioloških bolnikov.

V prispevku predstavljamo najpogostejše klinične indikacije za MR srca. Ob tem smo določena poglavja, npr. prirojene srčne napake in bolezni velikih žil, namenoma izpustili, saj presegajo namen preglednega prispevka, kar pa nikakor ne zmanjšuje kliničnega pomena MR srca v njihovi diagnostični obravnavi.

## ISHEMIČNA BOLEZEN SRCA

MR srca je nepogrešljiva pri obravnavi bolnikov z ishemično boleznijo srca. Njena prednost je, da hkrati omogoča natančno opredelitev morfologije (velikosti in mase srčnih votlin ter debeline sten), funkcije (iztisnega deleža prekatov, regionalnih lastnosti krčenja sten, mehanske deformacije), tkivnih lastnosti (edema, fibroze, kalcinacij, mikrovaskularne obstrukcije) ter perfuzije srčne mišice v mirovanju in med obremenitvijo. Integracija pridobljenih podatkov s klinično sliko bolnika nudi edinstven vpogled v patofiziološke procese v srčni mišici in nam pomaga pri odločitvah o nadaljnjem zdravljenju. Odgovorimo si lahko na tri ključna vprašanja: 1) kakšna je etiologija poškodbe srčne mišice pri bolnikih z miokardnim infarktom in neobstruktivnimi koronarnimi arterijami, 2) kakšno je breme brazgotin oz. viabilnost srčne mišice pri bolnikih s kronično koronarno boleznijo in 3) ali obstaja prisotnost reverzibilne ishemije srčne mišice pri bolnikih s prsno bolečino.

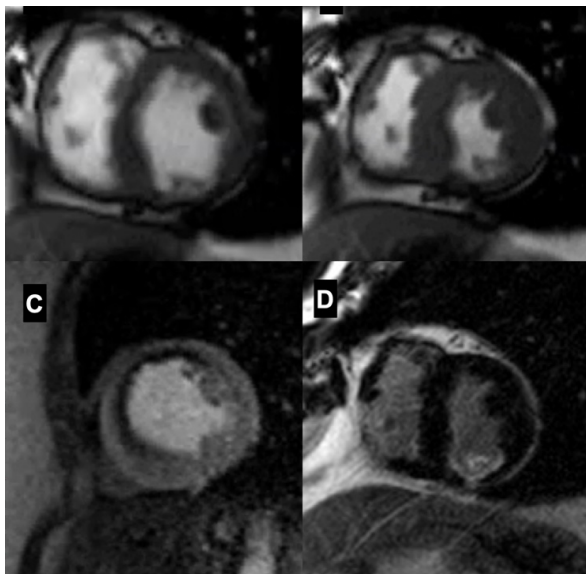
### 1. Miokardni infarkt z neobstruktivnimi koronarnimi arterijami

Evropske smernice priporočajo MR srca pri vseh bolnikih s prsno bolečino, pozitivno vrednostjo troponina in neobstruktivnimi koronarnimi arterijami na urgentni koronarografiji (2). Preiskavo opravimo v kino tehniki (ocena funkcije in regionalnih motenj krčenja), s T2 poudarjenimi sekvencami ali T2 mappingom (ocena edema srčne mišice), T1 mappingom (ocena difuzne bolezni srčne mišice), zgodnjim barvanjem z gadolinijem (izključitev intrakavitarnih trombov) ter poznim barvanjem z gadolinijem (prikaz nekroze oz. fibroze srčne mišice). Diagnostični izplen je največji, če MR srca opravimo v dveh tednih po akutnem dogodku, preiskava pa je diagnostična v do 87% primerov (3). Pri približno četrtini bolnikov se pokaže subendokardno pozno barvanje, značilno za miokardni infarkt s spontano reperfuzijo koronarne arterije (MINOCA), pri tretjini bolnikov pa najdemo subepikardno pozno barvanje, ki kaže na miokarditis in druge kardiomiopatije, pri četrtini bolnikov pa poznega barvanja ni, kar je značilno za stresno (Takotsubo) kardiomiopatijo (3).

### 2. Viabilnost srčne mišice pri bolnikih s sistolično disfunkcijo levega prekata

Ocena viabilnosti srčne mišice s pomočjo poznega barvanja z gadolinijem (LGE) ima zgodovinsko gledano ključno vlogo pri uveljavitvi MR srca kot pomembne metode v srčno-žilni diagnostiki. V poznih 90. letih prejšnjega stoletja so namreč Kim in sodelavci (4) dokazali, da imajo pri ishemični bolezni srca funkcionalno prizadeti deli srčne mišice različen transmuralni obseg brazgotine in da je sposobnost povrnitve funkcije srčne mišice po revaskularizaciji odvisna prav od obsega brazgotine. Če brazgotina obsega  $\leq 25\%$  debeline stene, se krčenje srčne mišice praviloma izboljša, medtem ko obseg brazgotine  $> 75\%$  napoveduje ireverzibilno okvaro krčljivosti (Slika 1). Danes mejo med viabilnim in neviabilnim miokardom praviloma postavljamo pri 50% transmuralnega obsega brazgotine, pri čemer velja poudariti,

da je regeneracija miokarda dinamičen proces, na katerega vplivajo številni notranji in zunanji dejavniki. Specifičnost ocene viabilnosti srčne mišice lahko dodatno izboljšamo s pomočjo obremenitve z dobutaminom. Obremenitveno testiranje z dobutaminom je podobno stresni ehokardiografiji, pri čemer ocenjujemo prisotnost inotropne rezerve ob nizki obremenitvi z dobutaminom (5–10 µg/kg/min i.v.). Če se prizadeti del srčne mišice ob stimulaciji z dobutaminom prične krčiti (relevantna je zadebelitev stene >2 mm), lahko z veliko verjetnostjo potrdimo, da je miokard viabilen in da je revaskularizacijski poseg smiseln.



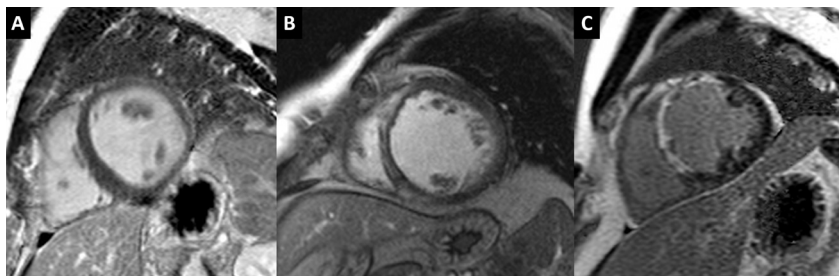
**Slika 1.** Magnetna resonanca srca pri stabilni koronarni arterijski bolezni. **A–B** – ocena srčne funkcije v kino sekvenci; prikazan je presek skozi levi prekat na ravni papilarnih mišic v kratki osi v diastoli (**A**) in sistoli (**B**). Vsi segmenti se zadebelijo, razen v inferiorni steni, kjer je vidna akinezija. **C** – perfuzija miokarda ob prvem prehodu kontrasta skozi srčno mišico. Viden je izpad kontrasta v anteriornem septumu in anteriorni steni, tj. v povirju leve prednje descendente koronarne arterije (LAD). **D** – pozno obarvanje z gadolinijem (LGE). Vidna je brazgotina (svetlo področje) v področju inferiorne stene, posteromedialne papilarne mišice ter proste stene desnega prekata (povirje desne koronarne arterije, RCA). Brazgotina je pretežno subendokardna z obsegom približno 50 % debeline miokarda in je v majhnem segmentu transmuralna.

### 3. Prisotnost reverzibilne ishemije srčne mišice

Reverzibilno ishemijo srčne mišice ocenjujemo z obremenitveno MR srca, ki temelji na perfuzijskem slikanju v mirovanju in farmakološki obremenitvi (najpogosteje z adenozinom ali regadenozonom). Reverzibilno ishemijo srčne mišice z MR ocenjujemo kvantitativno ali kvalitativno kot zmanjšanje oz. zakasnitev perfuzije miokarda med maksimalno vazodilatacijo koronarnih arterij (farmakološka obremenitev) v primerjavi s perfuzijo istega segmenta v mirovanju (Slika 1c). Skupaj s podatkom o segmentnih motnjah krčenja in poznim barvanjem lahko z eno samo slikovno metodo dobimo kompleksen vpogled v naravo ishemične bolezni srca. Razločimo namreč lahko med viabilnim, hiberniranim in neviabilnim miokardom z reverzibilno ishemijo ali brez nje. Na ta način ocenimo stopnjo tveganja neželenih srčno-žilnih dogodkov in se odločimo o načinu zdravljenja oz. metodi revaskularizacije. Perfuzijska obremenitvena MR srca je najmanj enakovredna perfuzijski scintigrafiji srca za spoznavo koronarne ishemije (5), normalen izvid pa z veliko verjetnostjo izključuje razvoj neželenih srčno-žilnih dogodkov (6).

## KARDIOMIOPATIJE

MR srca je ključnega pomena pri iskanju vzroka bolezni pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Le ob postavitvi diagnoze lahko namreč bolnika pravilno zdravimo in vplivamo na prognozo. Opredelitev vzroka kardiomiopatije, največkrat na podlagi ehokardiografsko ugotovljene dilatacije levega prekata ali znižane sistolične funkcije, je eden najpogostejših razlogov napotitve na MR srca. V kino tehniki izmerimo volumne in iztisni delež levega prekata ter ocenimo morebitne segmentne motnje krčenja. Za razliko od ehokardiografije, pri kateri so ovira za prehod ultrazvočnih valov kosti in zrak, je MR zlati standard tudi za oceno velikosti in funkcije desnega prekata. Tkivna karakterizacija, ki temelji na LGE, ki ga praviloma enačimo s prisotnostjo miokardne fibroze, nam je v veliko pomoč pri razlikovanju med ishemičnim in neishemičnim vzrokom kardiomiopatij. Ishemija namreč vedno najprej prizadene subendokardni sloj miokarda, s trajanjem ishemije pa se širi proti epikardnemu sloju. Če MR srca razkrije subendokardno ali transmuralno brazgotino, ki ob tem tudi ustreza povirju koronarnih arterij, lahko z veliko gotovostjo trdimo, da je vzrok kardiomiopatije koronarna arterijska bolezen (Slika 2c). Pri bolnikih s primarno dilatativno kardiomiopatijo s tkivno karakterizacijo LGE namreč ne odkrijemo patološkega obarvanja ali pa je vzorec barvanja drugačen, mezo-karden ali subepikarden (Sliki 2a–b). Obstajajo seveda tudi izjeme, zato je tudi ob odsotnosti ishemične brazgotine vzrok kardiomiopatije lahko napredovala koronarna arterijska bolezen s hibernirajočim miokardom. V tem primeru je še bolj pomemben izvid MR srca, saj je povrnitev funkcije po uspešni revaskularizaciji v največji meri odvisna prav od obsega viabilne srčne mišice (4). Po drugi strani pa so lahko ishemične lezije prisotne tudi pri drugih kardiomiopatijah, npr. kot posledica embolije v koronarne arterije ob prisotnosti strdkov v srčnih votlinah. Zato je zelo pomembno, da izvid MR srca tolmačimo celostno, ob upoštevanju klinične slike in izsledkov ostalih slikovnih, laboratorijskih in invazivnih preiskav.



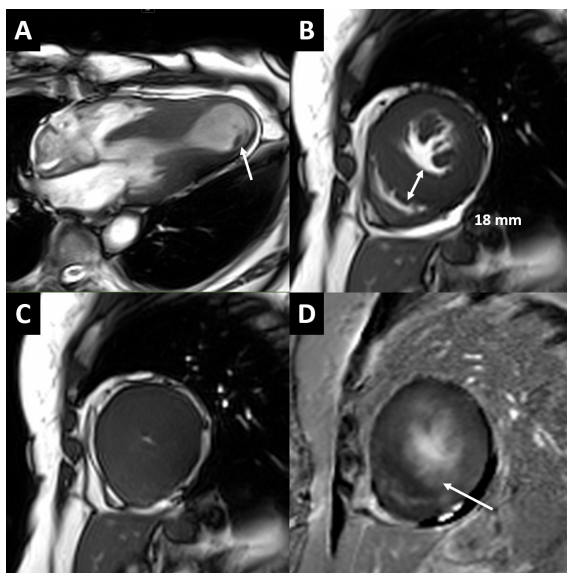
**Slika 2.** Vloga MR srca pri razpoznavi ishemičnega in neishemičnega vzroka dilatativne kardiomiopatije. **A** – odsotnost poznega barvanja z gadolinijem (LGE). **B** – tanek sloj mezokardnega barvanja v septumu je najpogostejši vzorec LGE pri primarnih dilatativni kardiomiopatiji. **C** – transmuralno barvanje LGE v povirju leve prednje descendente koronarne arterije razkriva ishemično bolezen srca.

Tkivna karakterizacija z LGE nam nudi tudi pomembne prognostične informacije. Tako je npr. prisotnost miokardne fibroze povezana s slabim izidom (nenadno srčno smrtjo, malignimi prekatnimi aritmijami, hospitalizacijami zaradi srčnega popuščanja) tako pri ishemični kardiomiopatiji kot tudi pri neishemičnih kardiomiopatijah (7).

Pogosta indikacija za MR srca je tudi hipertrofija srčne mišice. Ta je lahko zadebeljena sekundarno kot posledica dela proti povečanemu sistemskemu upor, npr. pri arterijski hipertenziji, stenozi aortne zaklopke ali pri visokointenzivnih, zlasti anaerobnih telesnih naporih pri vrhunskih športnikih. Lahko pa je vzrok hipertrofije tudi primarna bolezen srčne mišice



– hipertrofična kardiomiopatija (HCM), ki je posledica mutacij v različnih genih, ki kodirajo sarkomerne proteine. Za potrditev diagnoze HCM moramo dokazati zadebelitev srčne mišice v diastoli  $\geq 15$  mm v vsaj enem segmentu (8). MR srca je ključnega pomena pri postavitvi diagnoze, saj si s kino tehniko izvrstno prikažemo anatomijo srčne mišice (Slike 3a–c). Najpogostejša je asimetrična zadebelitev septuma, kar pogosto vidimo tudi na ehokardiografiji. Veliko težje pa z ehokardiografijo ugotovimo druge fenotipske oblike HCM, npr. izolirano hipertrofijo lateralne stene ali srčne konice (t. i. apikalna HCM). Prav tako z MR srca natančno ocenimo morebitno hipertrofijo desnega prekata. Če niso izpolnjena definitivna merila za HCM, MR srca pomaga pri iskanju pomožnih znakov, npr. posebnosti na ravni papilarnih mišic in mitralne zaklopke (apikalno naraščajoče papilarne mišice, podaljšan prednji listič mitralne zaklopke), ali potrdi prisotnost srčnomišičnih kript (9,10). Tkivna karakterizacija s tehniko LGE v 65% potrди prisotnost fibroze v zadebeljenih segmentih, ki je navadno neostro omejena (lisasta) in v sredini mišične stene (Slika 3d) (8). Vse več je dokazov, da je prisotnost miokardne fibroze povezana s povečanim tveganjem malignih prekatnih aritmij in nenadne srčne smrti pri bolnikih s HCM (7).



**Slika 3.** Magnetna resonanca srca pri bolnici s hipertrofično kardiomiopatijo. **A** – kino sekvenca, vzdolžni presek; hipertrofija srednjih segmentov levega prekata, anevrizma apexa s strdkom (puščica). **B** – kino sekvenca, kratka os na ravni papilarnih mišic v diastoli; debelina septuma je 18 mm. **C** – isti presek v sistoli pokaže praktično popolno obstrukcijo votline levega prekata. **D** – pozno barvanje z gadolinijem (LGE), isti presek kot **B**; vidno je neostro omejeno pozno barvanje v hipertrofičnih segmentih, zlasti inferoseptalno in inferiorno (puščica).

Možni vzroki hipertrofije so tudi presnovne bolezni, npr. Anderson-Fabryjeva bolezen, ali infiltrativne bolezni, npr. amiloidoza. Natančna ocena srčne anatomije in funkcije v kino tehniki ter tkivna karakterizacija z LGE in z novejšimi metodami tkivne relaksometrije (T1, T2 in ECV mapping) sta ključni tudi za diagnosticiranje teh bolezni. Difuzni vzorec barvanja s tehniko LGE in izrazito povišane vrednosti T1 in ECV so npr. patognomonične za srčno amiloidozo, nizke vrednosti T1 zaradi kopičenja maščob v srčnomišičnih celicah pa za Anderson-Fabryjevo bolezen.

MR srca igra pomembno vlogo tudi pri diagnosticiranju aritmogene kardiomiopatije desnega prekata, saj z MR srca najbolj zanesljivo ocenimo velikost, iztisni delež in segmentne motnje

krčenja desnega prekata (11). Prav tako MR srca pomaga pri ugotavljanju kopičenja železa v srcu (in jetrih), kar je zlasti pomembno pri bolnikih, ki so odvisni od transfuzij (talasemija in druge oblike prirojenih hemoglobinopatij, mielodisplastični sindromi) in pri bolnikih s hemokromatozo. Vodenje zdravljenja s kelatorji železa s pomočjo T2\* tehnike je pomembno zmanjšalo srčno-žilno umrljivost bolnikov s talasemijo major (12).

## BOLEZNI PERIKARDA

MR srca je odlična tehnika za ocenjevanje prisotnosti in velikosti perikardialnega izliva ter za razlikovanje med izlivom in perikardialnim maščevjem. Z MR srca ugotovimo zadebeljen perikard, edem in kopičenje kontrasta (LGE) v perikardialni steni pa kažeta na akutno vnetje (13). Pri odkrivanju konstriktivnega perikarditisa nam pomaga slikanje s kino tehniko med spontanym dihanjem v realnem času, ki razkrije prekatno soodvisnost. Odkrijemo in spremljamo lahko tudi druge bolezni perikarda, npr. perikardialne ciste, tumorje in prirojeno odsotnost perikarda.

## BOLEZNI SRČNIH ZAKLOPK

Hemodinamska ocena srčnih zaklopk je bila do nedavnega izključno v domeni ehokardiografije, z razvojem MR srca pa se preiskavi vse bolj dopolnjujeta. Ker z doplersko ehokardiografijo najbolje ocenimo visoke hitrosti pretokov, ima prednost pri oceni stenoze srčnih zaklopk. MR srca pridobiva na veljavi pri oceni regurgitacijskih lezij, zlasti aortne in mitralne regurgitacije. Faznokontrastna MR tehnika je edina izmed neinvazivnih slikovnih preiskav v kardiologiji, ki omogoča neposredno merjenje krvnega pretoka. Omogoča kvantifikacijo regurgitacijskega volumna preko zaklopke, neodvisno od števila, smeri regurgitacijskih curkov ali oblike regurgitacijskega ustja. Natančna planimetrična meritev utripnih volumnov levega in desnega prekata v kino tehniki tudi pripomore k zanesljivosti in interni validaciji pri oceni regurgitacijskega volumna. Izsledki raziskav kažejo, da se oceni stopnje mitralne regurgitacije na podlagi MR srca in ehokardiografije pogosto razlikujeta (14). Pri bolnikih z brezsimptomno zmerno ali hudo primarno mitralno regurgitacijo ima MR srca boljšo napovedno vrednost za razvoj neželenih dogodkov (smrtnost oz. potrebo po operativnem zdravljenju mitralne zaklopke) kot ehokardiografija (15). Trenutno nimamo jasnih priporočil za oceno stopnje okvare zaklopk z MR srca, zato se poslužujemo ehokardiografskih meril (16). Z MR srca natančno izmerimo tudi prekatni volumen in iztisni delež, ki sta v diagnostičnih algoritmi ESC osnovni pomožni merili pri odločanju o kirurškem zdravljenju (16). Z MR srca prikažemo tudi potek in dimenzije velikih žil, npr. razširjeno aorto ali koarktacijo. Prisotnost miokardne fibroze (LGE) pri stenozi aortne zaklopke je povezana z večjo umrljivostjo (17) in je lahko jeziček na tehtnici, ko se pri brezsimptomnih bolnikih s hudo aortno stenozo odločamo o interventnem zdravljenju. Vse več je tudi dokazov, da je prisotnost fibroze dejavnik tveganja za maligne prekatne aritmije in nenadno srčno smrt pri bolnikih s prolapsom mitralne zaklopke (18).

## MASE IN TUMORJI V SRCU

Mase v srcu so lahko tumorji, trombi, vegetacije, kalcinacije ali druge redke najdbe. Daleč najpogostejše mase v srcu so trombi. Primarni tumorji srca so z razširjenostjo (prevalenco) 0,002–0,3% redki in so večinoma benigni (miksomi, papilarni fibroelastomi ipd.) (19). Mnogo pogostejši so zasevki malignih tumorjev, in sicer v razmerju 20–40 : 1 glede na primarne tumorje. Diagnosticiranja mas v srcu se lotevamo z različnimi srčno-žilnimi slikovnimi

metodami (multimodalni pristop), med katerimi ima pomembno mesto tudi MR srca. Uporabljamo paleto različnih MR tehnik (kino, T1 in T2 obtežena slikanja, perfuzija, LGE, sekvence za supresijo maščobnega tkiva), s katerimi poskušamo najti odgovor na vprašanja o morfologiji, dimenzijah, prekrvljenosti, tkivnih lastnostih tumorja, njegovem odnosu do okolne srčne mišice in drugih tkiv (morebitna infiltrativna rast) ter hemodinamskem vplivu. Na ta način poskušamo razlikovati med benignimi in malignimi tumorji, pogosto pa lahko celo natančno napovemo vrsto tumorja.

## ZAKLJUČEK

MR srca je zaradi dobrih prostorske in časovne resolucije ter odsotnosti škodljivega ionizirajočega sevanja ob ehokardiografiji osrednji steber neinvazivne kardiološke slikovne diagnostike. Zaradi edinstvene sposobnosti tkivne karakterizacije je ključna za zgodnje odkrivanje patofizioloških procesov v srčni mišici, postavitve točne diagnoze, usmeritev zdravljenja in oceno prognoze pri večini srčno-žilnih bolezni. Pri prsni bolečini lahko potrdi ishemično etiologijo tudi ob odsotnosti zapore koronarnih arterij ali razkrije drugo etiologijo poškodbe srčne mišice. MR srca igra pomembno vlogo pri zgodnjem odkrivanju, spremljanju in prognozi različnih kardiomiopatij. V primerjavi z ehokardiografijo ni omejena na akustična okna, zato je nepogrešljiva pri diagnosticiranju bolezni perikarda ter pri prepoznavanju tumorjev in mas v področju srca. Potekajo številne raziskave, ki bodo še dodatno osvetlile smer razvoja MR srca in utemeljile njeno klinično uporabnost.

---

## LITERATURA

1. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Res* 2016;18:6.

2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
3. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2015;17:1146-52.
4. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-53.
5. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379(9814):453-60.
6. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, et al. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:850-61.
7. van der Bijl P, Podlesnikar T, Bax JJ, Delgado V. Sudden Cardiac Death Risk Prediction: The Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:961-70.
8. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
9. To ACY, Dhillon A, Desai MY. Cardiac Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1123-37.
10. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, et al. Prevalence and Clinical Profile of Myocardial Crypts in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2012;5:441-7.
11. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806-14.
12. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42.
13. Bogaert J, Francone M. Cardiovascular magnetic resonance in pericardial diseases. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:14.
14. Uretsky S, Argulian E, Narula J, Wolff SD. Use of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Mitral Regurgitation: Current Evidence. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:547-63.
15. Penicka M, Vecera J, Mirica DC, Kotrc M, Kockova R, Van Camp G. Prognostic Implications of Magnetic Resonance-Derived Quantification in Asymptomatic Patients With Organic Mitral Regurgitation: Comparison With Doppler Echocardiography-Derived Integrative Approach. *Circulation* 2018;137:1349-60.
16. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
17. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, et al. Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis: Data from the BSCMR Valve Consortium. *Circulation* 2018;138:1935-47.
18. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation* 2019;140:952-64.
19. Motwani M, Kidambi A, Herzog BA, Uddin A, Greenwood JP, Plein S. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology* 2013;268:26-43.



**9/**

**NEFROLOGIJA**



# SODOBNO ZDRAVLJENJE POLICISTIČNE BOLEZNI LEDVIC

*ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF AUTOSOMAL  
DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE*

**ANDREJA MARN PERNAT**

## IZVLEČEK

Cilji zdravljenja avtosomno dominantne policistične bolezni ledvic (ADPKD) so zavreti rast cist, ohraniti ledvično delovanje, zdraviti in lajšati znake in simptome zapletov ADPKD ter s tem zmanjšati obolevnost in umrljivost bolnikov z najbolj pogosto monogensko ledvično boleznijo. Vsem bolnikom moramo nuditi osnovne ukrepe in zdravila za zmanjšanje obolevnosti, ki pa napredovanja kronične ledvične okvare bistveno ne upočasnijo. Zato moramo prepoznati bolnike s hitronapredujočo obliko ADPKD in tveganjem končne odpovedi ledvic pred 60. letom starosti ter jim omogočiti zdravljenje s tolvaptanom, antagonistom vazopresinskih receptorjev V2, ki je od nedavnega dostopen tudi slovenskim bolnikom. Tolvaptan učinkovito zmanjša rast cistične ledvične mase, upočasni napredovanje ledvične okvare in podaljša čas do končne ledvične odpovedi.

**Ključne besede:** policistične ledvice, avtosomno dominantno, tolvaptan, selektivni antagonist vazopresinskih receptorjev V2.

---

## ABSTRACT

*The goals of ADPKD treatment are to inhibit cyst growth, maintain renal function, and treat and alleviate the signs and symptoms of ADPKD complications, thereby reducing morbidity and mortality in patients with the most common monogenic kidney disease. We must provide all patients with basic measures and medications to reduce morbidity, but they do not slow the progression of chronic renal failure. Therefore, we need to identify those with rapidly progressing form of ADPKD with a risk of end-stage renal disease before the age of 60 and enable them a novel therapy with tolvaptan, a vasopressin V2 receptor antagonist, which has become available in the Slovenian drug market just recently. Tolvaptan effectively reduces the growth of cystic renal mass and slows the progression of renal impairment and prolongs the time to end-stage renal disease.*

*Keywords:* polycystic kidney, autosomal dominant, tolvaptan, selective vasopressin V2 receptor antagonist.

## UVOD

Avtosomalna dominantna policistična bolezen ledvic (*angl.* autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) je najbolj pogosta monogenska ledvična bolezen, ki se pojavi pri 1 do 400 otrok na 1000 živih rojstev. Nastane zaradi mutacije v genu PKD1 (85 % primerov) ali v genu PKD2 (15 % primerov), ki nosita zapis za beljakovini policistin-1 in policistin-2. To povzroči razvoj številnih cist v vseh delih ledvičnega nefrona, predvsem v zbiralcih, ki se z leti večajo, brazgotinijo in pritiskajo na okolno ledvično tkivo, kar v odrasli dobi povzroči zmanjšanje ledvičnega delovanja in pri polovici bolnikov pred 60. letom starosti privede do končne ledvične odpovedi. Ciste se lahko pojavijo v katerem koli organu, predvsem v jetrih in trebušni slinavki, v srčno-žilnem sistemu pa so pogoste predvsem znotrajlobanjske arterijske anevrizme in disekcije. Bolniki z mutacijo v genu PKD1 imajo bolj izraženo in hitreje potekajočo cistično bolezen na ledvicah, zato končna odpoved ledvic nastopi 20 let prej kot pri bolnikih z mutacijo v genu PKD2. Zelo različno fenotipsko izraženo bolezen in hitrost napredovanja opazujemo tudi v okviru posamezne družine (1).

Žal ADPKD ni mogoče dokončno pozdraviti, a bolezen uspešno zdravimo z zdravilom tolvaptan, antagonistom vazopresinskih receptorjev V2, ki lahko upočasni potek bolezni v tolikšni meri, da ne pride do končne ledvične odpovedi. V prispevku opisujemo najnovejša dognanja, ki so spremenila diagnostični pristop in način zdravljenja bolnikov z ADPKD.

## SODOBNO ZDRAVLJENJE ADPKD

Sodobno zdravljenje ADPKD obsega zdravljenje ledvičnih in zunajledvičnih zapletov pri ADPKD s ciljem upočasniti napredovanje ledvične okvare ter zmanjšati obolevnost in umrljivost bolnikov. Hujši potek policistične bolezni ledvic pričakujemo pri mutaciji gena PKD1 iz skupine tako imenovanih »protein-truncating« mutacij; pri potomcih bolnikov, ki so potrebovali nadomestno ledvično zdravljenje pred 58. letom starosti; pri moškem spolu in pri bolnikih s hipertenzijo ali urološki zapleti, kot so bolečina, krvav seč ali okužba, pred 35. letom starosti. Dejavniki, ki pospešijo napredovanje kronične ledvične bolezni, so kajenje, visok krvni tlak, dislipidemija, nezadosten vnos vode in prekomerno uživanje soli, beljakovin in kalorij ter povečan indeks telesne mase. Med vsemi bolniki z ADPKD, ki jim brez izjeme nudimo osnovne ukrepe in zdravljenje za upočasnitev napredovanja ledvične okvare in preprečitev zapletov ADPKD, moramo prepoznati tiste s hitronapredujočo obliko bolezni, pri katerih bi dodatno zdravljenje s tolvaptanom bolezen upočasnilo za več let in podaljšalo čas do končne ledvične odpovedi (2). Da bi zagotovili varnost in uspešnost novega zdravljenja, moramo poskrbeti za skrbno izbiro bolnikov in njihovo edukacijo ter spremljanje neželenih učinkov zdravljenja in učinkovitost odmerka zdravila s pogostimi laboratorijskimi kontrolami, kar vse poleg cene zdravila pomeni precejšno dodatno obremenitev zdravstvenega sistema.

### Osnovni ukrepi za upočasnitev napredovanja kronične ledvične okvare

#### *Hipertenzija pri ADPKD*

Arterijska hipertenzija se pojavi pri več kot polovici bolnikov z ADPKD že pred zmanjševanjem ledvičnega delovanja, lahko že v otroštvu, pogosteje pa pri približno 30. letu starosti. Za ADPKD sta značilni odsotnost nočnega znižanja krvnega tlaka in hipertenzija med aktivnostjo. Visok krvni tlak pri ADPKD sproži aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema zaradi ishemije, ki jo povzročijo raztezanje in pritisk rastočih cist na ledvično žilje, povečan tonus simpatičnega živčevja in verjetno primarna disfunkcija žilnega tonusa.



Pomembno je, da poskrbimo za pravočasno in učinkovito spremljanje krvnega tlaka, saj neposredno vpliva na slabšanje ledvične okvare in pojav srčno-žilnih zapletov. Pri bolnikih v starosti 18–50 let z glomerulno filtracijo  $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , želimo vzdrževati vrednost krvnega tlaka do največ 110/75 mmHg. Ugotavljajo, da je v zgodnjih fazah ADPKD vrednost krvnega tlaka 95–110/60–75 mmHg povezana z manjšo rastjo ledvične mase, manjšim povečanjem ledvičnožilne rezistence in z zmanjšanjem hipertrofije levega prekata (3). Pri vseh ostalih je ciljni krvni tlak do 140/90 mmHg, razen pri znani možganski anevrizmi, proteinuriji, hkratni sladkorni bolezni ali disfunkciji levega prekata, ko je želena vrednost krvnega tlaka  $< 130/80 \text{ mmHg}$ . To dosežemo z manjšim vnosom soli v prehrani, vzdrževanjem indeksa telesne mase med  $20 \text{ kg/m}^2$  in  $25 \text{ kg/m}^2$  ter z zdravlili. Glede na zgoraj omenjeni mehanizem nastanka hipertenzije pri ADPKD najprej predpišemo zdravilo iz skupine ACE-zaviralcev ali AT2-antagonistov. Nato dodamo zaviralec receptorjev beta ali periferni blokator receptorjev alfa. Diuretika in kalcijevega antagonista ne uvrščamo med zdravila prve izbire, saj zmanjšujeta učinkoviti cirkulirajoči volumen in zato zvišujeta vazopresin ter hipotetično torej pospešujeta napredovanje ADPKD (2–4).

#### *Hidracija in manj slana, nizkoproteinska, manj kalorična dieta*

Predklinični dokazi in rezultati posameznih kliničnih opazovalnih raziskav, da sta prekomerno delovanje vazopresina v ledvicah in višja raven cikličnega AMP povezana s hitrejšim napredovanjem cistične ledvične bolezni, so vodili v priporočila, da je potrebno zaužiti toliko vode, da se osmolalnost seča zmanjša pod  $280 \text{ mOsm/l}$ , tj. približno tri litre vode dnevno (5). Randomizirani in kontrolirani raziskavi pri bolnikih z ADPKD sta v teku, zato do njihovih rezultatov svetujemo, da bolniki vnos dodatne tekočine enakomerno razporedijo preko dneva, večera in ponoči. Pri zmanjšani obremenitvi telesa s topljenci, kot so sol in beljakovine, ni potrebe po veliki dodatni količini vode, da bi dosegli osmolalnost seča pod plazemsko in s tem primerno supresijo izločanja vazopresina. Optimalni vnos soli s hrano je največ 3 g na dan, saj je slana hrana dokazano povezana z večjo rastjo cistične ledvične mase in hitrejšim zmanjševanjem glomerulne filtracije (6). Splošno priporočilo o zmanjšanem dnevnem zaužitju beljakovin na  $0,8\text{--}1 \text{ g/kg}$  idealne telesne teže za kronične ledvične bolnike velja tudi za bolnike z ADPKD. Na živalskem modelu ADPKD so dokazali, da manjši oziroma omejen vnos hrane zmanjša cistogenezo. Ker prekomerni vnos hrane škodi bolnikom z ADPKD in na splošno bolnikom s kronično ledvično boleznijo, je nujno vzdrževati normalen indeks telesne mase in uživati zmernokalorično hrano. Želena raven holesterola LDL je  $< 2,6 \text{ mmol/l}$ , medtem ko dodatnih dobrobiti statinov za ledvično zaščito pri bolnikih z ADPKD niso dokazali (7).

#### *Krvavitev v cisto*

Spontane epizode krvavitev v cisto so pogost zaplet, a se večinoma same zaustavijo. Krvavitev v cisto lahko spremljata hematurija in akutna količna ali topa bolečina. Da preprečimo zaporo s krvnimi strdkmi, bolniku predpišemo analgetik, počitek in izdatno hidracijo. Subkapsularna, obsežna ali retroperitonealna krvavitev zahteva hospitalizacijo in transfuzijo krvi. Uporabljamo tudi antifibrinolitično traneksamično kislino, čeprav kontroliranih raziskav o njeni učinkovitosti še ni. Osnovni nevarnosti sta glomerulna tromboza in zapora uretra s krvnim strdkom. Huda krvavitev, ki ne preneha spontano, zahteva arterijsko embolizacijo ali kirurški poseg (2).

#### *Okužba ciste*

Če sumimo na okužbo ciste, jo moramo prepoznati in nato opraviti pozitronsko emisijsko tomografijo – računalniško tomografijo (PET-CT), saj sta potrebna drenaža ciste ter parenteralno in podaljšano antibiotično zdravljenje s fluorokinoni oziroma po antibiogramu (2).

*Kronična in akutna bolečina*

Z razvojem vse večjega števila ledvičnih in jetrnih cist, ki se starostjo povečujejo, pride do raztezanja cistične stene, ledvične kapsule in tkiva ter pritiska na okolne strukture, kar povzroča kronično bolečino, ki zahteva dolgotrajno analgetično zdravljenje. Izogibati se moramo nefrotoksičnim analgetikom, kot so nesteroidni antirevmatiki. Posamezne večje ciste lahko odstranimo z ultrazvočno vodeno aspiracijo in sklerozacijo, s katero preprečimo ponovno nabiranje cistične tekočine. Pri hudi obliki ADPKD z veliko cistično maso, ki povzroča bolečine v trebuhu in v hrbtenici, obstaja možnost laparoskopske ali kirurške fenestracije cist. Z dekompresijo sicer za leto ali dve zmanjšamo bolečino, a ne vplivamo na kronično ledvično odpovedovanje. Kot možnost lajšanja bolečin omenjajo tudi laparoskopsko ali katetrsko ledvično denervacijo oziroma torakoskopsko simpato-splanhnikotomijo, a v splošnem niso na voljo (2).

*Intrakranialne arterijske anevrizme*

Intrakranialne anevrizme se pojavijo pri približno 6 % bolnikov z ADPKD z negativno družinsko anamnezo in pri 16 % bolnikov z ADPKD s pozitivno družinsko anamnezo o možganski anevrizmi, rupturi anevrizme oziroma subarahnoidni krvavitvi. Pri slednjih je potrebno redno sledenje z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) ali s CT-angiografijo, saj se lahko pojavi kadar koli in neodvisno od izraženosti policističnih ledvic ter pri normalni ledvični funkciji. Asimptomatske intrakranialne anevrizme, manjše od 5 mm, sledimo na 6 mesecev, večje od 10 mm pa zahtevajo elektivno kirurško zdravljenje. Zdravljenje anevrizme vmesne velikosti je odvisno od njene umeščenosti, hitrosti rasti in dostopnosti za endovaskularni ali kirurški poseg, zato bolnik sodi k nevrologu. Ruptura znotrajlobanjske žilne anevrizme je urgentno nevrološko stanje, ki lahko vodi v smrt ali hudo invalidnost (2).

**Upočasnitev razvoja in rasti ledvičnih cist z antagonistom vazopresinskih receptorjev V2**

Boljše razumevanje patofiziologije in dober živalski model ADPKD sta omogočila razvoj zdravil, ki obetajo učinkovito sodobno zdravljenje ADPKD. Med vsemi raziskovanimi molekulami prednjači tolvaptan, antagonist vazopresinskih receptorjev V2, ki je iz raziskav prešel v klinično prakso, in je od nedavnega na voljo tudi na slovenskem tržišču.

Vazopresin z vezavo na receptorje V2 v ledvičnih zbiralcih, glavnem mestu razvoja cist pri ADPKD, preko učinkovanja na ciklični AMP vpliva na cistogenezo (Slika 1).



**Slika 1.** Mehanizem delovanja tolvaptana.

Že samo velik vnos vode, najverjetneje preko supresije vazopresina, je eksperimentalno ščitil pred nastajanjem ledvičnih cist (5). Triletno jemanje tolvaptana, razdeljenega v dva dnevna odmerka, je pri bolnikih z glomerulno filtracijo > 60 ml/min upočasnilo rast cistične ledvične mase, zmanjšalo pogostost z njo povezanih zapletov, kot so bolečina, okužba in hematurija, ter upočasnilo slabšanje ledvičnega delovanja (8). Tolvaptan povzroči izločanje velike količine razredčenega seča, kar sproži žejo, suha usta, pogosto uriniranje in nikturijo z motenim nočnim spanjem, zato približno 8 % bolnikov zdravljenje opusti. Zdravljenje s tolvaptanom moramo prekiniti tudi ob porastu jetrnih encimov nad 2,5-kratnik zgornje normalne meje, kar pričakujemo pri 5 % bolnikov. Zdravljenje s tolvaptanom spremlja tudi manjše povečanje vrednosti natrija in urata v serumu, kar lahko privede do poslabšanja uričnega artritisa (8).

#### *Prepoznava bolnikov s hitronapredujočo ADPKD za zdravljenje s tolvaptanom*

Pomembno je, da med bolniki z ADPKD prepoznamo tiste s hitronapredujočo boleznijo, pri katerih so dokazali dobrobit tolvaptana. To so bolniki z vrsto mutacije tipa PKD1, ki sodi med tako imenovane »protein-truncating« mutacije s slabšanjem ledvičnega delovanja po 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na leto, z arterijsko hipertenzijo in/ali urološkim zapletom pred 35. letom starosti ter z ultrazvočno ocenjeno dolžino cističnih ledvic > 16,8 cm ali z MRI ocenjeno celokupno prostornino ledvic > 600 ml/m, in potomci bolnikov, ki so potrebovali nadomestno zdravljenje pred 58. letom starosti. Štiri neodvisne napovedne dejavnike so združili v točkovnik PROPKD (*angl.* Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease score) za prepoznavo bolnikov s hitronapredujočo ADPKD, po katerem bolnike razvrstimo v skupino z nizkim, srednjim ali visokim tveganjem za končno odpoved ledvic pri 60. letih (9–14). Omenjene napovedne parametre so točkovali na velikem vzorcu francoskih bolnikov (Slika 2).

| Dejavnik tveganja                                     | Točke za točkovnik PROPKD |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Spol</b>                                           |                           |
| ženski                                                | 0                         |
| moški                                                 | 1                         |
| <b>Hipertenzija pred 35. letom starosti</b>           |                           |
| ne                                                    | 0                         |
| da                                                    | 2                         |
| <b>Vsaj 1 urološki zaplet pred 35. letom starosti</b> |                           |
| ne                                                    | 0                         |
| da                                                    | 2                         |
| <b>Tip mutacije</b>                                   |                           |
| PKD2                                                  | 0                         |
| PKD1 "nontruncating"                                  | 2                         |
| PKD1 "truncating"                                     | 4                         |

**Slika 2.** Točkovnik PROPKD za prepoznavanje bolnikov s hitronapredujočo avtosomno dominantno policistično ledvično boleznijo (povzeto po 9).

Iz tega sledi priporočilo Evropske strokovne delovne skupine za dedne ledvične bolezni, da imajo bolniki z znano mutacijo gena PKD1 iz skupine »protein truncating« v kombinaciji z zgodnjim začetkom kliničnih simptomov več kot 6 točk po točkovniku PROPKD, kar kaže na zelo verjeten hiter potek bolezni in najboljšo učinkovitost zdravljenja s tolvaptanom (12). Pomemben je tudi podatek o hitrosti poslabševanja glomerulne filtracije v določenem obdobju, kar pomeni vsaj 2,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> izgube letno v obdobju 5 let ali zmanjšanje za več kot 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v enem letu in hitra rast ledvic z več kot 5-odstotnim povečanjem ledvične prostornine, izmerjene z MRI v razmiku 6 mesecev (13).

Pomembno je tudi, pri kateri starosti in kateri stopnji ledvične okvare uvedemo zdravljenje s tolvaptanom. Glede na izsledke raziskav TEMPO in REPRIZE pri hitrorastočih policističnih ledvicah ali/in pospešenem zmanjševanju glomerulne filtracije zdravljenje s tolvaptanom uvedemo čimprej (8,15). Tolvaptan predpišemo pred 55. letom starosti pri kronični ledvični bolezni stopenj 1–4. Pred 30. letom starosti je ledvično delovanje praviloma dobro ohranjeno z glomerulno filtracijo  $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , medtem ko se policistične ledvice lahko hitro povečujejo. Večja je cistična ledvična masa, hitreje pride do ledvične odpovedi, ko se glomerulna filtracija enkrat začne zmanjševati. Če je med 40. in 50. letom ocenjena glomerulna filtracija  $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  in po 50. letu starosti  $> 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , zelo verjetno ne gre za hiter potek policistične ledvične bolezni in tolvaptana ne uvajamo (12). Absolutne kontraindikacije so dojenje, nosečnost in jetrna okvara. Ko se glomerulna filtracija zmanjša pod  $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , z zdravljenjem prenehamo, saj izkušenj in dokazov glede varnosti zdravljenja še ni (16).

#### *Posebnosti vodenja bolnika, ki se zdravi s tolvaptanom*

Zdravljenje pričnemo z najmanjšim odmerkom 45 mg zjutraj in 15 mg čez 8 ur v popoldanskem času. Tolvaptan sproži izločanje proste vode z zelo razredčenim sečem, zato doseže 24-urno diurezo 5–7 litrov dnevno in celo več. To tekočino mora bolnik nadomestiti s povečanim pitjem vode, da ne pride do hipernatremije in do dodatnega porasta vazopresina. Zdravljenje s tolvaptanom spremljajo žeja, poliurija in nikturija. Če pogosto uriniranje ali pitje nista izvedljivi, zdravila ne smemo vzeti. Zdravljenje je potrebno prekiniti tudi pri akutni bolezni z močno povišano telesno temperaturo, slabostjo, bruhanjem in drisko oziroma vedno, ko ne zmoremo zaužiti toliko tekočine oziroma je izguba tekočine preko kože ali prebavil tolikšna, da je ne moremo nadomestiti s pitjem. Tolvaptan je predvsem pri večjih odmerkih lahko hepatotoksičen, zato moramo po njegovi uvedbi ali po povečanju odmerka čez dva tedna opraviti prvo laboratorijsko kontrolo jetrnih encimov, ki jo v prvih 18 mesecih zdravljenja ponavljamo enkrat na mesec in nato na tri mesece. Hepatitis se lahko pojavi celo po letu dni jemanja. Kazalnik učinkovitosti zdravljenja je osmolalnost prvega jutranjega seča, ki mora biti nižja od osmolalnosti plazme, to je  $< 280 \text{ (300) mOsm/l}$ . Odmerek tolvaptana povečujemo, dokler ne dosežemo tako razredčenega seča, da je učinek vazopresina povsem zavrt, oziroma do odmerka, ki ga bolnik zaradi poliurije, polidipsije in z nikturijo povezanih motenj spanja ali zaradi hepatotoksičnosti še prenaša. Ob omenjenih laboratorijskih kontrolah določimo tudi elektrolite, urat, ledvične retente in glomerulno filtracijo ter osmolalnost seča in plazme. Tedaj tudi preverimo 24-urno diurezo in vnos tekočine oziroma klinično stanje hidracije, krvni tlak tudi stoje in telesno težo ter se z bolnikom pogovorimo glede prenašanja zdravljenja in prehrane. Pri hkratnem jemanju zdravil, katerih presnova poteka preko encima CYP3A citokroma P450, kot so statin, ketokonazol in tudi grenivkin sok, moramo biti posebej pozorni na odmerke zdravil. Bolnik mora nositi pri sebi kartico z informacijo o zdravljenju in imeti možnost posveta po telefonu z osebo, specializirano za vodenje zdravljenja s tolvaptanom (16).

## ZAKLJUČEK

Zdravljenje ADPKD obsega zdravljenje vseh zapletov in dejavnikov tveganja, da bi čimbolj upočasnili napredovanje kronične ledvične odpovedi. V sodobno zdravljenje bolnikov s hitro napredujočo ADPKD, ki zahteva nadomestno ledvično zdravljenje že pri približno 50. letu starosti, sodi tudi novo zdravilo tolvaptan, s katerim lahko zaustavimo napredujočo osnovno policistično bolezen ledvic in za več let odložimo končno ledvično odpoved ali jo morda celo

preprečimo. Največje dobrobiti zdravila tolvaptan bodo deležni skrbno izbrani bolniki, ki bodo prejeli individualno prilagojene učinkovite odmerke zdravila, a jim bodo neželeni učinki zdravljenja žal spremenili kakovost življenja. Zdravljenje s tolvaptanom zaradi varnosti in možnih neželenih učinkov zahteva tudi dosledno dolgoročno vodenje. Po priporočilih naj sodobno zdravljenje s tolvaptanom indicira in vodi ter prilagaja učinkovite odmerke zdravila posebej usposobljen specialist nefrolog.

## LITERATURA

1. Grantham, JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477–85.
2. Chebib FT, Torres VE. Recent advances in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1765–76.
3. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;37: 2255–66.
4. Irazabal MV, Abebe KZ, Bae TK, et al. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1857–65.
5. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1140–50.
6. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:493–500.
7. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF Jr, et al; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP): Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 640–47.
8. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al, for the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407–18.
9. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:942–51.
10. Sans-Atxer L, Joly A. Tolvaptan in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018;11:41–51.
11. Kataoka H, Fukuoka H, Makabe S, et al. Prediction of renal prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease using PKD1/PKD2 mutations. *J Clin Med* 2020;9:146–58.
12. Gansevoort RT, Arici A, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA working groups on inherited kidney disorders and European renal best practice. *Nephro Dial Transplant* 2016;31:337–38.
13. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:160–72.
14. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskouei F, et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:146–51.
15. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al, for the REPRISÉ Investigators. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930–42.
16. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, et al. A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2458–70.

# SODOBNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONAVLJAJOČIMI SE LEDVIČNIMI KAMNI

CONTEMPORARY TREATMENT OF PATIENTS  
WITH RECURRENT KIDNEY STONES

ANDREJ ŠKOBERNE

## IZVLEČEK

Ledvični kamni so pogosta bolezen, ki bolnikom povzroča precej težav in lahko pomembno okrni kakovost njihovega življenja. Povezani so tudi z drugimi, za bolnika pomembnimi zapleti, saj lahko v nekaterih primerih privedejo do kronične ledvične bolezni, srčno-žilnih zapletov in zmanjšanja kostne gostote. V zadnjih desetletjih razširjenost (prevalenca) in pojavnost (incidenca) v našem delu sveta skokovito naraščata, kar povezujejo z nezdravim življenjskim slogom in globalnim segrevanjem. Kar polovica bolnikov ima ponavljajoče se težave z ledvičnimi kamni, pri približno 10 % bolnikov pa so ponovitve zelo pogoste. V teh primerih je zelo pomembno, da uvedemo zdravljenje, s katerim bomo zmanjšali nastajanje novih ledvičnih kamnov in z njimi povezane zaplete. Z metabolno obravnavo odkrivamo presnovne motnje, ki so vzrok nastajanja ledvičnih kamnov pri posameznem bolniku. Indicirana je pri vseh bolnikih, ki so preboleli več epizod ledvičnih kamnov, imajo ob prvi epizodi več kot en kamen ali zelo velike kamne oziroma imajo dejavnike tveganja za pogoste ponovitve ledvičnih kamnov. Že vrsto let imamo na voljo več različnih vrst zdravljenja, ki dokazano zmanjšujejo težave, povezane z nastajanjem novih kamnov. Pri tovrstnem zdravljenju največkrat uporabljamo tiazidne oziroma tiazidom podobne diuretike, kalijev citrat in zaviralce ksantin-oksidade. Pri zdravljenju je zelo pomembna edukacija bolnikov glede primerne življenjskega sloga, ki temelji na zadostnem vnosu tekočin.

Ključne besede: ledvični kamni, nefrolitiza, metabolna obravnavo, hipocitraturija, hiperkalciurija.

## ABSTRACT

*Kidney stones are a common malady that can cause substantial distress for patients and can lead to significant morbidity. It has also been linked to chronic kidney disease, cardiovascular events and lower bone density. In the past decades the prevalence and incidence has risen significantly in developed countries. This change has been attributed to an unhealthy lifestyle, characteristic of modern day developed societies, and to global warming. Approximately 50 % of kidney stone patients will have recurrent stone events. About 10 % will have highly recurrent disease. It is very important that these patients are given the opportunity to*

*have additional tests performed in order to establish the cause of stone formation. This diagnostic evaluation is called metabolic evaluation. The main goal of metabolic evaluation is to determine the exact metabolic abnormalities that are driving stone formation. Based on this information appropriate therapy can be instituted. In the past decades many different therapeutic options are available, that have been proven to significantly reduce the risk of new stone events. Thiazide diuretics, potassium citrate and xanthine oxidase inhibitors are the medications that are most commonly used. Patient education regarding appropriate lifestyle changes is also important, particularly information regarding adequate fluid intake.*

*Keywords: kidney stones, nephrolithiasis, metabolic evaluation, hypocitraturia, hypercalciuria.*

## UVOD

Ledvični kamni so pogosta bolezen, ki lahko bolnikom povzroča obilo težav in vpliva na kakovost njihovega življenja. V pomembnem deležu so ledvični kamni povezani z nastankom kronične ledvične bolezni, v redkih primerih pa lahko privedejo tudi do končne ledvične odpovedi ali do življenje ogrožajočih zapletov, predvsem tedaj, ko obstrukcija sečil s kamnom privede do pionefrosa in urosepse.

Najnovejši epidemiološki podatki iz različnih držav kažejo, da se razširjenost (prevalenca) ledvičnih kamnov med državami lahko precej razlikuje in znaša 1,7–14,8 % (1). Razširjenost je praviloma višja v državah s toplejšim podnebjem, saj večje znojenje vpliva na manjše izločanje urina in s tem večjo koncentracijo topljencev, kar privede do hitrejšega nastajanja ledvičnih kamnov. Tako so v omenjeni raziskavi zabeležili največjo razširjenost v Turčiji. Velja, da je večja v državah z boljšim življenjskim standardom med katere uvrščamo tudi Slovenijo, ter je na Švedskem, v Kanadi in Združenih državah Amerike po ocenah trenutno večja od 10 % (2). Večja razširjenost v omenjenih državah je verjetno povezana z življenjskim slogom prebivalcev, saj se ledvični kamni pogostejše pojavljajo pri osebah, ki s prehrano uživajo veliko soli in beljakovin, kar je tipično za sodobne diete v tem delu sveta. Kamni so pogostejši tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, debelostjo, metabolnim sindromom, putiko in arterijsko hipertenzijo. Glede na navedeno ne preseneča, da se v zadnjih desetletjih pojavnost in razširjenost ledvičnih kamnov izrazito povečujeta. V Združenih državah Amerike poročajo, da se je razširjenost v obdobju 1976–2010 povečala za kar 2,7-krat (3,4). K višjima pojavnosti in razširjenosti v prihodnosti naj bi doprineslo tudi globalno segrevanje (5).

Pri veliki večini bolnikov lahko z različnimi diagnostičnimi preiskavami brez večjih težav opredelimo, kaj je vzrok nastajanja kamnov. Zavedati se moramo, da so ledvični kamni le simptom oziroma prezentacija bolezni, ki je privedla do njihovega nastanka. Situacijo lahko primerjamo z anemijo, ki je tudi ne smemo obravnavati kot bolezen samo po sebi, temveč le kot prezentacijo nekega drugega bolezenskega stanja, ki je v ozadju anemije. Pri ledvičnih kamnih so razlogi njihovega nastanka v večini različne presnovne bolezni in druga stanja, ki privedejo bodisi do povečane koncentracije tistih topljencev, ki so gradniki ledvičnih kamnov, ali do zmanjšanja koncentracije snovi, ki preprečujejo njihov nastanek. Diagnostične postopke, s katerimi iščemo tovrstne bolezni in stanja, imenujemo metabolna obravnava. Ta je indicirana pri bolnikih, pri katerih se kamni ponavljajo in pri bolnikih z visokim tveganjem za njihovo ponavljanje. Cilj metabolne obravnave je sprememba življenjskega sloga in uvedba zdravljenja, ki bo zmanjšalo nastajanje novih ledvičnih kamnov in z njimi povezanih zapletov.



## ETIOLOGIJA

Osnovni razlog nastajanja ledvičnih kamnov je pospešena kristalizacija tistih snovi, ki tvorijo ledvične kamne. Proces se začne že v ledvičnih tubulih in se nadaljuje v ledvičnem tkivu. Večinoma so v kristalizacijo vpleteni kalcij, oksalat, fosfat in urat, ki so njihovi osnovni gradniki. Najpogostejša vzroka kalcijevih kamnov (kamni iz kalcijevega oksalata, kalcijevega fosfata ali njihova mešanica) sta povečana koncentracija kalcija v urinu (hiperkalciurija) ali znižana koncentracija citrata v urinu (hipocitaturija). Citrat je glavni inhibitor nastajanja ledvičnih kamnov, saj se intenzivno veže s prostim kalcijem, kar preprečuje njegovo kristalizacijo v povezavi z oksalatom ali s fosfatom. V številnih primerih so presnovne motnje, povezane z nastankom ledvičnih kamnov, prirojene in so verjetno posledica polimorfizmov v različnih genih. Ostale vzroke nastajanja kalcijevih kamnov ter presnovnih motenj in stanj, ki so v ozadju teh vzrokov, naštevamo v Tabeli 1. Nastanek ledvičnih kamnov lahko promovirajo tudi različne anatomske in funkcionalne motnje sečil, ki povzročajo upočasnen pretok urina skozi sečila in s tem pospešeno kristalizacijo.

**Tabela 1.** Glavni vzroki nastajanja kalcijevih ledvičnih kamnov ter bolezni in stanja, ki so povezani z njihovimi vzroki.

| Presnovna motnja     | Vpliv na nastanek kamnov                                                                                         | Bolezni in druga stanja, ki povzročajo motnjo                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hiperkalciurija      | večja koncentracija kalcija v urinu pospešuje kristalizacijo kalcijevih kristalov                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>vsa stanja, ki povzročajo hiperkalcemijo (primarni hiperparatiroidizem, malignomi, iatrogeni vzroki itd.)</li> <li>idiopatska hiperkalciurija (genetski vzroki, prehrana itd.)</li> </ul>                                                     |
| hipocitaturija       | citrat je inhibitor kristalizacije kalcija, zato nizke koncentracije pospešujejo kristalizacijo                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetski vzroki</li> <li>kronična metabolna acidoza (kronične driske, renalna tubulna acidoza, nekatera zdravila)</li> <li>prehrana, ki vsebuje veliko živalskih beljakovin ter malo sadja in zelenjave</li> </ul>                            |
| hiperurikozurija     | večja koncentracija urata v urinu privede do njegove kristalizacije, čemur sledi naknadna kristalizacija kalcija | <ul style="list-style-type: none"> <li>genetski vzroki</li> <li>prehrana, ki vsebuje veliko živalskih beljakovin</li> </ul>                                                                                                                                                          |
| hiperoksalurija      | večja koncentracija oksalata v urinu pospešuje kristalizacijo kalcijevega oksalata                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>primarna hiperoksalurija (genetski vzroki)</li> <li>sekundarna (enterična) hiperoksalurija (vse bolezni, povezane z malabsorbcijo maščob, npr. Crohnova bolezen, stanje po bariatrični kirurgiji; v omejenem obsegu tudi prehrana)</li> </ul> |
| hipomagnezurija      | magnezij je inhibitor kristalizacije kalcija, zato nizke koncentracije pospešujejo kristalizacijo                | <ul style="list-style-type: none"> <li>kronično pomanjkanje magnezija zaradi neustrezne prehrane, driske, uporabe odvajal ali diuretikov, zlorabe alkohola ...</li> </ul>                                                                                                            |
| majhen volumen urina | majhen volumen urina poveča koncentracijo vseh topljencev v urinu, kar vodi v pospešeno kristalizacijo           | <ul style="list-style-type: none"> <li>kronično nizek vnos tekočin</li> <li>kronične driske ali velike izgube preko gastrointestinalnih stom</li> <li>poklici z delom v toplem okolju (npr. železarji) ali z omejenim dostopom do stranišča (npr. poklicni vozniki)</li> </ul>       |

Glavni vzrok nastajanja uratnih kamnov navadno ni visoka koncentracija urata v urinu, temveč kronično znižana vrednost pH urina. Urat namreč lahko kristalizira le v dovolj kislem okolju (pH urina 5,5 ali manj). Kronično nizka vrednost pH urina je povezana s prehrano, saj je običajno posledica velikega vnosa predvsem živalskih beljakovin. H kronično nizki vrednosti pH urina in nastanku uratnih kamnov lahko prispevajo tudi debelost, metabolni sindrom, sladkorna bolezen tipa 2 in putika (6).

Med pogostejšimi kamni velja omeniti še infekcijske kamne in cistinske kamne. Infekcijski kamni so posledica kronične bakteriurije ter so v veliki večini primerov sestavljeni iz struvitnih kristalov, ki vsebujejo magnezij, amonijev ion in fosfat. Struvitni kamni nastanejo v primerih, ko je povzročiteljica kronične bakteriurije bakterija, ki vsebuje encim ureaza. Ta encim katalizira reakcijo, pri kateri iz sečnine in vode nastaneta ogljikov dioksid in dve molekuli amonijaka. Slednji se hitro povežeta s prostimi vodikovimi atomi, zato nastane amonijev ion ( $\text{NH}_4^+$ ). V teh pogojih pride do kristalizacije amonijevega iona, magnezija in fosfata v struvitni kristal. Ker je amonijev ion šibka baza, je za infekcijske kamne značilna visoka vrednost pH urina. Cistinski kamni so posledica mutacije transporterja za cistin v proksimalnih tubulih. Zaradi mutacije je reabsorpcija te aminokisline iz tubulov okrnjena, kar privede do zelo visokih koncentracij cistina v urinu. Zaradi fizikalno-kemijskih lastnosti cistin kristalizira pri visokih koncentracijah, kar vodi v nastajanje ledvičnih kamnov, ki se praviloma pogosto ponavljajo.

Diagnosticiranje bolnikov z ledvičnimi kamni se razlikuje glede na to, ali gre za ponavljajoče se napade ledvičnih kamnov ali za prvo epizodo. Pri vseh bolnikih je pomembna tudi ocena tveganja ponovitev epizod ledvičnih kamnov. Na splošno so ponovitve pogoste. Po več kot 10 letih od prve epizode so prisotne pri približno 40–80 % vseh bolnikov z ledvičnimi kamni (7), a se večinoma ne zgodijo hitro. Številni bolniki po prvi epizodi ledvičnega kamna naslednjo epizodo doživijo šele čez 10 let ali več. Približno 10 % bolnikov ima zelo pogoste epizode (2), tudi več kot enkrat letno. Intenzivnost obravnave, tako diagnostične kot tudi terapevtske, je seveda odvisna od količine težav, ki jih ima bolnik. Pri vseh bolnikih s prvo epizodo ledvičnega kamna, ki nimajo dejavnikov tveganja za pogoste ponovitve, moramo poleg osnovnih slikovnih preiskav, s katerimi postavimo diagnozo ledvičnih kamnov (v praksi običajno ultrazvočna preiskava (UZ) trebuha, še bolje pa računalniška tomografija (CT) trebuha brez kontrasta), opraviti tudi nekatere osnovne laboratorijske preiskave:

- krvne preiskave: natrij, kalij, kreatinin, kalcij, urat, kompletna krvna slika, C-reaktivni protein;
- urinske preiskave: testni listič, pregled sedimenta urina, urinokultura (slednja le v primeru suma na okužbo sečil).

Osnovni namen teh preiskav je prepoznati morebitno hiperkalcemijo, oslajeno ledvično delovanje in znake v skladu z okužbo sečil, ki ob napadu ledvičnega kamna in sovpadajoči obstrukciji lahko poteka z zelo hitrim in težkim potekom. Pri preiskavah urina smo pozorni na vrednost pH urina, ki nas lahko usmeri v prisotnost nekaterih vrst kamnov (nizka vrednost pH pri uratnih kamnih, visoka vrednost pH pri infekcijskih kamnih in kamnih iz kalcijevega fosfata). V sedimentu urina praviloma najdemo eritrociturijo, pogosto tudi levkociturijo, ni pa to nujno. Vidni so lahko tudi kristali, ki so v nekaterih primerih patognomonični, kar velja za struvitne in cistinske kristale, medtem ko so uratni kristali in kristali kalcijevega oksalata lahko prisotni tudi pri osebah brez ledvičnih kamnov. Pri vseh bolnikih z ledvičnimi kamni moramo opraviti tudi analizo kamna, če je na voljo. Preiskava je zelo pomembna, saj je nadaljnja obravnava odvisna od sestave kamna, zato je pravilno, da bolnike z ledvično koliko opozorimo, naj v času kolike poizkušajo ujeti ledvični kamen bodisi z uriniranjem preko gaze bodisi z uriniranjem v posodo za zbiranje urina.

Pri bolnikih s pogostimi epizodami ledvičnih kamnov in pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za pogoste ponovitve, moramo opraviti metabolno obravnavo, ki obsega dodatne preiskave 24-urnega urina, s katerimi želimo prepoznati presnovne motnje, ki so pri posameznemu bolniku vzrok nastajanja kamnov. Natančen seznam indikacij za metabolno obravnavo navajamo v Tabeli 2.

**Tabela 2.** Indikacije za napotitev bolnikov z ledvičnimi kamni na metabolno obravnavo (2).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolniki s predhodnimi epizodami ledvičnih kamnov</b> (vključuje tudi bolnike s prvo epizodo, pri katerih je jasno vidnih več kamnov) <b>in bolniki, ki imajo ob prvi epizodi zelo velik kamen</b> (npr. več kot 1,5 cm ali koralne kamne)                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolniki z dejavniki tveganja za pogoste ponovitve ledvičnih kamnov</b> (ki jih lahko uvrstimo v sledeče skupine)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• vsi bolniki s kamni, ki niso predominantno sestavljeni iz kalcijevega oksalata (npr. kamni iz kalcijevega fosfata, urata, infekcijski kamni, cistiški kamni ...)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolniki z zgodnjim začetkom težav (npr. v otroštvu ali mladostništvu)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolniki z močno družinsko anamnezo (kamni pri starših, starih starših ali sorojencih)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• problematični poklici, pri katerih so kamni pogosti (železarji, poklicni vozniki, poštarji, poklicna izpostavljenost težkim kovinam) ali bi ob napadu med delom lahko prišlo do hudih posledic (piloti, vojaki, policisti ...)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolezni in stanja, ki so povezana s hiperkalcemijo ali hiperkalciurijo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ primarni hiperparatiroidizem</li> <li>○ sarkoidoza</li> <li>○ druge bolezni in stanja, ki privedejo do zvišane koncentracije aktivne oblika vitamina D</li> <li>○ nefrokalcinoza</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolezni in stanja, ki so povezana s sekundarno (enterično) hiperoksalurijo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Crohnova bolezen</li> <li>○ bariatrična kirurgija in druge obsežne odstranitve črevesa oziroma prisotnost črevesnih obvodov</li> <li>○ druge bolezni, ki privedejo do malabsorpcije maščob</li> <li>○ cistična fibroza</li> </ul> </li> </ul>                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• genetske bolezni z znano mutacijo, ki so povezane z ledvičnimi kamni:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cistinurija</li> <li>○ primarna hiperoksalurija</li> <li>○ avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic</li> <li>○ renalna tubulna acidoza tipa 1 (prirojena in tudi pridobljena)</li> <li>○ izjemno redke bolezni: 2,8-dihidroksiadeninurija, ksantinurija, Lesch-Nyhanov sindrom</li> </ul> </li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• anatomske in funkcionalne motnje sečil:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ medularna gobasta ledvica</li> <li>○ strikture sečevoda in druge obstruktivne uropatije</li> <li>○ vezikoureterni refluks</li> <li>○ divertikli v sečilih in ureterokela</li> <li>○ podkvasta ledvica</li> <li>○ nevrogeni mehur</li> <li>○ solitarna ali solitarno delujoča ledvica</li> </ul> </li> </ul>                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ledvični kamni zaradi zdravil (npr. indinavir, acetazolamid, topiramid ...)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje ledvičnih kamnov obsega dva različna pristopa, ki se med seboj dopolnjujeta. Po eni strani moramo pri nekaterih bolnikih kamen aktivno odstraniti z eno uveljavljenih kirurških metod. To je potrebno predvsem pri bolnikih, pri katerih kamen povzroča bolečine ali obstrukcijo, in pri bolnikih z velikimi kamni. Tovrstno zdravljenje je v domeni urološke stroke in ga v tem poglavju ne bomo podrobno opisovali. Drugi pomemben vidik zdravljenja je zdravljenje vzrokov nastanka ledvičnih kamnov, s čimer želimo zaustaviti rast obstoječih kamnov in preprečiti nastanek novih kamnov, s tem pa tudi zmanjšati zaplete, povezane z ledvičnimi kamni. Zdravljenje nekaterih presnovnih motenj lahko koristi tudi zunaj področja preprečevanja novih epizod ledvičnih kamnov. Podatki kažejo, da je pri idiopatski hiperkalciuriji, ki je običajno povezana z zmanjšano mineralno gostoto kosti zaradi izgubljanja kalcija z urinom, zdravljenje s tiazidnimi diuretiki privedlo do izboljšanja mineralne kostne gostote (8).

Bolnikom s prvo epizodo ledvičnega kamna, ki nimajo velikih oziroma več različnih kamnov in ki nimajo dejavnikov tveganja za pogoste ponovitve, svetujemo splošne ukrepe za preprečevanje ledvičnih kamnov (2).

Ti so:

- primeren vnos tekočin: 2,5–3,0 litre dnevno, oziroma tolikšen vnos, da bo volumen urina več kot 2,0 litra dnevno, ter izogibanje pitju komercialnih sladkanih pijač;
- primerna uravnotežena prehrana z zadostni vnosom sadja in zelenjave, normalnim priporočenim vnosom kalcija (1000–1200 mg na dan – velja za odrasle), omejen vnos soli s prehrano (približno 5 gramov dnevno) in primeren prehranski vnos beljakovin, ki naj ne bo prevelik (približno 0,8–1,0 g na kilogram telesne teže na dan – velja za odrasle);
- vzdrževanje normalnega indeksa telesne mase;
- redna telesna dejavnost, kot jo priporočajo splošne smernice.

Med vsemi splošnimi priporočili je verjetno najpomembnejše priporočilo o zadostnem vnosu tekočin. Uspešnost tega ukrepa so potrdili tudi v randomizirani raziskavi (9). Pri bolnikih, ki so že preboleli več epizod ledvičnih kamnov, imajo več kot en kamen ali zelo velike kamne oziroma dejavnike tveganja za pogoste ponovitve, prav tako priporočamo vse omenjene splošne ukrepe, a jih napotimo tudi na metabolno obravnavo. Na podlagi metabolne obravnave glede na ugotovljeno motnjo predpišemo ustrezno zdravljenje. V številnih metaanalizah (10–12) in randomiziranih raziskavah je bila dokazana uspešnost nekaterih zdravil pri zdravljenju kalcijevih kamnov:

- tiazidni ali tiazidu podobni diuretiki (hidroklorotiazid 50–100 mg dnevno (13–16), klortalidon 25–50 mg dnevno (17), indapamid 2,5 mg dnevno (18));
- kalijev citrat (30–80 mmol dnevno (19–21));
- zaviralci ksantin-oksidade (alopurinol 300 mg dnevno (22), febuksostat 80 mg dnevno (23)).

Pri predpisovanju teh zdravil moramo paziti, da dosežemo ciljne odmerke, kot so jih uporabili v raziskavah (navedeni zgoraj). Ti so namreč visoki, predvsem pri tiazidih. Uporaba nižjih odmerkov lahko vodi v neuspešnost zdravljenja. Natančen nabor terapevtskih ukrepov je odvisen od vrste kamna.

### Kamni iz kalcijevega oksalata

Zdravljenje bolnikov s kamni iz kalcijevega oksalata je odvisno od najdb metabolne obravnave. Načela zdravljenja povzemamo po smernicah Evropskega urološkega združenja (2).

- **Hiperkalciorija:** če je možno, poizkušamo odpraviti njen vzrok. Pri idiopatski obliki uvedemo kalijev citrat pri vrednosti kalcija v 24 urnem urinu 5–8 mmol na dan, pri vrednostih > 8 mmol na dan pa tiazidni ali tiazidu podoben diuretik.
- **Hipocitraturija** (< 1,67 mmol/dan v 24-urnem urinu): uvedemo kalijev citrat. Pri bolnikih, ki imajo pomembno oslabiljeno ledvično delovanje ali imajo druge dejavnike tveganja hiperkalemije lahko kalijev citrat nadomestimo z natrijevim hidrojenkarbonatom.
- **Hiperurikozurija** (> 4 mmol/dan v 24 urnem urinu): lahko se odločimo za zdravljenje s kalijevim citratom ali alopurinolom. Alopurinol uporabimo, če ima bolnik tudi putiko. V primeru težav z alopurinolom ga lahko nadomestimo s febuksostatom. Smiselna je tudi prehrana z omejenim vnosom purinov.
- **Hiperoksalurija:** pri vrednostih oksalata v 24-urnem urinu > 1000 µmol na dan moramo vselej pomisliti na možnost primarne hiperoksalurije in po potrebi izvesti genetsko testiranje. Pri potrjeni diagnozi pride v poštev specifično zdravljenje z visokimi odmerki piridoksina ali presaditev jeter. Ko je vrednost oksalata 500–1000 µmol na dan ali ko je iz klinične slike jasno, da gre za sekundarno (enterično) hiperoksalurijo,

uvvedemo dieto z omejenim vnosom oksalatov in maščob, bolnika pa poučimo glede primerne vnosa kalcija s prehrano in po potrebi uvedemo tudi kalcijeve tablete, ki jih jemljemo skupaj s hrano, da bi vezali morebitni prehranski oksalat. V večini primerov je smiselna tudi uvedba kalijevega citrata.

- **Hipomagnezurija** (< 3 mmol/dan v 24-urnem urinu): uvedemo zdravljenje s peroralnimi magnezijevimi pripravki v odmerku 200–400 mg magnezija na dan.

### **Kamni iz kalcijevega fosfata**

Kamni iz kalcijevega fosfata so pogosto posledica neprepoznanega primarnega hiperparatiroidizma, distalne renalne tubulne acidoze tipa 1, medularne gobaste ledvice ali ponavljajočih se okužb sečil, na kar moramo biti pozorni, da pravočasno izvedemo ustrezno diagnostiko. Večinoma so povezani s hiperkalciurijo in hipocitraturijo. Ker se pogosto ponavljajo, običajno uvedemo kombinacijo tiazidnega diuretika in kalijevega citrata. Uporaba slednjega je bila dolgo kontroverzna, saj kamni iz kalcijevega fosfata nastajajo pri višjih vrednostih pH urina, kar je prav posledica zdravljenja s kalijevim citratom. Nedavne ugotovitve kažejo, da kalijev citrat inhibira kristalizacijo kalcijevega fosfata in vitro po različnih mehanizmih, ni pa še jasno, kakšni so klinični rezultati tovrstnega zdravljenja, saj še vedno ni bila opravljena ustrezna randomizirana raziskava (24). Acidifikacija urina z L-metioninom je možna, a za kronično zdravljenje ni primerna.

### **Uratni kamni**

Uratni kamni so najbolj enostavni za zdravljenje. Alkalizacija urina namreč povsem prepreči novo nastajanje kamnov in tudi privede do razpada že prisotnih kamnov, zato je njihovo kirurško odstranjevanje povsem nepotrebno. Za alkalizacijo urina navadno uporabimo kalijev citrat, kot alternativo tudi natrijev hidrogenkarbonat. Ciljna vrednost pH urina je 6,5–7 (7). V redkih primerih, ko tovrstno zdravljenje ni dovolj učinkovito, uporabimo tudi zaviralce ksantinske oksidaze (25). Pomembna so tudi splošna priporočila, predvsem ustrezen vnos tekočin in ne prevelik prehranski vnos živalskih beljakovin.

### **Infekcijski kamni**

Infekcijski kamni so med najbolj zapletenimi, saj se pogosto ponavljajo, zelo uspešnih terapevtskih postopkov pa nimamo na voljo. Zgolj antibiotično zdravljenje infekcijskih kamnov ne bo privedlo do ugodnih rezultatov, saj so bakterije prisotne tako v biofilmih na površini kamna kot tudi v samem kamnu, kjer jih antibiotik ne doseže (26). Temelj zdravljenja je ustrezna kirurška obravnava, s katero želimo v celoti odstraniti kamen in vse morebitne fragmente, da odstranimo morebitno gojišče za bakterije. Pred operacijo praviloma uvedemo antibiotično zdravljenje s katerim nadaljujemo tudi po operaciji, a trajanje zdravljenja ni jasno določeno. Možen način zdravljenja je acidifikacija urina z L-metioninom, a za kronično zdravljenje ni primerna. Dodatna možnost zdravljenja so tudi zaviralci ureaze, na primer acetohidroksamična kislina, vendar je zdravljenje zaradi pogostih in omejujočih neželenih učinkov problematično (2).

### **Cistinski kamni**

Cistinski kamni se pogosto ponavljajo in lahko povzročajo precejšnje zaplete, zato vsi bolniki potrebujejo metabolno obravnavo in zdravljenje. Do 70 % bolnikov s cistinurijo razvije znake kronične ledvične bolezni (27). Najbolj pomembna ukrepa sta izdaten vnos tekočin, vsaj 3,5 litra tekočin dnevno, in primerna alkalizacija urina, saj so cistinski kristali bolj topni v alkalnem okolju (2). Ciljna vrednost pH urina je 7,5–8,5. Za alkalizacijo običajno uporabljamo kalijev citrat. Nekateri podatki kažejo tudi na boljše izide pri prehrani z omejenim vnosom

soli (28). Dodatna terapevtska možnost so zdravila, ki cepijo disulfidno vez v cistinu in s tem zmanjšujejo kristalizacijo. Največkrat uporabljeni tovrstni zdravili sta D-penicilamin in tiopronin, od katerih naj bi imel slednji nekoliko bolj ugoden profil neželenih učinkov (27). Zdravili zaradi zelo pogostih in potencialno nevarnih neželenih učinkov uporabljamo redko. Z metabolno obravnavo lahko pri določenih bolnikih odkrijemo tudi druge motnje, ki vodijo v nastajanje ledvičnih kamnov (hiperkalciurija, hipocitraturija). Glede na pogoste ponovitve cistinskih kamnov se zdi smotno, da poskusimo korigirati tudi te najdbe.

### **Zdravljenje kamnov z neznano sestavo**

V številnih primerih sestave ledvičnega kamna ne poznamo, saj ga nimamo na voljo za analizo. V teh primerih lahko poizkusimo uratne kamne prepoznati s hkratnim preglednim rentgenskim (RTG) slikanjem sečil in ultrazvočno (UZ) preiskavo trebuha. Če z UZ trebuha najdemo precej jasno vidne kamne, medtem ko jih na rentgenski sliki ni, gre zelo verjetno za uratne kamne. Pri koralnih kamnih in anamnezi pogostih okužb sečil pomislimo na infekcijske kamne, čeprav vsi bolniki nimajo takšne prezentacije. Pri zelo zgodnjem začetku kamnov in njihovem pogostem ponavljanju moramo z analizo urina izključiti cistinurijo. V vseh ostalih primerih lahko sklepamo, da gre za kalcijeve kamne. V teh primerih je zdravljenje odvisno od najdb pri metabolni obravnavi. V redkih primerih metabolna analiza ne razkrije jasnih odstopanj od dogovorjenih normalnih vrednosti, po podatkih iz literature v manj kot 5 % primerov (29). V teh primerih se lahko odločimo za empirično zdravljenje s kalijevim citratom, tiazidnim diuretikom ali njuno kombinacijo (30). Zavedati se namreč moramo, da so dogovorjene normalne vrednosti za kalcij in citrat v 24-urnem urinu precej arbitrarno določene in da se tveganje nastanka kamnov začne povečevati že pri precej nižjih vrednostih kalcija in višjih vrednosti citrata, kot so trenutno določene meje (31).

## **ZAKLJUČEK**

Za zdravljenje ledvičnih kamnov imamo že vrsto let na voljo številne načine, s katerimi dokazano zmanjšujemo težave, povezane z nastajanjem novih kamnov. Pri tovrstnem zdravljenju največkrat uporabljamo tiazidne oziroma tiazidom podobne diuretike, kalijev citrat in zaviralce ksantin-oksidade. Pri zdravljenju je zelo pomembno, da bolnike poučimo o ustreznem življenjskem slogu, ki temelji na zadostnem vnosu tekočin, normalnem vnosu kalcija s prehrano, omejenem vnosu soli in beljakovin s prehrano, vzdrževanju normalnega indeksa telesne mase ter redni telesni aktivnosti. Presnovne motnje, ki so vzrok za nastajanje ledvičnih kamnov pri posameznem bolniku, prepoznamo z metabolno obravnavo, katere temelj je analiza 24-urnega urina, s katero skušamo prepoznati prisotnost različnih dejavnikov, ki bodisi promovirajo bodisi inhibirajo nastanek ledvičnih kamnov. Metabolna obravnava je indicirana pri vseh bolnikih, ki so že preboleli več epizod ledvičnih kamnov, imajo že ob prvi epizodi več kot en kamen ali zelo velike kamne oziroma imajo dejavnike tveganja pogostih ponovitev ledvičnih kamnov.

## LITERATURA

1. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. *Rev Urol* 2010;12:e86–96.
2. EAU Guidelines. Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz A, Skolarikos A, Thomas K, et al. Urolithiasis. Arnhem: European Association of Urology, 2020. Dosegljivo 10. 09. 2020 na URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>.
3. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003;63:1817–23.
4. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160–5.
5. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Newman LS, Lanaspa MA, Diaz HF, Lemery J, et al. Climate Change and the Kidney. *Ann Nutr Metab* 2019; 74:Suppl 3:38–44.
6. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney Stones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16008.
7. Zisman AL. Effectiveness of Treatment Modalities on Kidney Stone Recurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1699–1708.
8. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999;130:658–60.
9. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839–43.

10. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 2015(10):CD010057.
11. Carvalho M, Erbano BO, Kuwaki EY, Pontes HP, Wei Ting Wen Liu J, Boros LH, et al. Effect of potassium citrate supplement on stone recurrence before or after lithotripsy: systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis* 2017;45:449–55.
12. Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roqué I Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 2009(1):CD004754.
13. Laerum E. Metabolic effects of thiazide versus placebo in patients under long-term treatment for recurrent urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18:143–9.
14. Wilson DR, Strauss AL, Manuel MA. Comparison of medical treatments for the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 1984;12:39.
15. Fernandez-Rodriguez A, Arrabal-Martin M, Garcia-Ruiz MJ, Arrabal-Polo MA, Pichardo-Pichardo S, Zuluaga-Gomez A. [The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis]. *Actas Urol Esp* 2006;30:305–9.
16. Scholz D, Schwille PO, Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol* 1982;128:903–7.
17. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988;139:679–84.
18. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:Suppl 6: S78–S86.
19. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993;150:1761–4.
20. Soygür T, Akbay A, Küpeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: A randomized controlled trial. *J Endourol* 2002;16:149–52.
21. Lojanapiwat B, Tanthanuch M, Pripathanont C, Ratchanon S, Srinualnad S, Taweemonkongsap T, et al. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol* 2011;37:611–6.
22. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986;315:1386–9.
23. Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, Chefo S, McLean L. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1960–7.
24. Rimer JD, Sakhaee K, Maalouf NM. Citrate therapy for calcium phosphate stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28:130–9.
25. Cicerello E. Uric acid nephrolithiasis: An update. *Urologia* 2018;85:93–8.
26. Espinosa-Ortiz EJ, Eisner BH, Lange D, Gerlach R. Current insights into the mechanisms and management of infection stones. *Nat Rev Urol* 2019; 16:35–53.
27. Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD, Hu L. Cystinuria: Genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis* 2019;47:57–66.
28. Ng CS, Streem SB. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol* 1999;13: 647–51.
29. Preminger GM, Lipkin ME. Demystifying the medical management of nephrolithiasis. *Rev Urol* 2011;13:34–8.
30. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis* 2019;47:107–13.
31. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73:489–96.





**10/**

**PULMOLOGIJA**



# POMEMBNE NOVOSTI PRI PRISTOPU VODENJA BOLNIKA Z ASTMO

NEW APPROACHES IN ASTHMA MANAGEMENT

SABINA ŠKRGAT

## IZVLEČEK

Astma je pogosta bolezen, s katero se srečujejo zdravniki na vseh ravneh zdravstva. Nema-lokrat se pojavlja problem diferencialne diagnoze ali točnosti diagnoze znotraj skupine obstruktivnih bolezni pljuč. Združenje pneumologov Slovenije je junija 2020 sprejelo naci-onalna priporočila za zdravljenje bolnikov z astmo. Ključni povod za odločitev o osvežitvi slovenskih priporočil je umik do tedaj veljavnega priporočila za predpis kratkodelujočih betaagonistov (olajševalcev) v monoterapiji pri blagi astmi. Odrasli in mladostniki naj imajo v naboru inhalacijskih zdravil vedno predpisan tudi inhalacijski glukokortikoid oziroma pre-prečevalec. Olajševalcev po potrebi brez IGK oziroma preprečevalcev ni več dovoljeno predpi-sovati. Ob opustitvi preprečevalca lahko pride do poslabšanj, ki zahtevajo nujno bolnišnično obravnavo ali se celo končajo s smrtjo. To velja tudi za bolnike z blago astmo.

Ključne besede: astma, priporočila, algoritmi.

## ABSTRACT

*Asthma is a common disease. A problem of differential diagnosis or the accuracy of the diagnosis within a group of obstructive lung diseases occurs frequently. In June 2020, the Association of Pneumomologists of Slovenia accepted national recommendations for the treatment of patients with asthma. A key reason for refreshing Slovenian recommenda-tions is the withdrawal of the preliminary recommendation for the regulation of short-acting beta agonists (relievers) in monotherapy in mild asthma. Adults and adolescent should always have an inhaled glucocorticoid or preventer in the range of inhaled medi-cinal products. Relievers may not be prescribed without IGK or preventers if necessary. When a preventer is abandoned, aggravation is possible, which will require patients to receive hospital treatment or even die. This also applies to patients with mild asthma.*

*Keywords: asthma, recommendation, algorithms.*

## UVOD

Astma je pogosta bolezen, s katero se srečujejo zdravniki na vseh ravneh zdravstva. Nema-lokrat se pojavlja problem diferencialne diagnoze ali točnosti diagnoze znotraj skupine

obstruktivnih bolezni pljuč. Združenje pnevmologov Slovenije je junija 2020 sprejelo nacionalna priporočila za zdravljenje bolnikov z astmo. Z dokumentom želimo smernice, ki jih predlaga GINA, predstaviti v slovenski prostor in opisati temelje obravnave omenjenih bolezni. Dokument naj bi služil čimbolj enotnemu oz. natančno dogovorjenemu pristopu k obravnavi. Izpostavili smo izvedljiv način sodelovanja med različnimi ravni obravnave. Ključni povod za osvežitev slovenskih priporočil je umik do tedaj veljavnega priporočila za predpis kratkodelujočih betaagonistov (olajševalcev) v monoterapiji pri blagi astmi. Odrasli in mladostniki naj imajo v naboru inhalacijskih zdravil vedno tudi inhalacijski glukokortikoid oziroma preprečevalec. Olajševalcev po potrebi brez IGK oziroma preprečevalcev ni dovoljeno predpisati. Ob opustitvi preprečevalca lahko pride do poslabšanj, ki zahtevajo bolnišnično obravnavo ali celo končajo s smrtjo (1–4). To velja tudi za bolnike z blago astmo.

Zdravljenje astme naj bo prilagojeno vsakemu bolniku. Ob postavitvi diagnoze obsega vzdrževalnega zdravljenja, ki ga bo potreboval bolnik, ni mogoče predvideti. Oceno resnosti astme tako dejansko postavimo »retrogradno«, tj. po nekaj mesecih zdravljenja (5,6). Bolnika uvrstimo v ustrezno skupino glede na režim zdravljenja, ki ga potrebuje za vzdrževanje urejenosti astme. Bolnika spremljamo, ugotavljamo dejavnike tveganja za težji potek astme in preverjamo urejenost astme, saj je resnost astme dinamičen pojem, ki se s časom in zdravljenjem spreminja.

Bolnik z astmo s pravilnim zdravljenjem lahko:

- prepreči simptome;
- potrebuje zelo malo zdravil za reševanje (olajševalcev);
- živi normalno, produktivno in aktivno življenje;
- ima normalno pljučno funkcijo;
- nima potrebe po nujnem zdravljenju ali zdravljenju v bolnišnici.

Cilja zdravljenja astme sta **ureditev simptomov bolezni** in **zmanjšanje tveganja** poslabšanja bolezni, poškodbe dihalne poti in smrti zaradi astme. Poznamo štiri stopnje urejenosti bolezni: dobro urejena astma, delno urejena astma, neurejena astma in poslabšanje astme. Merila prikazujemo v Tabeli 1. Merila so stroga in določajo, da je astma urejena, če bolnik nima nobenega pozitivnega odgovora. Astma pri večini bolnikov ne bi smela vplivati na način življenja oz. povzročati simptomov, kar omogočamo z izvajanjem nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov.

## FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Zdravila za zdravljenje astme so:

- **preprečevalci** (inhalacijski glukokortikoidi (IGK), antagonisti levkotrienskih receptorjev), ki so temeljno zdravljenje. Imajo protivnetni učinek. Ob vdihu IGK bolnik ne čuti olajšanja, zato je velika nevarnost, da bolnik zdravljenje opusti. Priporočljivo je, da ob vsakem obisku pri zdravniku preverimo rednost jemanja;
- **olajševalci**, ki jih uporabljamo po potrebi ob nastopu dihalnih simptomov (**vedno in samo hkrati s predpisom IGK**) in ob poslabšanju bolezni. Kot olajševalec poleg kratkodelujočih betaagonistov (SABA) deluje tudi kombinacijsko zdravilo IGK-formoterol, ki ima poleg dolgodelujočega tudi hiter bronhodilatatorni učinek. Kot olajševalca ga pri bolnikih z že predpisanim drugim IGK-LABA v fiksni kombinaciji ne predpisujemo. V tem primeru je olajševalec samo SABA;
- **dolgodelujoči bronhodilatatorji** LABA (betaagonisti) in LAMA (antiholinergiki), ki jih

bolnik ne sme prejemati v monoterapiji, ampak vedno v kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi, LAMA pa le kot dodatek že uvedenemu zdravljenju IGK/LABA in hkrati še vedno neurejeni astmi v korakih zdravljenja 4 in 5 (Shema 1).

**Tabela 1.** Urejenost astme (7).

| <b>1. Ocena simptomov astme*</b>                       |                            |                            |                            |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Ste v zadnjih 4. tednih imeli:</b>                  | <b>dobro urejena astma</b> | <b>delno urejena astma</b> | <b>neurejena astma</b>     |
| težave z astmo čez dan več kot dvakrat v enem tednu?   | ne                         | 1 do 2 pozitivna odgovora  | 3 ali 4 pozitivni odgovori |
| kadar koli nočno zburjanje zaradi astme?               | ne                         |                            |                            |
| potrebo po vdihovalniku več kot dvakrat v enem tednu?  | ne                         |                            |                            |
| potrebo po omejevanju telesne dejavnosti zaradi astme? | ne                         |                            |                            |

Ob postavitvi diagnoze astma ne moremo predvideti, kakšen bo klinični odgovor na novouvedeno zdravljenje. To pomeni, da bolniki s podobno resnostjo in pogostostjo simptomov na uvedeno zdravljenje odgovorijo različno. To vidimo in ocenimo v prvih nekaj mesecih, a ne prej kot v štirih tednih po uvedbi zdravljenja.

**Pri na novo odkritem astmatiku sledimo dvema korakoma, ki sta:**

- uvodno oz. empirično zdravljenje na novo odkrite astme, ki ga uvedemo glede na pogostost in resnost simptomov;
- ocena odgovora na uvedeno uvodno zdravljenje po več mesecih, ko presodimo dejansko resnost bolezni glede na odmerjanje zdravil, ki so potrebna za urejenost astme. Govorimo o vzdrževalnem zdravljenju.

**1. Uvodno oz. empirično zdravljenje na novo odkrite astme**

Uvedemo ga glede na pogostost in resnost simptomov (Tabela 2).

Splošna, enostavna načela:

- Nikoli ne prepisujemo samo kratkodelujočih betaagonistov po potrebi. Nabor zdravil mora vedno vključevati IGK.
- Nabor inhalacijskih zdravil oz. njihove kombinacije naj vsebujejo le en vdihovalnik, ki vsebuje inhalacijski glukokortikoid. IGK predpisujemo v monoterapiji kot samostojen vdihovalnik ali v kombinaciji IGK/LABA na v nadaljevanju opisani način.

**Tabela 2.** Uvodno zdravljenje astme glede na stopnjo uvodnih težav (7).

| <b>Simptomi</b>                                                         | <b>Priporočeno začetno zdravljenje</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>vsí bolniki</b>                                                      | <b>predpis SABA v monoterapiji ni dovoljen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| redki simptomi astme, npr. manj kot dvakrat na mesec                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS-formoterol po potrebi v nizkem odmerku (priporočilo B)</li> <li>• IGK, ki ga bolnik vzame vsakič, ko vzame SABA (priporočilo B)</li> </ul>                                                                                                                        |
| simptomi astme ali potreba po olajševalcu dvakrat ali večkrat na mesec  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nizek odmerek IGK-formoterola po potrebi (priporočilo A)</li> <li>• nizek odmerek IGK redno s predpisom SABA po potrebi (priporočilo A); adherenca!</li> <li>• predpis IGK po potrebi, ki ga bolnik vzame VEDNO, ko vzame SABA (priporočilo B); adherenca!</li> </ul> |
| simptomi večino dni in/ali zburjanje ponoči enkrat na teden ali večkrat | nizek odmerek IGK/formoterola kot vzdrževalno in olajševalno zdravljenje (priporočilo A) ali nizek odmerek drugega IGK/LABA redno ter SABA po potrebi                                                                                                                                                          |
| astma v poslabšanju ali popolnoma neurejena astma                       | sistemske glukokortikoid kratko IN HKRATI visok odmerek IGK (priporočilo A) ali srednji odmerek IGK/LABA redno (priporočilo D)                                                                                                                                                                                 |

## NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Nefarmakološko zdravljenje vključuje:

- pouk bolnika z astmo o bolezni, samozdravljenju, uporabi PEF in vdihovalnikov;
- nasvet o cepljenju zoper gripo;
- nasvet o prenehanju kajenja, če bolnik kadi.

### Poznavanje vdihovalnikov ter poznavanje in učenje inhalacijske tehnike

Pravilna tehnika vdihavanja, odprava kritičnih napak pri vdihu iz vdihovalnika, pravilna izbira vdihovalnika in bolnikovo zadovoljstvo zelo vplivajo na uspešnost inhalacijskega zdravljenja. Učenje pravilne uporabe vdihovalnika naj bo enovito (pomeni, da imajo učitelji enako znanje in zdravstveni delavci vsi podajajo čim bolj enovito informacijo) in **ob vsakem stiku bolnika z zdravstvenim delavcem** (tudi v lekarni – farmacevt).

Za vdihovalnike s prahom je približna vrednost najmanjšega pretoka zraka pri vdihu, ki ga mora bolnik ustvariti z dihalnimi mišicami, 40 l/min. Če sumimo, da tega pretoka bolnik ne zmore (kar lahko izmerimo), se raje odločimo za pršilnik ali meglico.

**Tabela 3.** Možni odpravljeni vzroki neurejene astme oz. vztrajanja simptomov (25).

|                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zdravila</b><br>nepravilno jemanje zdravil<br>neredno jemanje zdravil<br>prekomerna uporaba SABA<br>hkratna uporaba betablokatorjev (v tabletah ali kapljicah za oko)<br>uporaba aspirina in NSAID |
| <b>Vplivi iz okolja</b><br>kajenje<br>alergen<br>onesnaženost zraka<br>poklicni alergeni ali dražljivci<br>virusi                                                                                     |
| <b>Pridružene bolezni</b><br>debelost<br>GERB<br>sinuzitis in nosna polipoza<br>KOPB<br>anksioznost/depresija<br>funkcionalne motnje na ravni grla<br>bronhiektazije<br>ABPA<br>nosečnost             |
| <b>Socialni vplivi</b><br>socialna ogroženost<br>zloraba drog                                                                                                                                         |

Legenda: KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen; GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen; NSAID – nesteroidni antirevmatiki; ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza; SABA – kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2; LABA – dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2; IGK – inhalacijski glukokortikoid; LAMA – dolgodelujoči antiholinergik.

### Diagnostični postopek in obravnava v ambulantni družinske medicine

Astma je kronična bolezen, ki zahteva trajno zdravljenje z zdravili, zato moramo postaviti nedvoumno diagnozo. Za dokončno potrditev svetujemo diagnostično obdelavo pri pulmologu.

Če v ambulantni družinske medicine ni možnosti spirometrije, opravimo preiskavo glede na lokalne možnosti ali ob prvem pregledu v pulmološki ambulanti.

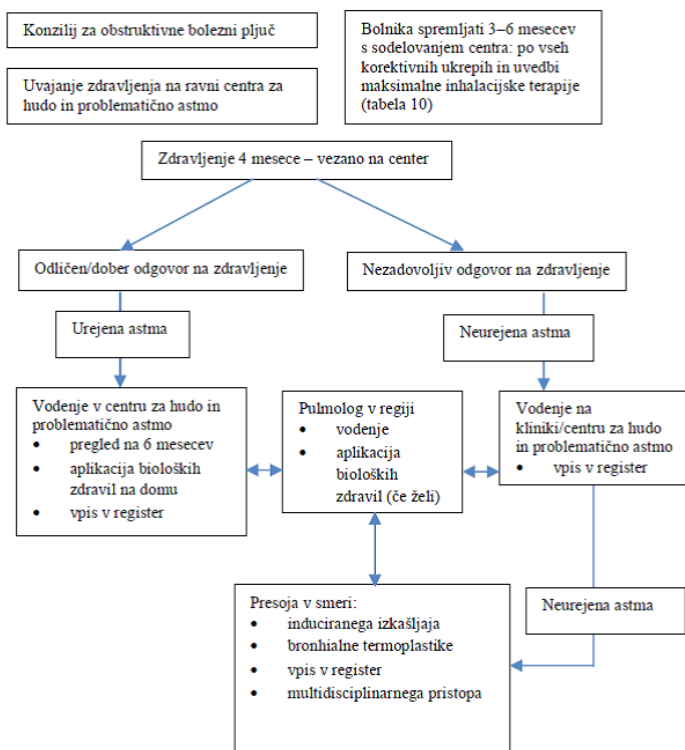
Fiksne kombinacije oz. IGK ne predpisujemo kot redno zdravljenje bolnikom z malo simptomi in majhno predtestno verjetnostjo astme. Za kratek čas do postavitve diagnoze pri pulmologu priporočamo zgolj zdravljenje s SABA po potrebi. Pri simptomatskem bolniku in veliki predtestni verjetnosti tudi na primarni ravni svetujemo IGK in SABA v majhnem odmerku po potrebi.

Če bolnik samo kašlja in v spirometriji nima obstrukcije, če nima epizod dispneje, ustavljanja pri naporu in nočnih prebujanj, gre za majhno predtestno verjetnost astme.

Pri bolniku, ki ima dispnejo, nočna prebujanja in piskanje oziroma v spirometriji obstrukcijo, je predtestna verjetnost astme velika.

### Obravnava bolnika s hudo in problematično astmo

Če pri bolniku z astmo kljub zdravljenju z velikimi odmerki inhalacijskih zdravil (Gina, korak 4–5) ali celo s sistemskimi glukokortikoidi simptomi vztrajajo, govorimo o problematični astmi (*angl. difficult-to-treat asthma*). Takšnih je približno 17 % bolnikov z astmo (8). Pri njih moramo ponovno preveriti, ali sploh imajo astmo ali morda drugo obstruktivno bolezen pljuč ali pa drugo bolezen, ki simptome astme zgolj posnema (Tabela 3). Izjemno pomembno je, da preverimo adherenco pri zdravljenju in tehniko jemanja zdravil (8).



**Slika 1.** Priporočena shema obravnave bolnika s hudo ali problematično astmo na različnih ravneh zdravstvenega sistema.

### Diagnoza huda astma je potrjena pri bolniku: (6)

- z nedvomno potrjeno diagnozo astma;
- s pridruženimi boleznimi, obvladanimi v največji meri;

- ki prejema velike odmerke inhalacijskih glukokortikoidov (Tabela 2) in/ali pogosto potrebuje sistemske glukokortikoide več kot dvakrat letno za ureditev simptomov astme. Pri pojmovanju velikih odmerkov dogovorno upoštevamo priporočila ERS/ATS, (6) ki so razvidna v Tabeli 4;
- ki se mu stanje ob poskusu zmanjšanja sistemskih glukokortikoidov ali ob poskusu zmanjšanja velikih odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov hitro poslabša.

Razširjenost (prevalenco) hude astme med bolniki z astmo ocenjujejo na 4–10 % (6).

Priporočeno shemo obravnave bolnikov s hudo in problematično astmo prikazujemo na Sliki 1.

Bolnik potrebuje specialistično obravnavo.

**Tabela 4.** Veliki odmerki IKG za odrasle bolnike (3).

|                          | <b>ERS/ATS 2014</b>         | <b>GINA 2019</b>          |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Inhalacijski steroid     | Dnevni odmerek (µg)         | Dnevni odmerek (µg)       |
| beklometazon             | ≥ 2000 prah ali ≥ 1000 plin | ≥ 1000 CFC ali ≥ 400 HFA  |
| budezonid                | ≥ 1600                      | ≥ 800                     |
| ciklosonid               | ≥ 320                       | ≥ 320                     |
| flutikazon propionat     | ≥ 1000                      | ≥ 500 prah ali ≥ 500 plin |
| flutikazon furoat (prah) |                             | 200                       |
| mometazon                | ≥ 800                       | ≥ 440                     |
| triamcinolon             | ≥ 2000                      | ≥ 2000                    |

Legenda: ERS – Evropsko respiratorno združenje (*angl.* European Respiratory Society); ATS – Ameriško torakalno združenje (*angl.* American Thoracic Society).

## LITERATURA

1. Suissa S, Ernst P, Boivin JF et al. A Cohort Analysis of Excess Mortality in Asthma and the USE OF Inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604–10.
2. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591–604.
3. Suissa S, Ernst P, Benayoun S. Low dose inhaled cortikosteroids and the preventin of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332–6.
4. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from WHO Mortality database from 46 countries (1998–2012). *Lancet* 2017;390: 935–45.
5. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic society/European respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Crit Care Med* 2009;180: 59–99.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eu rRespir J* 2014;43:343–73.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. Vancouver: Global Initiative for Asthma, 2019. Dosegljivo 20.10.2020 na URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
8. Professionals FH. DIFFICULT-TO-TREAT SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients GINA Pocket Guide For Health Professionals Diagnosis and Management. Vancouver: Global Initiative for Asthma, 2019. Dosegljivo 20.10.2020 na URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).



# CISTIČNA FIBROZA – NOVOSTI V SODOBNEM NAČINU ZDRAVLJENJA ODRASLIH BOLNIKOV

CYSTIC FIBROSIS – NOVELTIES IN MODERN  
TREATMENT OPTIONS FOR ADULT PATIENTS

BARBARA SALOBIR<sup>1,2</sup>, UROŠ KRIVEC<sup>3</sup>

## IZVLEČEK

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša redka, dedna avtosomno recesivna bolezen pri belcih. Nastane zaradi mutacij v genu za regulator transmembranske prevodnosti pri CF (*angl.* Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). Bolezen je večorganska. Prizadene predvsem dihala in prebavila, kjer gosta sluz maši dihalne poti in izvodila, povzroča pomanjkanje encimov trebušne slinavke ter malabsorpcijo in pogoste okužbe pljuč. Odpoved pljuč je tudi vodilni razlog prezgodnje smrti. Drugi zapleti so kronični polipozni sinuzitis, sladkorna bolezen, obstrukcija prebavil, prizadetost hepatobiliarnega sistema, osteoporoza, hiponatrična dehidracija in neplodnost. Z napredkom celostne obravnave v centrih, specializiranih za obravnavo bolnikov s CF, ter z možnostjo presaditve pljuč, redkeje jeter, sta se kakovost življenja in preživetje bistveno izboljšala. Medtem ko genski načini zdravljenja za zdaj niso učinkoviti, so se kot uspešni izkazali modulatorji CFTR, ki na različne načine povečajo njegovo funkcionalnost. Posebej učinkovita je nova kombinacija treh modulatorjev eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, ki je primerna za bolnike, starejše od 12 let, z vsaj eno najpogostejšo mutacijo F508del (81 % bolnikov v Registru bolnikov Evropskega združenja za cistično fibrozo). V lanskem letu so jo odobrili v ZDA, letos pa registrirali v EU. V Sloveniji smo jo avgusta letos prvič uvedli pri bolnikih z napredujočo CF. Skupaj s celostno standardno oskrbo (ki nas v Sloveniji še vedno postavlja pred številne organizacijske izzive) obeta tolikšno izboljšanje, da CF iz nekoč usodne bolezni otrok postaja kronična bolezen odraslih.

Ključne besede: cistična fibroza, standardno celostno zdravljenje odraslih, modulatorji CFTR.

## ABSTRACT

*Cystic fibrosis (CF), the most common rare, inherited, autosomal recessive disease of Caucasians is caused by mutations in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene leading to abnormality of chloride channels. It is characterized by the accumulation of thick, adherent mucus plaques in multiple organs, of which the lungs and gastrointestinal tract are the most affected. This cause exocrine pancreatic insufficiency, malabsorption, and*

*repeated lung infections, what is the leading cause of premature death. Other complications include sinusitis, diabetes mellitus, bowel obstruction, hepatobiliary disease, osteoporosis, hyponatremic dehydration, and infertility. With the progress of comprehensive management by specialized CF centers and the possibility of lung and rarely liver transplantation, the quality of life and survival improved significantly. Genetic therapies are not yet effective, while CFTR modulators, which improve CFTR functionality, have been already proven to be effective. The new combination eleksakaftor / tezakaftor / ivakaftor is especially effective. It is appropriate for all patients with the most common F508del mutation (homozygotes and heterozygotes, 81% of patients) over 12 years of age. It was approved in the US last year and registered in the EU this year. In Slovenia, it was introduced for the first time in August this year to patients with advanced CF. Together with comprehensive standard care (which still puts us in front of many organizational challenges in Slovenia), it promises such an improvement that CF once deadly in childhood is now becoming chronic disease of adulthood.*

*Keywords: cystic fibrosis, standard advanced adult treatment, CFTR modulators.*

## UVOD

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša redka, avtosomno recesivna dedna bolezen pri belcih tako v Evropi kot v Sloveniji. V povprečju prizadene 1/4.500 novorojenih otrok. Danes na svetu živi približno 89.000 ljudi s CF, v Evropi 48.000 (1). Zaradi visoke umrljivosti je bila še v prvi polovici prejšnjega stoletja večinoma bolezen otrok z redkimi izjemami odraslih bolnikov (2).

V osnovi gre za večorgansko prizadetost zaradi mutacije v genu za klorov kanalček, ki se imenuje regulator transmembranske prevodnosti pri CF (*angl.* Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR) in se nahaja na dolgem kraku kromosoma 7. Na tem genu za zdaj poznamo že več kot 360 vzročnih mutacij, izmed katerih je najpogostejša mutacija F508del, saj ima vsaj en alel s to genetsko okvaro kar 81 % ljudi s CF. Klorov kanalček ali CFTR se nahaja na apikalnih membranah epitelnih celic v zgornjih in spodnjih dihalih, prebavilih, trebušni slinavki, jetrih, reproduktivnih organih ter v žlezah znojnicah. Skrbi za normalno elektrolitsko ravnovesje epitelnih površin in eksokrinih žlez, s čimer zagotavlja, da izločki niso preveč viskozni in se lahko normalno pretakajo. Ob moteni sintezi in delovanju klorovega kanalčka pride do motenj v delovanju vseh omenjenih organskih sistemov (3).

Najpogostejše so spremembe v pljuči, kjer neravnovesje povzroči, da sluz v dihalnih poteh postane gosta in lepljiva ter jo težko izkašljamo. Povzroča tudi okvare spodaj ležečih migetalk, onemogoča njihovo premikanje in tako krni čiščenje dihalnih poti. V dihalnih poteh se ustvari okolje, ugodno za uspevanje različnih mikroorganizmov, predvsem bakterij in gliv, ki kolonizirajo bolnika s CF. V odraslosti je poleg bakterije *Staphylococcus aureus* to tudi *Pseudomonas aeruginosa*, pojavljajo pa se tudi druge, bolj redke bakterije, atipične mikobakterije, med katerimi je za neugoden potek najbolj nevarna bakterija *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*. Kronična vnetja dihalnih poti vodijo v nastajanje bronhiaktezij, zaporo malih dihalnih poti in kronično dihalno odpoved, prizadeti pa so tudi drugi organski sistemi in sicer zgornja dihalna (nosni polipi, rinosinuzitis), predvsem pa prebavila (motnje v eksokrini in endokrini funkciji trebušne slinavke, prizadetost žolčnih izvodil) in znojne žleze (slan znoj, nevarnost toplotnega udara), ter pri moških vas *deferens* (neplodnost) (4).

Cistično fibrozo so posredno poznali že v srednjem veku. Med ljudmi, zlasti na Irskem, kjer je

CF najpogostejša, je stoletja vladal strah, da bo poljub otroka slan. Verjeli so, da je tak otrok uročen in da bo zato kmalu umrl. Že od tedaj se v strokovni literaturi pojavljajo posamični opisi otrok s simptomi in znaki prizadetosti prebavil, od malabsorpcijskega sindroma, povezanega s pogostimi epizodami vročinskih stanj in hiranjem, do mekonijjskega ileusa novorojenčkov, ki so jih povezovali z najdbami fibroziranih in cistično spremenjenih trebušnih slinavk, ugotovljenih pri avtopsih (2).

Pomembnemu napredku v zdravljenju CF smo priča šele po letu 1938, ko sta ameriška patologinja in klinična zdravnica Dorothy Hansine Andersen ter švicarski pediater Guido Fanconi neodvisno drug od drugega prvič opisala CF. Pri zahiranih dojenčkih in podhranjenih otrocih, ki so imeli mastno blato in so umirali zaradi okužb dihal, sta pri obdukcijah odkrila z gosto viskozno vsebino zamašena izvodila fibrotično in cistično spremenjenih trebušnih slinavk. Sklepala sta, da je razlog bolezni pomanjkanje encimov trebušne slinavke, ki se ne morejo sproščati v tanko črevo, ter da je pomanjkanje encimov povezano tako z mastnim blatom kot s podhranjenostjo, nezadostno rastjo in tudi s spremembami v pljučih, predvsem s pogostimi okužbami dihal z gnojnim kašljem, ki vodijo v dihalno odpoved, in s slano kožo. Z raziskovanjem družin bolnih otrok sta spoznala, da se bolezen deduje avtosomno recesivno. Dr. Andersen je prva začela otroke zdraviti z encimi trebušne slinavke (2,5).

Od tedaj se znanje o CF nezadržno povečuje in pogloblja ter odpira nove možnosti zdravljenja. Sledilo je odkritje antibiotikov za zdravljenje pljučnih okužb. Uveljavile so se metode čiščenja dihalnih poti z učinkovitimi tehnikami za aktivno izkašljevanje goste sluzi in ob njih tudi novi načini za redčenje goste sluzi z inhalacijami hipertonične raztopine NaCl in rekombinantne DNAze, ki razgrajuje viskozno DNK v gnojni sluzi razpadlih levkocitov. Omejevanje maščob v prehrani zaradi preprečevanja mastnih drisk so nadomestili z uživanjem visokokalorične, mastne in z beljakovinami bogate hrane. Nove formulacije encimov trebušne slinavke v mikrosferah so omogočile, da je takšna prehrana postala tudi učinkovita, zlasti po dodajanju v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K. Razvile so se nove oblike učinkovitih inhalacijskih antibiotikov in sheme za obvladovanje kolonizacije dihalnih poti z mikroorganizmi, značilnimi za CF. Zdravljenje so uresničevali in organizirali v okviru centrov za multidisciplinarno obravnavo CF in posebno pozornost posvečali preprečevanju prenosa okužb. Spoznali so odločilno vlogo celostne obravnave in zdravega življenjskega sloga, ki poleg cistični fibrozi prilagojene prehrane in respiratorne fizioterapije obsega tudi redno telesno vadbo in skrb za psihofizično ravnovesje, kar pogosto zahteva psihosocialno pomoč (4).

Takšna celostna obravnava je omogočila boljši izid zdravljenja povsod, kjer je bila dostopna. Vse več otrok je doseglo mladostništvo in zgodnjo odraslost. Z nekoč usodno boleznijo otrok smo se začeli soočati tudi vsi, ki zdravimo odrasle. Statistiki so z izračuni predvideli, da se bo zaradi sodobne obravnave bolnikov s CF do leta 2025 delež odraslih bolnikov povečal na kar 60 % (6).

Odkritje novih zdravil, ki popravljajo osnovno motnjo v delovanju klorovega kanalčka, t. i. modulatorji CFTR, obeta, da se bo delež odraslih bolnikov s CF povečeval še hitreje. Pričakujemo, da bodo bolniki s CF v poprečju kmalu doživeli starost 60 let in več. Zato je pomembno, da se s CF začnemo seznanjati tudi zdravstveni timi, ki obravnavamo odrasle bolnike, od primarne ravni do terciarne. V prispevku zato obravnavamo sodoben pristop k zdravljenju odraslih s CF in novosti s tega področja.

## SODOBNA, CELOSTNA OBRAVNAVA CF V ODRASLI DOBI

Odrasli s CF so glede na osnovno motnjo podobni otrokom, zato pri celostni obravnavi odraslih s CF, podobno kot pri otrocih in mladostnikih, zdravimo oziroma zmanjšujemo posledice osnovne motnje v beljakovini CFTR.

Tudi v odraslosti so stebri zdravljenja CF: 1) zagotavljanje visokoenergijske in z beljakovinami bogate prehrane z dodajanjem visokokaloričnih in beljakovinskih dodatkov, da pokrijemo povečano, 120-odstotno potrebo po energiji, ter nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K, 2) nadomeščanje encimov trebušne slinavke, 3) podpora mukociliarnemu čiščenju dihalnih poti z inhalacijami hipertonične 3- do 10-odstotne raztopine NaCl in rekombinantne DNAze ter z redno fizioterapijo, 4) preprečevanje, zgodnje odkrivanje in intenzivno zdravljenje okužb dihal, ki so pri odraslih zaradi napredovanja bolezni pogostejše, ter uporaba inhalacijskih antibiotikov za obvladovanje kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, s katero so poseljene dihalne poti večine odraslih bolnikov in je povezana s slabšo napovedjo izida bolezni, 5) zgodnje prepoznavanje in zdravljenje sladkorne bolezni in osteoporoze, 6) organiziranje obravnave bolnikov s CF v okviru specializiranih centrov za CF, kjer lahko z multidisciplinarnim pristopom obvladujejo tudi zaplete CF, ki so pri odraslih pogostejši kot v otroštvu, 7) preprečevanje prenosa okužb tako med zdravstvenimi delavci in bolniki kot tudi med bolniki z dosledno uporabo zaščitnih mask, rednim razkuževanjem in upoštevanjem primerne medsebojne razdalje ter s segregacijo bolnikov znotraj zdravstvene ustanove, kar pomeni, da se bolniki med seboj ne srečujejo. To velja zlasti za okužene z večkratno odpornimi sevi bakterij ali s povzročitelji okužb z izrazito slabim potekom, kot sta *Burkholderia cepacia* in *Mycobacterium abscessus* supsp. *abscessus* (4).

Del standardne celostne obravnave je tudi skrb za zdrav življenjski slog, ki vključuje redno telesno vadbo, prilagojeno stopnji bolezni, predvsem za krepitev dihalnih mišic in ohranjanje splošne telesne kondicije, ter skrb za psihosocialno ravnovesje. Zato je zelo pomembno zagotavljanje psihosocialne podpore v vseh življenjskih obdobjih. Poudarjamo, da je psihosocialna podpora enako pomembna kot vse ostalo. Neugodne psihosocialne razmere, ki se pogosto pojavijo prav na prehodu v odraslost, ko se mladostniki vključujejo v odraslo življenje ter soočajo z vprašanji zaposlitve in ustvarjanja družine, lahko z opuščanjem standardne obravnave stanje drastično poslabšajo celo prej kot v enem letu. To odlično opisuje mlada ženska s CF, pri kateri se je pljučna funkcija v treh letih, ko se je iz Francije preselila v Anglijo, kjer ni imela urejenih razmer, bila preobremenjena v službi ter brez urejene zdravstvene oskrbe in potrebnih terapij, zmanjšala skoraj za polovico (6).

V odraslosti se moramo poleg zagotavljanja osnovnih stebrov standardnega zdravljenja osredotočiti tudi na zaplete bolezni, ki pogosto zahtevajo multidisciplinarni pristop.

V pljučih se ob napredovanju bronhiektazij začnejo patološko razraščati bronhialne arterije, ki lahko povzročijo masivne, celo življenje ogrožajoče hemoptize, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje, tj. selektivno angiografijo za prikaz povirja patološko razraščanih bronhialnih arterij in hkratno embolizacijo. Z napredovanjem bronhiektazij se povečuje tudi tveganje drugih okužb in za alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo. Pogostejši so spremljajoči pnevmotoraksi, ki so tudi sicer znan zaplet cistične fibroze v odraslosti, povezan s hitrim zmanjšanjem pljučne funkcije, saj med drenažo pnevmotoraksa dolgo ni mogoče izvajanje nujnega mukociliarnega čiščenja dihalnih poti z inhalacijami in respiratorne fizioterapije. Ko zapleti pripeljejo do kronične dihalne odpovedi, je indicirano trajno zdravljenje s kisikom,

včasih tudi neinvazivna podpora dihanju ali umetno predihavanje. Ob tem se odločamo tudi o presaditvi pljuč ali paliativnemu zdravljenju, če presaditev zaradi objektivnih ali subjektivnih zadržkov (bolnik jo odkloni) ni izvedljiva (4,7,8). Presaditev pljuč je zelo pomemben ukrep. V Sloveniji smo lahko ponosni, da smo to zahtevno vejo medicine v zelo kratkem času razvili do vrhunske ravni in da presaditve pljuč tudi pri bolnikih s CF v zadnjih dveh letih opravlja multidisciplinarna ekipa pod vodstvom doc. dr. Tomaža Štupnika, predstojnika Kliničnega oddelka za torakalno kirurgijo v UKC Ljubljana.

Pojavijo se lahko tudi številni prebavni zapleti. Na prvem mestu je gastroezofagealni refluks z večplastno patogenezo, od kroničnega kašlja do sprememb v sklopu osnovne motnje, saj je kanalček CFTR prisoten tudi v požiralniku. Nujno je zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke, ki ugodno vplivajo tudi na prebavo, saj povečujejo učinek encimov trebušne slinavke. Pogosteje se srečujemo z žolčnimi kamni, prizadetostjo žolčnih izvodil in jetrno cirozo. Ob napredovanju bolezni je zato nujen premislek o morebitni presaditvi jeter. V Sloveniji za zdaj bolnikov s presajenimi jetri ni. Ostali zapleti so sindrom distalne obstrukcije tankega črevesa (DIOS), pri katerem gosto in lepljivo blato zamaši distalni del tankega črevesa in povzroči akutni ileus. Za njegovo preprečevanje je pomembna skrb za redno odvajanje blata, včasih pa je potrebno čiščenje s pripravki, ki jih uporabljajo v pripravi na kolonoskopijo. Zaplet skušamo zdraviti konzervativno in ne s kirurškim posegom. Pomemben zaplet je tudi razrast bakterij v tankem črevesu (*angl.* small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), ki je prav tako posledica zastoja gostega lepljivega mukusa, idealnega gojišča za bakterije v tankem črevesu, in ga zdravimo z različnimi shemami antibiotikov. Značilni znaki so napihovanje, driske, bolečine v trebuhu in hujšanje, prispeva pa tudi k pomanjkanju vitamina D in folne kisline. Nevarna driska se lahko pojavi po dolgotrajni uporabi antibiotikov zaradi okužbe z bakterijo *Clostridium difficile*. Pri odraslih se pogosteje in prej pojavi rak debelega črevesa, zato je pomembno zgodnje presejanje z rednimi kolonoskopijami od 30. leta dalje (4,7,8).

Od presnovnih bolezni je zaradi malabsorpcije pogosta osteoporoza, ki zahteva zdravljenje ter predvsem preprečevanje z ustreznim vnosom vitamina D in kalcija. Zaradi odpovedovanja endokrine funkcije trebušne slinavke se pri več kot polovici odraslih bolnikov pojavi sladkorna bolezen z nujnostjo zdravljenja z inzulinom. Ob sodobni obravnavi bolnikov in podaljšanju preživetja je zelo pomembno tudi uravnavanje krvnega sladkorja, saj je povezano s pojavnostjo srčno-žilnih bolezni tudi pri odraslih s CF. Zaradi prekomernega izgubljanja soli ob znojenju se podobno kot pri otrocih tudi pri odraslih lahko pojavi hiponatremična dehidracija, zlasti ob športnem udejstvovanju in vročinskih stanjih (9). Moški se zaradi odsotnega vas deferens soočajo z neplodnostjo, a lahko danes ob naprednih tehnikah oploditve vendarle postanejo očetje. Ženske se, sicer manj pogosto, soočajo z neplodnostjo zaradi obstrukcije jajcevodov z gosto sluzjo, ki sicer ne preprečuje nosečnosti, ki pa je v napredovalih fazah bolezni z že pomembno znižano pljučno funkcijo precej tvegana (4,7).

## NOVOSTI V ZDRAVLJENJU CF V ODRASLI DOBI

Na vseh ravneh standardne, celostne obravnave odraslih s CF še vedno intenzivno raziskujejo in izboljšujejo vse načine zdravljenja. Za čiščenje dihalnih poti preizkušajo nova zdravila, vdihovani manitol pa je že v klinični uporabi (10). Prav tako poteka intenzivno raziskovanje na področju zdravljenja in preprečevanja zagonov vnetja v bronhiektazijah, učinkovitih shem dajanja preventivnih antibiotikov ob kronični kolonizaciji z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, dobrodošli pa so tudi novi inhalacijski antibiotiki, med katerimi je najnovejši levofloksacin (11). V kliničnih preizkušanjih so tudi novi načini zdravljenja, npr. zdravljenje z

galijevim nitratom, ki se vpleta v presnovo železa v bakterijah, in z murepavadinom, ki uničuje lipopolisaharidno strukturo bakterij, ter tudi drugi inovativni pristopi, kot so zdravljenje z dušikovim oksidom, bakteriofagi in ne nazadnje tudi imunoterapija (11). Ker ima pri nastajanju bronhiektazij pomembno vlogo ob okužbah prekomerno aktivirano vnetje, so v raziskavah potrdili ugoden učinek dolgotrajnega zdravljenja z azitromicinom, kot antibiotikom s imunomodulatornim delovanjem (12). Uporaba samih protivnetnih zdravil za zmanjševanje vnetja pa je lahko dvorezni meč, saj hkrati zmanjšuje tudi učinkovitost obvladovanja okužb. Jasnih priporočil o dajanju že znanih protivnetnih zdravil kot tudi potencialnih novih zdravil, ki se vpletajo v preprečevanje škode, povzročene z vnetjem (npr. ilomastata, inhibitorja proteaz, ki pospešeno nastajajo na mestih vnetja in prispevajo k napredovanju bronhiektazij, in kisle ceramidaze, ki razgrajuje ceramid ter posredno zmanjšuje vnetje, saj ceramid dodatno aktivira vnetje), za zdaj ni (11).

## ZDRAVLJENJE Z MODULATORJI CFTR

Odkar so pred 25 leti odkrili, da je za pestro klinično sliko CF odgovorna mutacija enega samega gena, je skupna želja vseh čim prejšnje odkritje genskega zdravljenja. Žal raziskave v tej smeri zaenkrat še niso pokazale klinične uporabnosti (13). So se pa kot učinkoviti izkazali modulatorji CFTR, ki na različne načine povečajo delovanje CFTR (klorovega kanalčka) (3, 13–17).

### Modulatorji beljakovine CFTR in način delovanja

Modulatorji CFTR so majhne molekule, ki se vežejo na CFTR, jo modulirajo in tako izboljšajo njeno funkcionalnost, s čimer povečajo prehajanje klorovih (Cl<sup>-</sup>) ionov in bikarbonata na epitelne površine. Modulatorji CFTR tako uravnovesijo elektrolitsko stanje in izboljšajo hidracijo izločkov oz. sluzi. So specifični za posamezen tip mutacije. Razdelimo jih glede na način moduliranja zaradi mutacij spremenjene beljakovine CFTR: 1) korigirajo moten transport CFTR do celičnih membran, če zaradi mutacije ne more priti do površine celice (t. i. korektorji), 2) povečujejo prepustnost CFTR za Cl<sup>-</sup> ione, če CFTR pride do površine celice, a ni odprta (t. i. potenciatorji), 3) povečajo nastajanje CFTR, če nastaja v manjših količinah (t. i. amplifikatorji), 4) stabilizirajo CFTR v celični membrani (t. i. stabilizatorji) in 5) omogočijo popolno translacijo CFTR z zaviranjem prezgodnje zaustavitve njenega prepisovanja zaradi aktivnosti kodonov prezgodnje terminacije (*angl.* *inframe premature termination codons*, PTCs). Trenutno potekajo številne predklinične in klinične raziskave z različnimi modulatorji iz vseh omenjenih skupin, pa tudi raziskave o možnostih poprave elektrolitskega neravnovesja preko alternativnih poti, mimo delovanja na beljakovino CFTR (13).

### Klinična uporabnost modulatorjev beljakovine CFTR

Trenutno so v klinični rabi štiri modulatorji beljakovine CFTR, in sicer potenciator ivakafator ter trije korektorji – lumakaftor, tezakaftor in najnovejši eleksakaftor. Med prvimi je na trg prišel ivakafator, primeren za bolnike z mutacijo G551D, ki je prisotna le pri 6 % bolnikov; v Sloveniji je zdravilo dostopno od leta 2016 (15). V zadnjih treh letih so razvili učinkovito kombinacijo treh modulatorjev CFTR, primerno za bolnike z najpogostejšo mutacijo F508del, tako za homozigote kot heterozigote (tj. 81 % ljudi s CF), starejše od 12 let (18, 19, 20). Zdravilo je kombinacija dveh korektorjev (eleksakaftor, tezakaftor) in enega potenciatorja (ivakafator). Zaenkrat vemo, da pomembno izboljša pljučno funkcijo, zmanjša število poslabšanj in izboljša prehransko stanje, ob nadaljnji, daljši uporabi pa se bo zelo verjetno pokazala še marsikatera dodatna korist.

V lanskem letu je bilo zdravilo odobreno v ZDA, letos pa registrirano v EU. V Sloveniji smo ga pri bolnikih z napredovalo CF prvič uvedli v letošnjem avgustu. Zdi se, da bo bistveno izboljšalo kakovost življenja bolnikov s CF ter celo podaljšalo čas do presaditve pljuč in njihovo preživetje.

## ZAKLJUČEK

Kombinacija modulatorjev beljakovine CFTR eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor je zaradi učinkovitosti pomembna novost in pravi preboj na področju zdravljenja cistične fibroze, ki je v dobrih 150 letih doseglo visoko raven danes že standardne celostne obravnave. CFTR modulatorji skupaj s celostno standardno oskrbo (ki nas v Sloveniji še vedno postavlja pred številne organizacijske izzive) obeta tolikšno izboljšanje, da nekoč usodna bolezen otrok postaja kronična bolezen odraslih. Pripraviti se moramo torej na prihod (za redko bolezen) velikega števila odraslih v obravnavo na vseh treh ravneh, od primarne do terciarne. Pri tem bo vse bolj pomembna tudi vloga družinskih zdravnikov in zdravstvenih timov na primarni ravni.

## LITERATURA

1. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65–124.
2. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterology and Hepatology* 2016;39:36–42.
3. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* 2015;16:45–56.
4. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388:2519–31.
5. Barben J. First description of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;S1569-1993:30823–7.
6. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al, on behalf of the ERS/ECFS Task Force on The Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Resp J* 2015;46:133–41.
7. Maetz J, Desjardins P. Short of Breath, Full of Life: Stronger than Cystic Fibrosis. Amazon Digital Services LLC: 12. November 2018:1-308. Dostopno 20.9.20 na URL: <https://www.amazon.com/Short-Breath-Full-Life-Stronger-ebook/dp/B07KGM75HQ>.
8. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, De Rijcke K, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2016;47:420–8.
9. Praprotnik M, Kalan G, Bratina N, Vidmar I, Aldeco M, Lepej D, et al. Hiponatremična hipokloremična dehidracija pri otrocih s cistično fibrozo v Sloveniji: pogostost in priporočila za preprečevanje in zdravljenje. *Zdrav Vest* 2015;8:287–93.
10. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Organ Transplantation for Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:842–56.
11. Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:8649.
12. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, et al. Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1177–87.
13. Smith WD, Bardin E, Cameron L, Edmondson CL, Farrant KV, Martin I, et al. Current and future therapies for Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *FEMS Microbiol Lett* 2017;364:1–9.
14. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros* 2015;14:419–30.
15. Cooney AL, McCray PB Jr, Sinn PL. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. *Genes* 2018; 9: E538. Dostopno 20.9.20 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266271/>
16. Hudock KM, Clancy JP. An update on new and emerging therapies for cystic fibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017;22:331–46.
17. Whiting P, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18:1–106.
18. Zolin A, Orenti A, Naehrich L, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, et al. Data report 1. Demographics, ECFSPR Annual Report 2017, July 2019. Karup: ECFSPR; 2019. p.17–29. Dosegljivo 20.9.2020 na URL: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2017\\_v1.3.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf)
19. Harry GM, Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 23;394:1940–8.
20. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809–19.





**11/**

**ŽILNA MEDICINA**



# OBRAVNAVA BOLNIKA PO PLJUČNI EMBOLIJI V KRONIČNI FAZI

POST PULMONARY EMBOLISM PATIENT  
MANAGEMENT IN THE CHRONIC PHASE

MATIJA KOZAK<sup>1,2</sup>, MARKO MIKLIČ<sup>1</sup>

## IZVLEČEK

Pljučna embolija je tretji najpogostejši vzrok srčno-žilne smrti. Priporočila za diagnosticiranje in zdravljenje so jasno podana v mednarodnih smernicah, malo pa vemo o dolgoročnih posledicah prebolele pljučne embolije in ustrezni obravnavi bolnikov v kronični fazi. Najresnejši kronični zaplet pljučne embolije je kronična trombembolična pljučna hipertenzija, ki je redko stanje in ni tema tega prispevka. Osredotočili se bomo na tako imenovani post-PE sindrom, ki je prisoten pri kar polovici bolnikov po preboleli pljučni emboliji in za katerega je značilna težka sapa ob naporu. Ob tem imajo bolniki suboptimalno srčno funkcijo, spremenjeno dinamiko pretoka po pljučnih arterijah, spremenjeno izmenjavo plinov v mirovanju ali med obremenitvijo v kombinaciji s težko sapo, slabšo telesno zmogljivost in zmanjšano kakovost življenja. Težave so lahko posledica nepopolne resolucije strdkov in remodelacije pljučnega žilja, pogosto pa je vzrok izguba telesne kondicije po utrpeli pljučni emboliji. Po izključitvi kronične trombembolične pljučne hipertenzije diagnosticiranje post-PE sindroma temelji na funkcionalnem kardiopulmonalnem testiranju ter preiskavah za izključitev drugih bolezni in stanj, ki bi lahko povzročila dispnoične težave. Specifičnega zdravljenja za post-PE sindrom ni. Svetujemo kardiopulmonalno rehabilitacijo, s katero lahko izboljšamo telesno zmogljivost in kakovost življenja, a njene dolgoročne učinkovitosti še niso preverili.

Ključne besede: pljučna embolija, post-PE sindrom.

---

## ABSTRACT

*Pulmonary embolism is the third most common cause of cardiovascular death. Recommendations for diagnosis and treatment are thus clearly set out in international guidelines, but little is known about the long-term consequences of pulmonary embolism and appropriate treatment of patients in the chronic phase. The most serious chronic complication of pulmonary embolism is chronic thromboembolic pulmonary hypertension, which is rare and not the subject of this paper. We will focus on the so-called post-PE syndrome, which is present in as many as half of patients after a pulmonary embolism and is characterized by persistent dyspnea on exertion. At the same time, patients have suboptimal cardiac function, altered dynamic flow through the pulmonary arteries, altered gas exchange at rest or during exercise*

*in combination with shortness of breath, poor physical performance, and quality of life. The pathomechanistic cause may be incomplete resolution of clots and remodeling of the pulmonary arteries together with patient deconditioning. After the exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, the diagnosis of post-PE syndrome is based on functional cardiopulmonary testing and further investigations to exclude other diseases and conditions that could cause dyspnea. There is no specific treatment for post-PE syndrome, cardio-pulmonary rehabilitation is advised, which can improve physical performance and quality of life, but the long-term effectiveness of rehabilitation has not yet been tested.*

*Keywords: pulmonary embolism, post-PE syndrome.*

## UVOD

Tromboza v globokem venskem sistemu je relativno pogosta, saj ocenjujemo, da jo pri nas utrpí približno 3000 oseb na leto. Osnovni pojavni obliki sta globoka venska tromboza (GVT) in pljučna embolija (PE), ki sta povezani, saj pri približno dveh tretjinah bolnikov s PE najdemo tudi GVT. Letna pojavnost PE je 40–115/100.000 prebivalcev (1). Pljučna embolija je lahko povsem brezsimptomna slučajna najdba, lahko stanje s hudo prizadetostjo s šokom ali smrtjo ali prizadetost med obema skrajnostima. Ocenjujejo, da je v akutnem obdobju PE tretji najpogostejši srčno-žilni vzrok smrti. V enem letu zaradi PE v Evropski skupnosti umre več kot 434.000 oseb (2). Medtem ko so akutne manifestacije PE dobro poznane, ukrepi diagnosticiranja in zdravljenja pa predpisani in ustaljeni, je manj raziskano, kaj se z bolniki, ki so preboleli PE, dogaja v kroničnem obdobju. Vsi bolniki po preboleli PE potrebujejo antikoagulacijsko zdravljenje, ki predvsem preprečuje ponovitev bolezni, tj. nastajanje novih strdkov, medtem ko za rekanalizacijo obstoječih strdkov poskrbi endogeni fibrinolitični sistem. Trajanje antikoagulacijskega zdravljenja je odvisno od hkratnih bolezni, morebitnih dejavnikov tveganja za venske trombembolizme, individualnih značilnosti bolnika, med katerimi je zelo pomembno tveganje za krvavitev ob zdravljenju, pa tudi od sodelovanja bolnika. Obstoječa navodila opredeljujejo glavni okvir zdravljenja (3), na koncu pa je potrebna tudi individualna ocena celotnega stanja. Pri bolnikih, pri katerih ne pride do rekanalizacije prizadetega žilja v pljučih, lahko pri približno 2 % nastopi kronična trombembolična pljučna hipertenzija, ki jo povzročijo organizirani fibrinski spremenjeni trombi, ki so pritrjeni na medijo pljučnih arterij (4). Čeprav kronično trombembolično pljučno hipertenzijo (*angl.* chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) uvrščamo med kronične zaplete PE, se v prispevku osredotočamo na obravnavo novejših, nedavno opisanih težav po PE, ki pri bolnikih po preboleli PE obsegajo manjšo zmogljivost in nekatere druge težave, med katerimi je verjetno najbolj značilna težka sapa. Značilna je tudi slabša kakovost življenja bolnikov, zato so bolezensko stanje poimenovali post-PE sindrom (4,5).

## POST-PE SINDROM

Post-PE sindrom je skupek težav, med katere uvrščamo suboptimalno srčno funkcijo, spremenjeno dinamiko pretoka po pljučnih arterijah ali spremenjeno izmenjava plinov v mirovanju ali med obremenitvijo v kombinaciji s težko sapo (dispnejo), slabšo telesno zmogljivost in zmanjšano kakovost življenja brez druge jasne razlage (6).

### Epidemiologija

V raziskavah so pokazali, da so pri približno polovici bolnikov, ki so preboleli PE, prisotne spremembe pri ventilacijsko-perfuzijski preiskavi pljuč, ki sicer ne zadoščajo za postavitev

diagnoze kronična tromboembolična pljučna hipertenzija) (7). Navajajo, da ima približno enak delež bolnikov, ki so jih sledili vsaj leto dni, po PE trajne simptome in funkcijske kardiopulmonalne omejitve. Predvsem izpostavljajo slabšo zmogljivost, ki jo spremlja dispneja (4–7).

### Patofiziologija

Pri PE strdki zamašijo pljučne arterije, zato je na makro ravni nedvomno pomembna resolucija strdkov, ki pa ni popolna. Po 24 urah ustreznega antikoagulacijskega zdravljenja se to zgodi v 10 %, po 7 dneh v 40 %, po do 4 tednih v 50 % in dolgoročno pri 70–85 %. Po 6 mesecih so našli ostanek trombov pri 16 % bolnikov po PE (8). Pri resoluciji znotrajžilnih trombov je pomembna vloga endogenega fibrinolitičnega sistema, ki naj bi bil manj učinkovit, a zdaj ne ugotavljajo pomembnejših sprememb pri delovanju najbolj osrednjih dejavnikov fibrinolize, med katere uvrščamo plazminogen, tkivni aktivator plazminogena in njegov inhibitor PAI-1. Na uspešnost fibrinolize tudi ne vpliva prisotnost trombofilije, vplivajo pa nekatere mutacije fibrinogena, morda pri nekaterih neustrezen odgovor endotela (4). Kljub nepopolni rekanalizaciji trombov niso nujno prisotni prepričljivi znaki pljučne hipertenzije, ki je značilna za skrajno obliko post-PE sindroma (CTEPH), kar pa ne izključuje hemodinamskih sprememb v pljučnem obtoku po PE. Menijo, da povečana upornost v pljučnih arterijah povzroči remodelacijo majhnih žil v pleksogene lezije, ki so vidne pri drugih oblikah pljučne hipertenzije. Ocenjujejo, da je pomemben tudi vnetni odgovor – infiltracija nevtrofilcev in monocitov, ki sproščajo citokine, saj omogoča bolj uspešno resolucijo strdkov in vpliva na remodelacijo žil. V subakutni fazi sta za uspešno rekanalizacijo pomembni tudi neorevaskularizacija in angiogeneza. Menijo, da opisane spremembe lahko nastanejo tudi v žilju, kjer ni vidnih preostankov trombov (6). Vpliv vnetja povezujejo tudi s prizadetostjo desnega prekata. Povečana obremenitev desnega prekata zaradi PE, ki vpliva na miocite, strižne sile in metabolne potrebe miokarda, naj bi v kronični fazi povzročila tudi vnetni odgovor s posledično nekrozo miocitov, apoptozo, sproščanjem encimov ter stanjšanjem in fibrozo desnega prekata. Pri bolnikih s povečanim tlakom v pljučnem žilju pride sicer do hipertrofije prizadetega miokarda, zato hipertrofija ne pomeni hkrati tudi bistveno boljše funkcije (9). Okvara in spremenjena funkcija desnega prekata sta pomembna dejavnika pri post-PE sindromu in jo ugotavljajo pri 10–44 % bolnikov po PE (10). Po PE lahko pride tudi do povečanja mrtvega prostora in neujemanja ventilacije s perfuzijo pljuč in moteno difuzijsko kapaciteto, kar dodatno poslabša funkcijo kardiopulmonalnega sistema (11,12). Vsi opisani procesi se po PE lahko izrazijo različno in zato sta tudi njihov vpliv in trajanje na stanje bolnikov lahko različna.

Pri ocenjevanju pomena patofizioloških mehanizmov ni moč izključiti vpliva hkratnih bolezni, ki pogosto spremljajo bolnike s PE. Ker gre za raznolika stanja, njihovega pomena še niso raziskali, čeprav nekateri menijo, da so prav spremljajoče bolezni glavni dejavnik post-PE sindroma (5). Med dejavniki, ki poslabšajo stanje, tako navajajo starost, hkratne srčne in pljučne bolezni, prekomerno telesno maso, kajenje, višji tlak v pljučni arteriji ter disfunkcijo desnega prekata in rezidualno zaporo pljučnih arterij ob odpustu po akutnem dogodku (13).

### Klinična slika

Klinična slika ni značilna. Med simptomi je v ospredju dispneja, ki je lahko prisotna le pri naporu. Bolniki ugotavljajo tudi slabšo zmogljivost in zato tudi slabšo kakovost življenja. Značilno je, da so simptomi prisotni dlje (več kot 3 mesece). Redko navajajo bolečine v prsih in hemoptize.

### Diagnosticiranje

Povsem jasnih diagnostičnih meril in s tem točnega protokola, kako načrtovati preiskave, ni. Pri diagnosticiranju je ključen podatek o objektivno potrjeni predhodni PE. Verjetno je

smiselna le pri simptomatskih (dispnoičnih) bolnikih po vsaj trimesečnem antikoagulacijskem zdravljenju, ko za dispnejo ni jasnega drugega razloga (4,5). Medtem ko je diagnosticiranje CTEPH kot najbolj resne manifestacije kroničnega stanja po preboleli PE uveljavljeno in se začne z ultrazvočno preiskavo srca, ki ji sledita ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pljuč in katetrizacija desnega srca, pa diagnosticiranje post-PE ni tako jasno in je odvisno od težav in soobolevnosti, ki jim tudi prilagodimo diagnostične postopke. Smiselna je opredelitev dispneje z **oceno pljučne funkcije** (spirometrijo). Opraviti moramo tudi **ultrazvočno preiskavo** srca in ob sumu na CTEPH to stanje izključiti.

Bolj v post-PE usmerjeno diagnosticiranje obsega funkcijsko diagnosticiranje, tj. **obremenitveno testiranje kardiopulmonalnega sistema**. Najpreprostejša preiskava iz tega sklopa je 6-minutni test s hojo z merjenjem zasičenosti arterijske krvi s kisikom. Priporočajo tudi **objektivno oceno kakovosti življenja**. V tam namen so izdelali vprašalnik (14), ki so ga prevedli in uporabili v številnih evropskih državah. Ocenjujejo, da na rezultate vplivata predvsem dispneja in predhodna pljučna bolezen. Rezultat ima tudi prognozično vrednost pri (7). Nedavno so ovrednotili **ocenjevanje funkcionalne prizadetosti** s 5-stopenjsko posebno lestvico, s katero bolnike razvrstimo na tiste, ki niso prizadeti, bolnike z blago in zmerno prizadetostjo, na bolnike, ki morajo zaradi svojega stanja opuščati aktivnosti, ki so jih prej zmogli, ter na tiste, ki potrebujejo tujo pomoč (15). Pri nas prevoda lestvice sicer nimamo, a je vseeno bolnike smiselno povprašati, kako na njihovo življenje vpliva prebolela PE. Na ta način namreč lažje ovrednotimo njihovo zdravstveno stanje, saj sta prav funkcijska prizadetost in poslabšanje telesne zmogljivosti pomembni težavi bolnikov s post-PE. Za boljšo opredelitev post-PE in zaradi izključevanja podobnih stanj je smiselno opraviti EKG, rentgensko slikanje pljuč in srca ter določiti NT-proBNP (16). Le pri redkih bolnikih s pomembno pljučno hipertenzijo moramo opraviti tudi računalniškotomografsko angiografijo (CTA) pljučnega žilja.

## Zdravljenje

PE tudi v kroničnem obdobju zahteva antikoagulacijsko zdravljenje, ki mora trajati najmanj tri mesece. Običajno se podaljša glede na okoliščine nastanka PE, tveganje zapletov, kot je krvavitev, verjetnost ponovnega dogodka in glede na bolnikovo sodelovanje (3). Specifično zdravljenje, s katerim bi izboljšali pretočnost pljučnih arterij, ki je predpisano pri CTEPH, pri post-PE sindromu ni sprejeto. Do sedaj so bila priporočila o zdravljenju post-PE sindroma redka in vključujejo le malo bolnikov, rezultati pa še niso bili preverjeni v drugih raziskavah. Nedavne smernice, ki obravnavajo bolnike s pljučno embolijo, se glede zdravljenja ne opredelijo (13). Nekateri priporočajo kardiopulmonalno rehabilitacijo za izboljšanje simptomov in telesne zmogljivosti (6,17). Postopek se med različnimi centri razlikuje, a večina program rehabilitacije prilagodi zmoglostim sodelujočih posameznikov (18). Dolgoročna učinkovitost rehabilitacije še ni bile preverjena, potrdili pa so, da, pa je telesna dejavnost pri teh bolnikih varna (6,17,19) ter pomembno izboljša njihovi telesno zmogljivost in kakovost življenja (20,21). Počakati pa bomo morali na dolgoročno učinkovitost programov in izbrati primerne bolnike, ki bi na ta način pridobili telesno zmogljivost in boljšo kakovost življenja.

## ZAKLJUČEK

V kroničnem obdobju po PE navaja težave riblično polovica bolnikov. Večina izpostavlja dispnejo in zmanjšano telesno zmogljivost, ki pomembno vplivata na kakovost življenja. Težave težko merimo in jih zato večkrat spregledamo. V zadnjih letih se povečuje zavedanje, da gre za pogosto prizadetost, ki jo imenujejo post-PE sindrom, čigar patofiziologija še ni pojasnjena. Diagnosticiranje sloni na anamnestičnih podatkih in preiskavah, s katerimi

ugotavljamo spremenjeno delovanje kardiopulmonalnega sistema in niso specifične za ta sindrom. Zdravljenja še niso povsem dognali, a večina meni, da je koristna predvsem celovita rehabilitacija, ki vključuje telesno udejstvovanje.

## LITERATURA

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016;118:1340–7.
2. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Haemost* 2014;112:843–52.
3. Mavri A. Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 2017. p 1–156.
4. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism, *Blood Rev* 2014;6:221–6.
5. Pugliese SC, Kawut SM. The Post-Pulmonary Embolism Syndrome: Real or Ruse? *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:811–64.
6. Sista AK, Klok FA. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome. *Thromb Res.* 2018;164:157–162.
7. Keller K, Tesche C, Gerhold-Ay A, Nickels S, Klok FA, Rappold L, et al. Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1923–34.
8. Den Exter PL, van Es J, Kroft LJM, et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2015;114:26–34.
9. Watts JA, Gellar MA, Obratsova M, Kline JA, Zagorski J. Role of inflammation in right ventricular damage and repair following experimental pulmonary embolism in rats. *Int J Exp Pathol* 2008;89:389–9.
10. Konstantinides S, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism, *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536–44.
11. Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance, *J. Thromb. Haemost* 2010;8:1248–55.
12. Boon GJAM, Barco S, Bertoletti L, Ghanima W, Huisman MV, Kahn SR, et al. Measuring functional limitations after venous thromboembolism: Optimization of the Post-VTE Functional Status (PVFS) Scale. *Thromb Res* 2020;190:45–51.
13. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647.
14. Klok FA, Cohn DM, Middeldorp S, Scharloo M, Büller HR, Kaptein VV, Huisman MV. Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEmb-QoL Questionnaire *J Thromb Haemost* 2010;8:523–32.
15. Boon GJAM, Bogaard HJ, Klok FA. Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:958–68.
16. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2018;16:1040–51.
17. Boon GJAM, Janssen SMJ, Barco S, Bogaard HJ, Ghanima W, Kroft LJM, et al. Effectiveness and Safety of Pulmonary Rehabilitation to Reduce Functional Impairment Based on the Post-PE Syndrome [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4 (Suppl 1).
18. Noack F, Schmidt B, Amoury M, Stoevesandt D, Gielen S, Pflaumbaum B, et al. Feasibility and safety of rehabilitation after venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:397–401.
19. Danielsbacka JS, Hansson PO, Mannerkorpi K, Fagevik Olsen M. Physical activity and respiratory symptoms after pulmonary embolism. A longitudinal observational study. *Thromb Res* 2020;189: P55–60.
20. Nopp S, Klok FA, Moik F, Petrovic M, Derka I, Ay C, Zwick RH. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Persisting Symptoms after Pulmonary Embolism. *J Clin Med* 2020; 9: 1811.
21. Amoury M, Noack F, Kleeberg K, Stoevesandt D, Lehnigk B, Bethge S, et al. Prognosis of patients with pulmonary embolism after rehabilitation *Vasc Health Risk Manag* 2018;14:183–7.



# OBRAVNAVA BOLNIKA Z ANEVRIZMO PRSNE AORTE

TREATMENT OF THORACIC AORTIC ANEURYSM

MARTINA TURK VESELIČ

## IZVLEČEK

Anevrizma prsne aorte je različnih etiologij (najpogostejše degenerativna) in lahko prizadene različne lokacije (največkrat ascendentno aorto). Pričakovana povprečna rast anevrizme ascendentne aorte je 1 mm na leto, descendente pa 3 mm na leto. Bolniki so pogosto brez simptomov. Osrednjo vlogo pri postavitvi diagnoze, spremljanju premera anevrizme in odločitvi glede ukrepov igra izvid računalniškotomografske angiografije, preiskavi izbire pa sta tudi transtorakalna ehokardiografija in magnetnoresonančna angiografija. Bolniki morajo imeti urejen krvni tlak in ostale dejavnike tveganja za razvoj ateroskleroze. Poseg opravimo pri simptomatskih bolnikih in ob doseganju premera anevrizme, nad katerim se močno poveča tveganje zapletov (disekcija, ruptura). Za poseg se odločimo tudi ob upoštevanju naslednjih dejavnikov: letno povečanje premera anevrizme, pridružene bolezni, pozitivna družinska anamneza in stanje aortne zaklopke. Anevrizmo ascendentne aorte in aortnega loka praviloma zdravimo kirurško, in sicer pri premeru  $\geq 55$  mm. Meja za ukrepanje je nižja pri bolnikih z Marfanovim sindromom (in drugimi dednimi vezivnotkivnimi boleznimi), dvolistno aortno zaklopko ali ob indiciranem posegu na aortni zaklopki. V primeru anevrizme descendente aorte ima prednost znotrajžilno zdravljenje, ponovno ob premeru  $\geq 55$  mm. Odločitev glede obravnave je vedno multidisciplinarna. Od postavitve diagnoze naprej je potrebno periodično sledenje.

Ključne besede: anevrizma ascendentne aorte, anevrizma aortnega loka, anevrizma descendente aorte, disekcija, kirurško zdravljenje, znotrajžilno zdravljenje, smernice.

## ABSTRACT

*Thoracic aortic aneurysm predominantly affects ascending aorta and is of degenerative etiology, though other locations and etiologies may also be presented. The average growth of ascending aortic aneurysm is 1 mm per year and of descending aortic aneurysm 3 mm per year. Patients are frequently asymptomatic. The central role in the establishment of diagnosis, follow-up and in decision process is held by result of computed tomography angiography. Transthoracic echocardiography and magnetic resonance angiography can also be performed. Patients with aortic aneurysm should have controlled arterial hypertension and other risk factors for atherosclerosis. The procedure is to be performed in case of symptomatic presentation or when aneurysm reaches the diameter beyond which the risk of com-*

*plications (dissection, rupture) is highly elevated. Other factors that contribute to the management decision are as follow: annual growth of aneurysm diameter, comorbidities, positive family history and the condition of aortic valve. The aneurysm of the ascending aorta and aortic arch with diameter  $\geq 55$  mm should be surgically repaired. The threshold for procedure is lower in patients with Marfan syndrome or other hereditary aortopathies, in case of bicuspid aortic valve or when there is already an indication for procedure on aortic valve. The aneurysm of descending aorta is to be primarily repaired by endovascular procedure when reaching the threshold diameter of  $\geq 55$  mm. Multidisciplinary decision making of management is always mandatory. The regular, periodic follow-up is to be attempted.*

*Keywords: ascending aortic aneurysm, aortic arch aneurysm, descending aortic aneurysm, dissection, surgery, endovascular repair, guidelines.*

## UVOD

Anevrizma prsne aorte je opredeljena kot vsaj 1,5-kratno povečanje premera aorte v primerjavi z normalnim (1). V prispevku povzemamo razrede oz. stopnje priporočil o obravnavi anevrizem prsne aorte, kot so bila podana v zadnjih smernicah Evropskega združenja za kardiologijo (2). Razredi priporočil so: *I – obravnava je koristna, uporabna, učinkovita (se priporoča); IIa – dokazi in mnenja so v prid učinkovitosti/uporabnosti obravnave (je smiselno); IIb – učinkovitost/uporabnost je vprašljiva (pride v poštev); III – obravnava ni učinkovita in je lahko tudi škodljiva (se odsvetuje)*. Navedene so naslednje stopnje dokazov: *A – številne randomizirane klinične raziskave ali metaanalize; B – ena randomizirana ali več nerandomiziranih raziskav; C – skupno mnenje strokovnjakov in/ali podatki iz manjših raziskav, retrospektivnih raziskav, registrov*. V ključnih točkah se evropske smernice vsebinsko pomembno ne razlikujejo od ameriških smernic in zadnjih slovenskih priporočil (3,4).

## VZROKI NASTANKA IN NARAVNI POTEK

Etiološko je anevrizma prsne aorte najpogostejše degenerativna. Nastane zaradi s staranjem povezane izgube elastina in gladkomišičnih celic v tuniki mediji, kar vodi v povečano togost in zmanjšano elastičnost aortne stene ter s tem v razširitev aorte. Pogosto je prisotna pri bolnikih, ki že imajo razvite aterosklerotične bolezni. Anevrizma prsne aorte se lahko pojavlja tudi ob dvolistni aortni zaklopki, ob koarktaciji aorte in v sklopu vaskulitisov velikih arterij (3). Naslednja etiološka skupina so dedne anevrizme prsne aorte, ki so lahko del sindroma ali se izrazijo le s prizadetostjo aorte. Veliko anevrizem prsne aorte ima genetsko osnovo, čeprav klinično niso prepoznane kot dedne, torej je njihov delež podcenjen. Z novimi možnostmi genetskega testiranja odkrijemo vse več z anevrizmami povezanih genov (5). Prsna aorta je najpogostejše prizadeta pri Marfanovem sindromu, ki je posledica mutacij na genu *FBN1* (ki kodira fibrilin-1). Aortopatije so pogoste tudi pri Loeys-Dietzovem sindromu, pri žilni obliki Ehlers-Danlosovega sindroma in pri Turnerjevem sindromu (6,7).

Zanimivo je, da je pri bolnikih z anevrizmo bulbusa aorte sistemska ateroskleroza manj izražena kot pri bolnikih z anevrizmatsko razširitvijo drugih delov aorte. Opisujejo, da naj bi bila anevrizmatska bolezen proksimalno od arterioznega ligamenta (*lat. ligamentum arteriosum*) večinoma neaterosklerotična, kar lahko pojasnimo z različnim embriološkim razvojem žilnih gladkomišičnih celic ascendentne in descendentne aorte (5,8).

Pričakovano letno rast anevrizem lahko napovemo. Anevrizme descendentne aorte se v povprečju povečujejo hitreje (3 mm na leto) kot anevrizme ascendentne aorte (1 mm na leto) (9). Pri dednih oz. družinskih anevrizmah prsne aorte je povprečna rast do 2,1 mm na leto. Pri bolnikih z Marfanovim sindromom se premer aorte poveča za povprečno 0,5–1 mm na leto, pri bolnikih z Loeys-Dietzovim sindromom lahko tudi 10 mm na leto (10).

Poleg premera anevrizme na nastanek zapletov vplivajo tudi drugi dejavniki. Določne etiologije so bolj povezane z nastankom disekcij. Mednje uvrščamo koarktacijo aorte, aortitise in dedne bolezni, ki prizadenejo aortno medijo. Sicer imajo bolniki z anevrizmo prsne aorte večje tveganje za aortno disekcijo v primeru neurejene arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, kajenja, uporabe kokaina in drugih stimulantov, dvigovanja težkih bremen, travmatske poškodbe, nosečnosti, feokromocitoma, policistične bolezni ledvic ter kronične uporabe kortikosteroidov ali imunosupresivnih zdravil (1,3). Če poznamo te dejavnike, smo lahko v primeru naštetih pridruženih bolezni oz. stanj ustrezno previdni, omogočajo pa tudi ciljno svetovanje bolnikom o okoliščinah, ki se jim morajo izogibati.

## KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Bolniki so pogosto brez simptomov. Anevrizmo prsne aorte največkrat odkrijemo naključno ob slikovnem diagnosticiranju iz drugih razlogov. Lahko se izrazi s kliničnimi simptomi in znaki (bolečina v prsnem košu, šum nad aortno zaklopko, znaki pritiska) ali z zapleti (distalna embolija, aortna disekcija ali ruptura) (2). Kot posledica pritiska na sosednje organe se pojavijo hripavost (*n. laryngeus recurrens*), stridor, kašelj, dispneja (pritisk na sapnico), disfagija (pritisk na požiralnik) ter rdečica in oteklina obraza (pritisk na zgornjo votlo veno). V primeru razširitve aortnega obroča se razvije aortna regurgitacija, ki lahko vodi v klinično sliko srčnega popuščanja (3).

Sum na anevrizmo prsne aorte lahko postavimo ob razširjenem mediastinumu na rentgenskem posnetku prsnih organov. Preiskave izbire za potrditev anevrizme prsne aorte so transtorakalna ehokardiografija, računalniškotomografska angiografija (CTA) in magnetnorezonančna angiografija (MRA). Pomembno je, da premer anevrizme izmerimo pravokotno na longitudinalno os aorte. S preiskavo lahko opredelimo tudi morebitni hkratni intramuralni hematomi, razjedo v steni aorte ali anevrizmatsko prizadetost aortnih vej.

*Ne glede na lokacijo anevrizme ob odkritju in tudi ob sledenju priporočamo oceno celotne aorte in aortne zaklopke (stopnja priporočila I C) (2).*

Splošno slikovno presejanje ni priporočeno, a CTA/MRA svetujemo pri sorodnikih bolnikov z anevrizmo prsne aorte v prvem kolenu (3).

Genetsko testiranje je smiselno pri družinskih članih bolnikov, ki so jim zgodaj (tj. v starosti < 50 let) odkrili anevrizmo ali disekcijo prsne aorte, predvsem če ob tem niso imeli arterijske hipertenzije. Potrebno je genetsko svetovanje, saj imajo mutacije genov, ki so povezani z anevrizmatsko boleznijo, različno penetranco in se izražajo z različnimi fenotipi (11). Ob sumu na dedno anevrizmo prsne aorte so predlagali testiranje naslednjih osnovnih genov: *ACTA2*, *COL3A1*, *FBN-1*, *FLNA*, *MAT21*, *MFAP5*, *MYH11*, *MYLK*, *NOTCH1*, *PRKG1*, *SMAD3*, *TGF-β2*, *TGF-β3*, *TGF-βR1* in *TGF-βR2* (7).

Postavitev diagnoze dedna aortopatija je v primeru sindromov lahko tudi samo klinična. Tako za postavitev diagnoze Marfanov sindrom zadoščata razširitev aortnega bulbosa (z-vrednost  $\geq 2$ ) in ektopija leče ali zadostno število točk po Gentskih merilih (*angl.* Ghent criteria) (6).

## MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE IN NAVODILA BOLNIKOM

*Bolniki z aortno anevrizmo imajo večje tveganje srčno-žilnih dogodkov, zato so smiselni splošni srčno-žilni preventivni ukrepi (stopnja priporočila IIa C) (2).*

Nujno je svetovanje v smeri prenehanja kajenja in po potrebi napotitev na program odvajanja od kajenja. Indicirano je zdravljenje hiperlipidemije po obstoječih smernicah (12). Zdravilo prve izbire so statini, pri nedoseganju tarčnih vrednosti tudi uvedba ezetimiba in nato morda še zaviralca PCSK9. Ciljno vrednost holesterola LDL določimo na podlagi predhodne ocene srčno-žilnega tveganja. Pri bolnikih z zelo velikim tveganjem (bolniki z dokumentirano aterosklerotično srčno-žilno boleznijo) je cilj znižanje holesterola LDL za  $\geq 50\%$  od izhodiščne vrednosti in vrednost holesterola LDL  $< 1,4$  mmol/l, pri bolnikih z velikim tveganjem vrednost holesterola LDL  $< 1,8$  mmol/l in pri bolnikih z zmernim tveganjem vrednost LDL holesterola  $< 2,6$  mmol/l (12). Izsledki manjših opazovalnih raziskav kažejo, da lahko statini preko pleiotropnega delovanja upočasnijo rast anevrizem in zmanjšajo zaplete (13,14).

Nujno je tudi zdravljenje arterijske hipertenzije. Evropske smernice pri bolnikih, mlajših od 65 let, priporočajo vrednost sistoličnega krvnega tlaka 120–129 mmHg, pri starejših od 65 let pa 130–139 mmHg, pri čemer je ciljna vrednost diastoličnega tlaka 70–79 mmHg. Vsi bolniki z anevrizmo aorte naj bi imeli vrednost krvnega tlaka  $\leq 130/80$  mmHg. Priporočamo uporabo blokatorja beta in zaviralca ACE ali sartana. Za upočasnitev povečevanja anevrizme preko zmanjšanja hemodinamskega stresa na aortno steno pri bolnikih z Marfanovim sindromom svetujejo zdravljenje z blokatorji beta in losartanom (2,3,15). Ker ustreznih raziskav primanjkuje, lahko omenjene ukrepe uporabimo tudi pri mlajših bolnikih z drugimi dednimi aortopatijami. Upoštevati moramo, da si izsledki raziskav glede neposrednega vpliva blokatorjev beta, zaviralcev ACE in sartanov na anevrizmatsko bolezen prsne aorte nasprotujejo in da resnična učinkovitost tega zdravljenja ostaja dvomljiva (5,14). Vsekakor pa imajo naštetá zdravila svoje mesto v sklopu zdravljenja arterijske hipertenzije.

Bolnikom moramo podati tudi navodila glede vsakodnevnih aktivnosti. Priporočamo zmerno aerobno telesno vadbo, odsvetujemo pa kontaktne športe in športe z nenadnimi upočasnitvami, da se izognemo hitremu povišanju krvnega tlaka. Zato odsvetujemo tudi dvigovanje težkih bremen in napenjanje (6). Bolniki naj se izogibajo vsem težjim telesnim naporom in tudi čustvenim stresnim dogodkom (9).

## INVAZIVNO ZDRAVLJENJE

Za poseg se odločimo glede na premer anevrizme in intervalno povečanje premera anevrizme, pri čemer moramo ponavljajoče se meritve opraviti z enako slikovno preiskavo in na enaki ravni aorte, načeloma pa naj bi jih potrdili še z drugo preiskavo. K odločitvi za poseg prispevajo tudi morebitne znane dedne vezivnotkivne bolezni, druge pridružene bolezni, že predvidena operacija na aortni zaklopi in prisotnost dejavnikov tveganja za zaplete. Tveganje disekcije in rupture strmo narašča, ko premer ascendentne aorte preseže 60 mm, premer descendentne aorte pa 70 mm. Pretehtati moramo, ali so tveganja zapletov večja od tveganj elektivnega kirurškega oz. znotrajžilnega posega (2,9).

Konzervativni pristop je na mestu v primeru pomembnih pridruženih bolezni s kratko pričakovano življenjsko dobo ali zmanjšano kakovostjo življenja. Poseg je indiciran v primeru simptomov (3), pri brezsimptomnih bolnikih pa se zanj odločamo glede na priporočila (2).

**PRIPOROČILA ZA POSEG NA ANEVRIZMI ASCENDENTNE AORTE**

- Pri bolnikih z Marfanovim sindromom je kirurško zdravljenje indicirano ob razširitvi ascendentne aorte  $\geq 50$  mm (stopnja priporočila I C).
- Kirurško zdravljenje je smiselno ob sledeči razširitvi ascendentne aorte (stopnja priporočila IIa C):
  - $\geq 45$  mm pri bolnikih z Marfanovim sindromom z dejavniki tveganja: družinska anamneza aortne disekcije, povečanje premera  $> 3$  mm na leto, huda aortna ali mitralna regurgitacija, načrtovanje nosečnosti;
  - $\geq 50$  mm pri bolnikih z dvolistno aortno zaklopko z dejavniki tveganja: koarktacija aorte, arterijska hipertenzija, družinska anamneza disekcije, povečanje premera  $> 3$  mm na leto;
  - ob premeru anevrizme  $\geq 55$  mm pri ostalih bolnikih.
- Nižje meje upoštevamo pri bolnikih nižje rasti (glede na površino telesa), pri hitrem večanju anevrizme, aortni regurgitaciji in načrtovani nosečnosti ter na bolnikovo željo (stopnja priporočila IIb C).

Pri bolnikih s Turnerjevim sindromom kot mejo za poseg upoštevamo indeksiran aortni premer  $27,5 \text{ mm/m}^2$  telesne površine. Pri bolnikih z Loeys-Dietzovim sindromom in žilno obliko Ehlers-Danlosovega sindroma se lahko za poseg odločimo pri manjših premerih aorte, a je zaradi odsotnosti ustreznih raziskav potrebna individualna presoja. Evropske smernice ne priporočajo drugačnih mej za ukrepanje kot za Marfanov sindrom (2). Ameriške smernice pri bolnikih z Loeys-Dietzovim sindromom svetujejo poseg pri transezofagealno ultrazvočno ocenjenem aortnem premeru  $\geq 42$  mm ali po CT/MR ocenjenem premeru 44–46 mm (1,3).

Pri bolnikih z indiciranim kirurškim posegom na aortni zaklopki se lahko odločimo za hkratno operacijo anevrizme prsne aorte že pri premeru  $> 45$  mm, pri čemer upoštevamo bolnikovo starost, njegovo telesno površino, etiologijo bolezni zaklopke in lahko tudi intraoperativno stanje ascendentne aorte (16).

Ameriške smernice in zadnje slovenske smernice se od navedenih evropskih razlikujejo v priporočilu o posegu glede na letno rast anevrizme. Tako je indikacija za poseg rast  $> 5$  mm na leto, pri Marfanovem sindromu pa  $> 2$  mm na leto (ob premeru bulbusa aorte 46–50 mm) (3,4).

**PRIPOROČILA ZA POSEG NA ANEVRIZMI AORTNEGA LOKA**

- Pri izolirani anevrizmi aortnega loka je kirurško zdravljenje smiselno ob premeru anevrizme  $\geq 55$  mm (stopnja priporočila IIa C).
- Poprava anevrizme aortnega loka pride v poštev pri bolnikih z indikacijo za kirurško zdravljenje priležne anevrizme ascendentne ali descendente aorte (stopnja priporočila IIa C).

Kirurško zdravljenje je potrebno tudi pri bolnikih s simptomi in znaki lokalne kompresije. Odločitev sprejmemo s presojo in tehtanjem perioperativnih tveganj, saj je kirurška poprava anevrizme aortnega loka povezana z večjima smrtnostjo in pojavnostjo možganske kapi kot operacija na ascendentni ali descendente aorti. Izjemoma lahko opravimo znotrajžilni poseg (*angl.* thoracic endovascular aortic repair, TEVAR) s postavitvijo pokrite žilne opornice (stent-grafta) (2).

**PRIPOROČILA ZA POSEG NA ANEVRIZMI DESCENDENTNE AORTE**

- V primeru ustrezne anatomije je smiselno znotrajžilno zdravljenje (TEVAR) in ne kirurško zdravljenje (stopnja priporočila IIa C).

- *TEVAR je smiselno opraviti pri premeru anevrizme descendente aorte  $\geq 55$  mm (stopnja priporočila IIa C).*
- *Če TEVAR tehnično ni možen, je ob premeru anevrizme descendente aorte  $\geq 60$  mm smiselno kirurško zdravljenje (stopnja priporočila IIa C).*
- *Pri bolnikih z Marfanovim sindromom in drugimi dednimi vezivnotkivnimi boleznimi (elastopatijami) ima v primeru indicirane intervencije kirurško zdravljenje prednost pred znotrajžilnim (stopnja priporočila IIa C) (2).*

Pri dednih vezivnotkivnih boleznih pride TEVAR v poštev le v urgentnih situacijah za premostitev do končnega kirurškega zdravljenja (17). Tudi na descendenti aorti se lahko pri bolnikih z Marfanovim sindromom za kirurški poseg odločimo že pri manjših premerih aorte. Pomembno je, da je pri vseh bolnikih odločitev glede zdravljenja multidisciplinarna. Pri tem upoštevamo bolnikovo starost in pričakovano življenjsko dobo ter pridružene bolezni in tehnične pogoje za vstavev stent-grafta. *Priporočeno je dovolj dolgo proksimalno in distalno področje sidranja (vsaj 2 cm) in uporaba stent-grafta, ki presega premer področij sidranja za vsaj 10–15 % referenčnega premera aorte (stopnja priporočila I C) (2).*

Izsledki nerandomiziranih raziskav in metaanaliz kažejo, da je zgodnja umrljivost nižja po TEVAR kot po odprti operaciji, srednjeročno pa v preživetju ni bilo razlik. Po TEVAR je bilo tudi manj primerov paraplegij, poslabšanja ledvičnega delovanja, potreb po transfuziji, ponovnih operacij zaradi krvavitve, srčnih zapletov in pljučnic (18).

## SLEDENJE

Sledenje premera anevrizme prsne aorte je v rednih intervalih potrebno od postavitve diagnoze naprej. Pri bolnikih z dvolistno aortno zaklopko ob ultrazvočni oceni premera ascendentne aorte nad 50 mm ali ob povečanju premera za več kot 3 mm na leto opravimo CTA ali MRA, sicer pa ob premeru anevrizme nad 45 mm zadošča vsakoletno ultrazvočno spremljanje (2).

Pri bolnikih z Marfanovim sindromom opravimo UZ srca in klinični pregled enkrat na leto. MRA opravimo na 5 let, če je aorta nad bulbusom normalno široka, v primeru razširitve pa vsako leto (19). V primeru Turnerjevega sindroma je sledenje odvisno od ocenjene kategorije tveganja. Pri nizkem tveganju na 3–5 let opravimo UZ srca, pri zmernem tveganju pa MRA prsne aorte. MRA pri visokem tveganju priporočajo na 1–2 leti (2). Pri bolnikih z Loeys-Dietzovim sindromom opravimo slikovno preiskavo celotne aorte ob odkritju anevrizme in nato ponovno čez 6 mesecev. MRA arterij od glave do medenice priporočamo enkrat na leto (3).

Aorto redno slikovno spremljamo tudi po opravljenem posegu, predvidoma s CTA. Evropske smernice tako po znotrajžilnem kot po kirurškem zdravljenju predvidevajo prvo CTA preiskavo čez en mesec, nato čez 6 mesecev, 12 mesecev in zatem enkrat na leto. V primeru stabilnega stanja lahko po dveh letih interval sledenja podaljšamo na 2 leti. Po kirurškem zdravljenju lahko po prvem letu, če je stanje stabilno, intervale spremljanja podaljšamo. Pri mlajših bolnikih je v izogib ponavljajočemu se sevanju smiselno sledenje z MRA. V našem prostoru periodičnost sledenja prilagodimo kliničnemu poteku in etiologiji anevrizmatske bolezni. Zagotoviti moramo ustrezno spremljanje tudi pri bolnikih po kirurških posegih in ne le po TEVAR.

V podobnih intervalih poleg slikovnega diagnosticiranja bolnike spremljamo tudi klinično. Vsakokrat opravimo klinični pregled in ocenimo ustreznost zdravljenja z zdravili glede na zastavljene cilje (2).

## ZAKLJUČEK

Anevrizma prsne aorte največkrat ne povzroča simptomov in jo zato odkrijemo naključno, lahko pa se prvič izrazi ob pojavu zapletov. Za poseg se pri brezsimptomnih bolnikih odločimo na podlagi presoje tveganja disekcije ali rupture anevrizme (ki narašča ob povečevanju premera in pridruženih določenih dejavnikov) in na drugi strani tveganja periproceduralnih zapletov. Od postavitve diagnoze ter po znotrajžilnem in kirurškem zdravljenju je potrebno redno periodično klinično in slikovno sledenje.

## LITERATURA

1. Aronow WS. Treatment of thoracic aortic aneurysm. *Ann Transl Med* 2018;6:66.
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873–926.
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e27–e129.
4. Štalc M, Blinc A, Kozak M, Kuhelj D, Ključevšek T, Štajer D, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje bolezni prsne aorte. *Zdrav Vestn* 2016;85:590–601.
5. Saeyeldin AA, Velasquez CA, Mahmood SUB, Brownstein AJ, Zafar MA, Ziganshin BA, et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the "silent killer" secrets. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67:1–11.
6. Clift PF, Cervi E. A review of thoracic aortic aneurysm disease. *Echo Res Pract* 2020;7:R1–R10.
7. Bhandari R, Aatre RD, Kanthi Y. Diagnostic approach and management of genetic aortopathies. *Vasc Med* 2020;25:63–77.
8. Achneck H, Modi B, Shaw C, Rizzo J, Albornoz G, Fusco D, et al. Ascending thoracic aneurysms are associated with decreased systemic atherosclerosis. *Chest* 2005;128:1580–6.
9. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:841–57.
10. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:565–71.
11. Ostberg NP, Zafar MA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. The Genetics of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissection: A Clinical Perspective. *Biomolecules* 2020;10:1–21.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
13. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, Elefteriades JA. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2013;112:1240–5.
14. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms: are we there yet? *Circulation* 2011;124:1469–76.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
16. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91.
17. Waterman AL, Feezor RJ, Lee WA, Hess PJ, Beaver TM, Martin TD, et al. Endovascular treatment of acute and chronic aortic pathology in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg* 2012;55:1234–40; discussion 40–1.
18. Cheng D, Martin J, Shennib H, Dunning J, Muneretto C, Schueler S, et al. Endovascular aortic repair versus open surgical repair for descending thoracic aortic disease a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:986–1001.
19. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–57.





**12/**

**TOKSIKOLOGIJA**



# NEVARNE SNOVI V DIMU IN PEPELU PRI SEŽIGANJU ODPADKOV

HAZARDOUS SUBSTANCES IN SMOKE AND  
ASH IN WASTE INCINERATION

MIRAN BRVAR

## IZVLEČEK

Pri sežiganju in sosežiganju nevarnih in nenevarnih odpadkov, vključno s plastiko, tekstilom, gumami in blatom čistilnih naprav, se v ozračje sproščajo trdi delci  $PM_{10}$  in  $PM_{2,5}$ , ultrafini delci, dušikovi oksidi, žveplov dioksid, klorovodikova in fluorovodikova kislina, benzen, dioksini in furani, policiklični aromatski ogljikovodiki in težke kovine. Sežigalnice odpadkov povzročajo rakave bolezni, predvsem pljučnega raka, in reproduktivne težave ter povečano pojavnost srčno-žilnih in pljučnih bolezni. Pri vrednotenju vpliva toksičnih snovi v izpustih sežigalnic in sosežigalnic na zdravje ljudi se moramo zavedati, da se toksične snovi kopičijo ter da so njihovi učinki lahko sinergistični in se seštevajo oziroma celo pomnožujejo, tako da mejne vrednosti ne zagotavljajo zdravega okolja za lokalno prebivalstvo. Pri načrtovanju novih sežigalnic ali sosežigalnic odpadkov in oceni njihovih vplivov na zdravje lokalnega prebivalstva moramo upoštevati tudi posebnosti lokalnega prebivalstva, npr. povečano obolevnost zaradi drugih onesnaževalcev v okolju, vpliv že prisotnih lokalnih onesnaževalcev, npr. drugih industrijskih obratov, in geografske značilnosti lokacij, npr. neprimernost slabo prevetrenih dolin.

Ključne besede: sežigalnice, odpadki, rakave bolezni.

---

## ABSTRACT

*Incineration and co-incineration of hazardous and non-hazardous waste, including plastics, textiles, tires and sewage sludge, releases  $PM_{10}$  and  $PM_{2,5}$  particulate matter, ultrafine particulate matter, nitrogen oxides, sulphur dioxide, hydrochloric and hydrofluoric acid, benzene, dioxin and furans, polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals. Waste incinerators cause cancers, especially lung cancer, and reproductive problems, as well as an increased incidence of cardiovascular and lung diseases. In planning new waste incineration or co-incineration plants and assessing their impact on the health of the local population, we must consider the specifics of the local population, e.g. increased morbidity due to other pollutants in the environment, the impact of already present local pollutants, e.g. other industrial plants, and the geographical characteristics of the sites, e.g. inadequacy of poorly ventilated valleys.*

*Keywords: incinerators, waste, cancers.*

## UVOD

Strategije odstranjevanja odpadkov vključujejo recikliranje, odlaganje in sežiganje (1). Sežiganje odpadkov je izbira za zmanjševanje velikosti odlagališč odpadkov in postaja vse bolj priljubljeno zaradi pomanjkanja prostora na odlagališčih in hkratne proizvodnje (električne, toplotne) energije ob sežiganju odpadkov. Po drugi strani pa se ob sežiganju odpadkov sproščajo v zrak nevarne snovi, ki škodujejo okolju ter zdravju ljudi in živali, hkrati pa se nevarne snovi sproščajo tudi v zemljo in vodo v okolici odlagališč pepela (2,3).

Tudi novejša sežigalnica odpadkov, sicer manj kot starejše, sproščajo v okolje nevarne snovi in zato povzročajo zaskrbljenost okoliškega prebivalstva (2). V raziskavah so namreč potrdili poslabšanje zdravstvenega stanja prebivalcev, ki živijo v bližini sežigalnic odpadkov, predvsem povezavo med sežiganjem odpadkov ter pojavljanjem rakavih bolezni in motenj plodnosti (1). Na žalost je natančna ocena učinkov sežigalnic odpadkov na zdravje zaradi številnih motečih dejavnikov, kot so onesnaženje zraka iz drugih industrijskih objektov, izpušni plini v prometu, uporaba kemikalij v tovarnah, kmetijstvu in gospodinjstvih, dolga latentna doba za nastanek rakavih bolezni, pozni učinki na razmnoževanje, mobilnost prebivalstva in številni drugi dejavniki, zelo zahtevna (1).

Povedni so rezultati francoske raziskave okoljske nepravilnosti, objavljeni leta 2014, da se verjetnost postavitve sežigalnice v mestu poveča s povečanjem deleža priseljencev v mestu (4). V ZDA so ugotovili, da je odlagališč pepela več na področjih, kjer živijo prebivalci z nizkimi prihodki.

## SEŽIGANJE ODPADKOV

Zakonodaja ločuje odpadke na nevarne in nenevarne. Ne glede na delitev se pri sežiganju nevarnih in nenevarnih odpadkov sproščajo nevarne snovi. Nastajanje nevarnih snovi pri sežiganju in njihovo sproščanje v okolje sta odvisni od številnih dejavnikov, kot so vrsta oziroma kemijska sestava odpadkov, način sežiganja in na koncu tudi učinkovitost čistilnih naprav sežigalnic.

Pri sežiganju odpadkov v sežigalnicah moramo poleg onesnaženja ozračja upoštevati tudi onesnaženje vode in zemlje (2). Nevarne snovi v dimu se namreč postopno usedejo na zemljo, npr. na vrtnine in ostalo hrano, in jo onesnažijo, zato lahko pride do pomembnega vnosa nevarnih snovi v telo tudi s hrano (1). Hkrati pa lahko pride do onesnaženja zemlje in vode tudi na odlagališčih pepela, saj nevarne snovi iz pepela preidejo v bližnje površinske in podzemne vode (2). Pri tem moramo upoštevati, da so koncentracije nevarnih snovi v pepelu lahko do nekajkrat višje kot v sežgani snovi, npr. premogu (2). Veliko nevarnih snovi, npr. težkih kovin, vsebuje tudi fin elektrofилtrski pepel, ki nastane ob sežiganju komunalnih odpadkov, zato elektrofилtrski pepel po sežigu komunalnih odpadkov uvrščamo med nevarne odpadke (5).

## ODPADKI IZ GOSPODINJSTEV

Komunalni odpadki imajo lahko različno kalorično vrednost in vlažnost, npr. ostanki hrane znižujejo kalorično vrednost odpadkov in zvišujejo vlažnost odpadkov, ostanki plastike in papirja pa kalorično vrednost odpadkov zvišujejo (3). V sežigalnicah pogosto sežigajo »lahko frakcijo« mešanih komunalnih odpadkov, ki jo sestavljajo predvsem odpadki iz plastike, tekstila in papirja. Lahka frakcija ima veliko kurilno vrednost in jo uvrščamo med nenevarne odpadke, a se moramo zavedati, da lahko nastajajo nevarne snovi tudi ob gorenju

lahke frakcije komunalnih odpadkov, npr. ob gorenju plastike se sproščajo dioksini in furani, poliklorirani bifenili, živo srebro in halogeni elementi, kot sta fluor in klor. Dioksini in furani lahko nastajajo tudi pri sežiganju plastike, ki ne vsebuje klora (polietilen in polistiren), saj se v odpadkih in gorivu sosežigalnic nahajajo anorganski klor (npr. NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>) ter številne kovine (npr. baker), ki pospešujejo tvorjenje dioksinov in furanov (6,7). Ob sežiganju blata iz čistilnih naprav se v ozračje sproščajo policiklični aromatski ogljikovodiki in težke kovine (kadmij in svinec) (8). To so potrdili z meritvami, ki so pokazale povečane koncentracije v zraku in v zemlji v okolici sežigalnic (8). Veliko kurilno vrednost imajo tudi »odpadna olja«, ki jih prav tako uvrščamo med nenevarne odpadke, če razen omejene vsebnosti polikloriranih bifenilov in polikloriranih terfenilov ne vsebujejo nevarnih snovi.

Pri sosežiganju odpadkov moramo pri izpustih v okolje upoštevati tudi nevarne snovi iz goriva, npr. težke kovine v premogu (3).

## BOLEZNI, POVEZANE Z ONESNAŽENJEM ZARADI SEŽIGANJA ODPADKOV

V številnih raziskavah so pokazali povezanost delovanja sežigalnic odpadkov z rakavimi boleznimi lokalnega prebivalstva, kot so ne-Hodgkinov limfom, sarkom, rak črevesa in pljučni rak. Za nekatere vrste rakavih bolezni, kot so rak želodca, žolčnika in poprsnice, raziskave niso pokazale nedvoumnih zaključkov (1). Po drugi strani pa obstajajo tudi raziskave, v katerih niso našli povezanosti med prebivanjem v bližini sežigalnic in pogostostjo rakavih bolezni (1).

Sežigalnice odpadkov so v raziskavah povezali tudi z reproduktivnimi težavami oz. težavami pri razmnoževanju, kot so prezgodnji porod in prirojene anomalije (1).

V nekaterih raziskavah so pokazali tudi povezavo med sežigalnicami odpadkov ter pojavnostjo srčno-žilnih in pljučnih bolezni (1).

## NEVARNE SNOVI V IZPUSTIH SEŽIGALNIC ODPADKOV, POVEZANIH S POSLABŠANJEM ZDRAVSTVENEGA STANJA LJUDI

Pri sežiganju in sosežiganju odpadkov se v ozračje sproščajo trdi delci (PM) in ultrafini delci (UFP), dušikovi oksidi (NO<sub>x</sub>), žveplov dioksid (SO<sub>2</sub>), ogljikov monoksid (CO), dioksini in furani, policiklični aromatski ogljikovodiki, težke kovine in radioaktivni izotopi (1,2). Podobne nevarne snovi se sproščajo tudi pri sežiganju premoga v termoelektrarnah (2).

### Prašni delci PM<sub>2,5</sub> in PM<sub>10</sub>

Delci so lahko tekoče ali trdne snovi, ki imajo različno kemijsko sestavo. Sestavljeni so predvsem iz ogljika, na katerega se lahko vežejo različne težke kovine (npr. živo srebro, svinec, arzen, kadmij itn.) in organske spojine (npr. policiklični aromatski ogljikovodiki) (2).

Delci s premerom, manjšim od 10 µm (PM<sub>10</sub>) in 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>), lahko uidejo čistilnim napravam sežigalnic in ob vdihovanju prodrejo globoko v dihala ter se naložijo v pljuča, hkrati pa tudi najmanjši delci lahko prodrejo v kri in se razširijo po drugih organih (2). Delci PM v tkivih povzročajo vnetje in oksidacijski stres, delujejo citotoksično in povzročajo celično smrt (2). Delci PM so tudi rakotvorni in so razvrščeni v 1. skupino rakotvornosti po klasifikaciji Mednarodne agencije za raziskovanje raka (IARC). Delci PM<sub>2,5</sub> povzročajo še aterosklerozo in vplivajo na hormonski sistem ljudi in živali (9).

Ob akutni izpostavljenosti visoki koncentraciji delcev PM lahko povzročijo draženje oči, nosu, grla in dihal (2).

Sproščanje delcev PM v ozračje pomembno vpliva na zdravje ljudi, saj je izpostavljenost delcem PM povezana z večjima obolevnostjo in umrljivostjo zaradi bolezni dihal, srca in ožilja, možganskožilnimi boleznimi in pljučnim rakom ter verjetno tudi drugimi vrstami raka, npr. rakom jeter (2, 10). Povišanje koncentracije delcev  $PM_{2,5}$  za  $10 \mu\text{m}/\text{m}^3$  v zraku povzroči do 18-odstotno povečanje smrtnosti zaradi srčno-žilnih bolezni (2) in za 19 % večjo pojavnost pljučnega raka (10). Izpostavljenost delcem PM povezujejo tudi z boleznimi živčevja, kot sta Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen, in presnovnimi boleznimi, npr. sladkorno boleznijo. Delci  $PM_{2,5}$  pri živalih poslabšajo kakovost semenčic in povzročijo epigenetske spremembe, ki se lahko pokažejo šele pri potomcih (9).

V veliki evropski raziskavi o dolgotrajnem vplivu onesnaženega zraka na umrljivost Evropejcev so že leta 2014 potrdili, da se umrljivost zaradi izpostavljenosti delcem  $PM_{2,5}$  pomembno poveča, tudi če dihamo zrak s koncentracijo delcev  $PM_{2,5}$ , ki je nižja od letne mejne ravni v EU ( $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (11).

V **Tabeli 1** prikazujemo povprečne letne ravni delcev  $PM_{2,5}$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) na izbranih merilnih mestih v Sloveniji, ki niso presegale letne mejne ravni delcev  $PM_{2,5}$  v EU (12). Glede na smernice Svetovne zdravstvene organizacije ( $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) je bila povprečna letna raven delcev  $PM_{2,5}$  v Sloveniji presežena na vseh merilnih mestih. Zaskrbljujoče je tudi dejstvo, da se izpusti delcev  $PM_{2,5}$  v Sloveniji povečujejo in da so se v obdobju 2000–2017 povečali za 6 % (12).

**Tabela 1. Povprečna letna raven delcev  $PM_{2,5}$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) na izbranih merilnih mestih v Sloveniji po letih**  
(Vir: Poročilo kakovost zraka 2018, ARSO) (12).

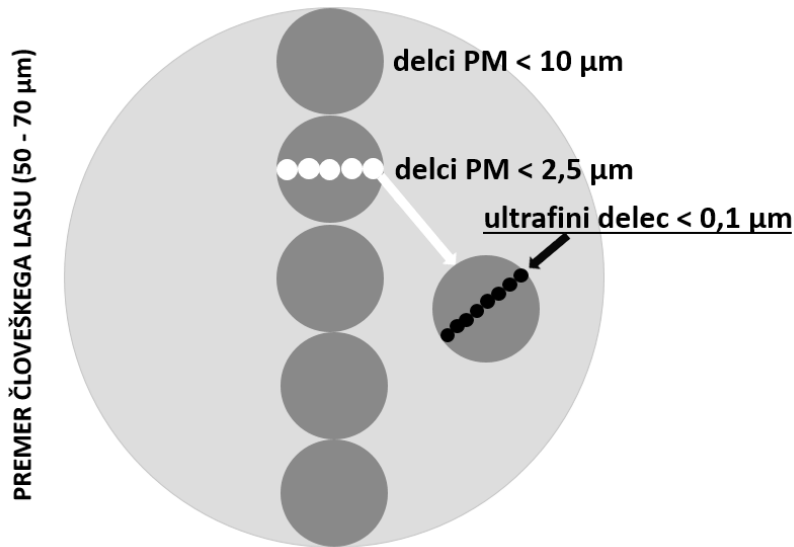
|                | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Maribor        | /    | /    | 22   | 24   | 26   | 21   | 22   | 19   | 21   | 21   | 20   | /    |
| MB Vrbanški    | /    | /    | 20   | 22   | 23   | 18   | 20   | 17   | 19   | 19   | 18   | 17   |
| LJ Biotehniška | /    | /    | 18   | 22   | 25   | 21   | 20   | 18   | 23   | 23   | 20   | /    |
| LJ Bežigrad    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | 19   |
| Nova Gorica    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | /    | 14   |
| Iskrba         | 10   | 11   | 12   | 12   | 14   | 13   | 11   | 9    | 10   | 9    | 10   | 11   |

### Ultrafini delci (UFD)

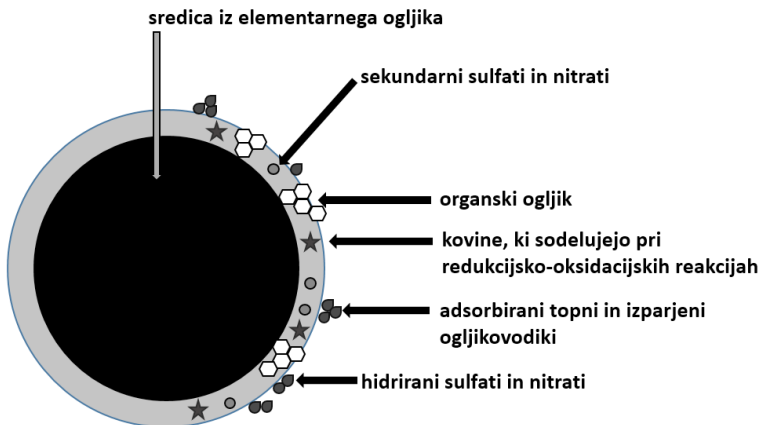
V zadnjih letih obstaja vse več dokazov, da so za zdravstvene težave ob vdihovanju delcev  $PM_{10}$  in  $PM_{2,5}$  zelo pomembni ultrafini delci (UFD), ki so veliki manj kot  $0,1 \mu\text{m}$  oziroma  $100 \text{ nm}$  ter jih zato uvrščamo med nanodelce (**Slika 1**). Med nanodelce v zraku uvrščamo tudi črni ogljik.

Ultrafini delci se po fizikalnih in aerodinamičnih lastnostih pomembno razlikujejo od ostalih delcev PM, manjših od  $2,5 \mu\text{m}$  (14). Njihova povečana toksičnost je posledica njihove majhnosti, saj jih telo po vdihu težje odstrani, poleg tega pa lažje prodirajo skozi celične membrane kot večji delci PM. Ultrafini delci imajo v primerjavi z večjimi delci PM glede na velikost večjo površino, kar jim omogoča večjo biološko učinkovitost oziroma toksičnost.

Ultrafine delce delimo na delce z ogljikom in delce s kovinami, nadalje pa jih lahko razdelimo tudi glede na njihove magnetne lastnosti. Na veliki površini ultrafinih delcev se lahko nahajajo različne toksične kovine in ogljikovodiki (**Slika 2**) (14,15). Ultrafini delci, ki nastajajo ob sežiganju odpadkov, so heterogeni oziroma se razlikujejo po velikosti ter kemijskih in fizikalnih lastnostih ter pogosto tvorijo aglomerate.



**Slika 1.** Primerjava velikosti delcev  $PM_{10}$ ,  $PM_{2,5}$  in ultrafinih delcev z debelino lasu (13).



**Slika 2.** Ultrafini delec (prirejeno po (15)).

Zelo pomembno je, da ultrafini delci predstavljajo pomembno število delcev v zunanjem zraku, ne pa tudi njihove skupne mase, kar je lahko pomembna pomanjkljivost mejnih vrednosti, ki so še vedno predpisane v enotah za masno koncentracijo ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (15). Ob zmanjševanju velikosti delcev se njihovo število v določeni prostornini zraka ob enaki masni koncentraciji (npr.  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) dramatično poveča, še bolj pomembno pa je, da se hkrati močno poveča tudi njihova skupna površina. Na primer, v mililitru zraka z masno koncentracijo delcev  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  je lahko le 1,2 delca PM s premerom  $2 \mu\text{m}$  in kar 2,4 milijona ultrafinih delcev s premerom  $0,02 \mu\text{m}$  oz.  $20 \text{ nm}$ . Ob tem je še veliko bolj pomembno, da znaša pri koncentraciji delcev  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  v zraku skupna površina delcev PM s premerom  $2 \mu\text{m}$  v mililitru zraka le  $24 \mu\text{m}^2$ , medtem ko je skupna površina ultrafinih delcev s premerom  $0,02 \mu\text{m}$  kar  $3016 \mu\text{m}^2$  (16), kar je občutno večja

površina za vezavo toksičnih snovi, npr. težkih kovin in policikličnih aromatskih ogljikovodikov. Dejstvo je namreč, da se te snovi nahajajo predvsem na površini delcev (Slika 2).

Po vdihovanju onesnaženega zraka z ultrafinimi delci ti zaradi majhnosti brez težav preidejo v pljučne mešičke. V pljučnih mešičkih se nabirajo v alveolnih makrofagih in epitelnih celicah in pljučnem intersticiju, hkrati pa preidejo tudi preko endotelne membrane v sistemski in limfni krvni obtok ter nato v druga tkiva, npr. možgane. Toksični učinki ultrafinih delcev še niso popolnoma raziskani, znano pa je, da v celicah povzročijo oksidacijski stres in porast kalcija ter sproščanje mediatorjev vnetja (15). V pljučih ultrafini delci povzročijo lokalno vnetje, širjenje vnetnih mediatorjev po celem telesu ter intersticijsko fibrozo pljuč (17). Ultrafini delci so tudi mutageni in rakotvorni (17). Manjši kot so delci, večji mutageni potencial imajo (17).

Izpostavljenost ultrafinim delcem je povezana z nastankom pljučnega raka in srčno-žilnimi boleznimi, npr. s povišanim krvnim tlakom (14), miokardnim infarktom in srčnim popuščanjem (17), a so epidemiološke raziskave vpliva ultrafinih delcev na zdravstveno stanje ljudi še pomanjkljive, saj ultrafinih delcev v zraku še ne merimo tako, kot merimo delce  $PM_{10}$  in  $PM_{2,5}$ . Poleg tega število ultrafinih delcev v prostoru in času zelo niha, veliko bolj kot velja za delce  $PM_{2,5}$ , saj na število ultrafinih delcev v zraku zelo močno vplivajo bližina prometa in izvori delcev v zaprtih bivalnih prostorih, npr. kuhanje (14).

Ultrafini delci nastajajo pri sežiganju odpadkov, vključno s sežiganjem nenevarnih odpadkov, vendar elektrofiltri in mehanski filtri sežigalnic iz dima učinkovito odstranijo delce s premerom, manjšim od 5  $\mu m$ , vključno z ultrafinimi delci (18). Izpust ultrafinih delcev iz sežigalnic je tako dokaj majhen v primerjavi z izpusti ultrafinih delcev v prometu (18).

Ob vsem tem je zanimivo, da imamo še vedno predpisane le mejne vrednosti masne koncentracije za večje delce v zraku, kot so  $PM_{10}$  in  $PM_{2,5}$ , nimamo pa še določenih mejnih vrednosti za ultrafine delce, ki so še bolj nevarni za zdravje prebivalcev. Poleg tega so mejne vrednosti za prašne delce emisij sežigalnic podane s celotno težo delcev v določeni prostornini, npr. 10  $\mu g/m^3$ , kar zelo malo pove o prisotnosti zelo nevarnih ultrafinih delcev. Večino teže delcev namreč predstavljajo večji prašni delci PM, ki se ob vdihu ujamejo v grlu in večjih dihalnih poteh (18), medtem ko ultrafini delci prodrejo v pljučne mešičke.

### **Žveplov dioksid ( $SO_2$ )**

Žveplov dioksid ( $SO_2$ ) v zraku povzroča akutna poslabšanja pljučnih bolezni, ker povzroča vnetje in draži dihalna. Raven  $SO_2$  v zraku tako sovпада s pogostejšim bolnišničnim zdravljenjem poslabšanja astme, zlasti pri otrocih in starejših od 65 let (2), saj povzroča zoženje dihalnih poti in poveča odzivnost na vdihnjene alergene (19). Vdihovanje žveplovega dioksida v onesnaženem zraku poveča tudi tveganje za srčno popuščanje in motnje srčnega ritma (20), saj  $SO_2$  zelo verjetno zavre delovanje mitohondrijev v srčni mišici (21).

Znano je, da celo relativno nizke koncentracije  $SO_2$  (dnevno povprečje pod 10 ppb) povečajo tveganje srčno-žilne in pljučne umrljivosti (2).

### **Dušikovi oksidi ( $NO_x$ )**

Dušikovi oksidi ( $NO_x$ ) so vsota dušikovega oksida (NO) in dušikovega dioksida ( $NO_2$ ) (22).  $NO_2$  nastaja v ozračju z oksidacijo NO, ki se sprošča v zrak pri gorenju (22). Izpostavljenost  $NO_2$  lahko povzroči vnetje dihalnih poti in poslabšanje simptomov pri ljudeh z astmo. Pri bolnikih z astmo  $NO_2$  poveča preobčutljivost bronhijev, vnetje dihalnih poti in občutljivost na vdihnjene alergene (19).



Dolgotrajna izpostavljenost  $\text{NO}_2$  v zraku poveča tudi umrljivost zaradi srčno-žilnih in pljučnih bolezni, neodvisno od prisotnosti delcev  $\text{PM}_{2,5}$  v zraku, ki tudi povzročajo srčno-žilne in pljučne bolezni (20,23). Povišanje letne koncentracije  $\text{NO}_2$  za  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  neodvisno poveča umrljivost za srčno-žilnimi boleznimi za 13 % in pljučnimi boleznimi za 3 % (23).

Epidemiološke raziskave ne potrjujejo kancerogenosti  $\text{NO}_x$ , kar pomeni, da  $\text{NO}_x$  sami ne povzročajo pljučnega raka, ampak naj bi bili le označevalci drugih kancerogenih onesnaževal v zraku, npr. pri gorenju fosilnih goriv pri visokih temperaturah (22).

### Klorovodikova (HCl) in fluorovodikova kislina (HF)

Klor in fluor sta lahko prisotna v komunalnih odpadkih v pomembnih količinah. Glavni vir klora je plastika, npr. polivinilklorid (PVC). Fluor se v sežigalnicah prav tako sprošča iz plastike, npr. iz politetrafluoretilena (teflon), fluoriranega tekstila in drugih anorganskih fluoridov.

Pri sežiganju odpadkov se klor in fluor večinoma pretvorita v klorovodikovo in fluorovodikovo kislino, ti pa lahko reagirata s kovinami.

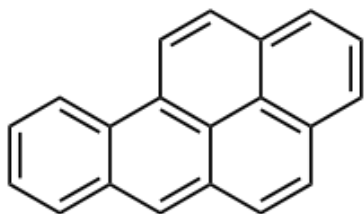
### Celokupni organski ogljik

Celokupni organski ogljik (*angl.* total organic carbon, TOC) vključuje vse spojine ogljika oziroma organske snovi. TOC tako vključuje policiklične aromatske ogljikovodike, benzen, dioksine, furane in druge organske spojine. TOC uvrščamo med snovi, za katere so za sežigalnice določene mejne vrednosti emisij snovi v zrak.

### Policiklični aromatski ogljikovodiki

Policiklični aromatski ogljikovodiki (*angl.* polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH) sodijo med najbolj razširjene organske onesnaževalce, od katerih so številni kancerogeni, mutageni in teratogeni. PAH so organske spojine, sestavljene iz dveh ali več benzenskih obročev. Najpomembnejši predstavniki PAH v onesnaženem zraku so benzo(a)piren (**Slika 3**), benzo(a)antracen, benzo(b)fluoranten, indeno(1,2,3-cd)piren, dibenz(a,h)antracen itn.

Škodljivi učinek mešanice PAH ocenjujemo preko koncentracije benzo(a)pirena kot indikatorja izpostavljenosti PAH, ki nastaja pri nepopolnem izgorevanju organskih snovi pri temperaturi med  $300^\circ\text{C}$  in  $600^\circ\text{C}$ . Za benzo(a)piren je predpisana tudi mejna vrednost v zraku.



**Slika 3.** Benzo(a)piren.

PAH se v zunanjem zraku nahajajo v plinastem ali trdnem agregatnem stanju, pri čemer so slednji adsorbirani na delce PM ali ultrafine delce, ki jih vdihujemo. PAH so lipofilni ter se nalagajo v zemeljskem in vodnem biosistemu, kjer jih najdemo v prsti in sedimentih, zato smo jim posredno izpostavljeni tudi z uživanjem živil rastlinskega in živalskega izvora. Živila so lahko onesnažena tudi s PAH iz zraku, npr. ob požarih ali prek onesnažene vode.

PAH na delcih PM ali ultrafinih delcih v zraku ob vdihavanju prehajajo v pljuča in krvni obtok ter se hitro razporedijo v skoraj vse organe in lahko preidejo tudi skozi posteljico. V telesu

se PAH presnovijo v rakotvorne presnovke. PAH in njihovi presnovki delujejo kancerogeno (povzročajo raka), genotoksično (poškodujejo kromosome), teratogeno (povzročajo razvojne nepravilnosti zarodkov) in imunotoksično (imajo negativen vpliv na imunski sistem) ter so hormonski motilci (motijo razmnoževanje in razvoj).

Benzo(a)piren sodi med kancerogene snovi 1. skupine po klasifikaciji Mednarodne agencije za raziskave raka.

### Benzen

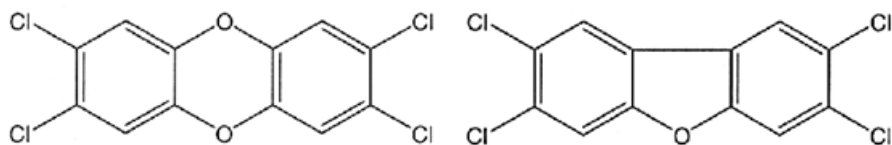
Benzen je hlapna organska spojina (*angl.* volatile organic compound, VOC) ga uvrščamo med najpomembnejše nevarne snovi v zraku. Benzen se sprošča pri sežiganju odpadkov, npr. plastike (polivinilklorid, PVC).

V številnih raziskavah so pokazali, da ni varne ravni izpostavljenosti benzenu, saj vse koncentracije benzena prispevajo k tveganju rakavih bolezni, predvsem levkemije. Mehanizem delovanja benzena še ni popolnoma pojasnjen, menijo pa, da naj bi pomembno vlogo imeli toksični presnovki benzena, poleg tega pa benzen verjetno povzroča tudi epigenetske spremembe, kot so metilacija DNK in modifikacije histonov, s čimer se poveča tveganje nastanka bolezni (24,25).

Benzen je tudi dejavnik tveganja za razvoj hiperlipidemije, pospešene ateroskleroze, arterijske hipertenzije in presnovnega sindroma (26,27).

### Dioksini in furani

Ob sežiganju komunalnih odpadkov v sežigalnicah se tvorijo nevarne halogenirane organske spojine, kot so dioksini (poliklorirani dibenzodioksini) in furani (poliklorirani dibenzofurani) (Slika 4), ki se lahko sproščajo v okolje z dimnimi plini in se kopičijo v finem elektrofiltrskem pepelu.



**Slika 4.** Dioksin (levo) in furan (desno).

Nastajanje dioksinov in furanov pri sežiganju odpadkov je zapleteno ter odvisno predvsem od prisotnosti klora v odpadkih in od temperature sežiganja. Nastajanje dioksinov se pojavi pri temperaturi nad 450 °C in se pomembno zmanjša pri temperaturah nad 850 °C, saj pri tej temperaturi dioksini pričnejo razpadati. Ob ohlajanju dimnih plinov se dioksini in furani ponovno tvorijo v reakcijah kisika, ogljika in klora ter ustreznih predhodnih snovi, kot so klorofenoli in klorobenzeni. Dioksini in furani lahko tako nastajajo tudi pri sežiganju odpadkov, ki ne vsebujejo klora (npr. plastični izdelki iz polietilena in polistirena), saj se v odpadkih in gorivu običajno nahaja dovolj anorganskega klora (npr. NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>) (6, 7), kar omogoči tvorjenje spojin, ki vsebujejo klor (6). Nastajanje dioksinov in furanov pospešujejo kovine, npr. baker, nikelj, železo in aluminij, ki se nahajajo v odpadkih in delujejo kot katalizatorji oziroma pospeševalci reakcij ponovnega nastajanja dioksinov in furanov ob ohlajanju dimnih plinov.

Dolgotrajnejša izpostavljenost dioksinom in furanom je povezana z motnjami imunskega, endokrinega in reproduktivnega sistema, boleznimi srčno-žilnega sistema, kronično

obstruktivno pljučno boleznijo in sladkorno boleznijo (26,28,29). Izpostavljenost dioksinom v zgodnjem življenjskem obdobju je povezana s spremembami v presnovi ogljikovih hidratov in maščob ter lahko vodi do nižjih bazalnih koncentracij inzulina v odraslosti, inzulinske odpornosti in sladkorne bolezni. Spremembe v presnovi maščob in ogljikovih hidratov so posledica vpliva dioksinov na izražanje genov, potrebnih za sintezo in transport inzulina, vpliva na številne signalne poti v maščobnih celicah in na številne druge celične mehanizme (indukcija oksidativnega stresa, spremenjen citokinski odziv) (27).

Raziskave tako na živalih kot tudi na ljudeh so pokazale, da je izpostavljenost dioksinom v zgodnjem življenjskem obdobju povezana z motnjami razvoja osrednjega živčnega sistema in ima negativen vpliv na pomembne višje kognitivne funkcije (spomin, koordinacija, vedenje, čustvovanje). Prekomerna izpostavljenost dioksinom je možen dejavnik tveganja za razvoj nekaterih nevrodegenerativnih bolezni in možganskih tumorjev, povezana pa je tudi z drugimi heterogenimi učinki na nevrološki sistem (polinevropatije, motnje vida, kognitivni upad, nevropsihiatrične spremembe) (30,31).

Ker dioksini in furani povzročajo spremembe genetskega materiala, so najbolj zaskrbljujoči njihovi potencialni kancerogeni in teratogeni učinki. Dioksini sodijo med kancerogene snovi 1. skupine po klasifikaciji Mednarodne agencije za raziskave raka.

Izpostavljenost dioksinom pred rojstvom in po rojstvu zaviralno deluje na otrokov duševni in motorični razvoj ter škodljivo vpliva tudi na otrokov reproduktivni razvoj. Raziskave na moških potomcih mater, ki so bile v času kemijske nesreče v Sevesu kot nosečnice izpostavljene dioksinom, so pokazale, da dioksini trajno okvarijo semenčice in pomembno zmanjšajo plodnost moških, ki so bili še pred rojstvom izpostavljeni dioksinom (32). Neugodne hormonske spremembe ugotavljajo tudi pri ženskah, pri katerih so izpostavljenost dioksinom povezali s prezgodnjim nastopom menopavze (33).

### **Težke kovine**

Pri sežiganju odpadkov se težke kovine pojavljajo v trdni obliki v pepelu ali žlindri in tudi v dimnih plinih, kjer so lahko prisotne v trdni obliki ali plinasti fazi. V dimu so težke kovine lahko vezane na trdne delce ali so v plinasti fazi, kar je odvisno od njihovih lastnosti, npr. hlapnosti in uporabljene tehnologije sežiganja, kot je temperatura.

Na trdih delcih PM in ultrafinih delcih v izpušnih ter v finem oz. elektrofiltrskem pepelu lahko najdemo številne toksične elemente, kot so svinec, arzen in kadmij, v plinasti fazi dimnih plinov pa toksične hlapne elemente, predvsem živo srebro in titan. V plinasti fazi je tudi radon.

V nadaljevanju so predstavljene pomembnejše in bolj znane toksične težke kovine, ki se sproščajo v zrak in se nabirajo v pepelu sežigalnic ob sežiganju odpadkov (živo srebro, svinec, kadmij, krom, arzen, titan, nikelj, vanadij). Poleg naštetih kovin pa se lahko ob sežiganju odpadkov v ozračje sproščajo tudi številni drugi elementi, kot so kobalt, baker, mangan, molibden, brom itn.

### **Živo srebro (Hg)**

Živo srebro sodi med najbolj toksične težke kovine in pri ljudeh nima znane fiziološke vloge (34). Ob sežiganju odpadkov se v okolje sproščata elementarno živo srebro (Hg[0]) in anorgansko živo srebro (Hg [II]), ki ju lahko vdihnemo ali zaužijemo s hrano. Elementarno živo srebro se lahko dolgo zadržuje v atmosferi, se zato kasneje odloži in s tem onesnaži tudi zelo oddaljene pokrajine (35).

Elementarno živo srebro brez težav prehaja skozi materino posteljico in krvno-možgansko pregrado ter škoduje razvoju in delovanju živčevja (35).

Živo srebro ima visoko afiniteto za vezavo na tiolno in selenolno skupino, ki sta prisotni v aminokislinah, kot sta cistein in selenocistein, v N-acetilcisteinu, lipoični kislini, proteinih in encimih, npr. tioredoksinu (34). Živo srebro moti delovanje mitohondrijev in zniža sintezo ATP, povzroči znižanje glutatona in poveča peroksidacijo fosfolipidov, proteinov in DNK (34). Dolgotrajna oziroma kronična izpostavljenost živemu srebru poveča tveganje bolezni v vseh življenjskih obdobjih, od zarodka do odraslega človeka (36). Živo srebro je toksično za živčevje, srce in ožilje, povzroča pa tudi epigenetske spremembe in deluje kot hormonski motilec.

Pri otrocih nosečnic, ki so izpostavljene živemu srebru iz termoelektrarn na premog, so ugotovili nižji inteligenčni količnik in upočasnen nevrolški razvoj (2). Izpostavljenost živemu srebru povzroča tudi motnje spomina in usmerjanja misli.

Izpostavo živemu srebru povezujejo tudi z arterijsko hipertenzijo, aterosklerozo, koronarno boleznijo, miokardnim infarktom, motnjami srčnega ritma in možgansko kapjo (34). Učinki živega srebra na žile namreč vključujejo oksidacijski stres in vnetje ter nastajanje krvnih strdkov (34).

Živo srebro lahko sproži tudi epigenetske spremembe in zato povzroči številne bolezni, kot so zmanjšana velikost možganov novorojenčkov, spremenjeno vedenje, ateroskleroza in miokardni infarkt (36). Epigenetske spremembe ob izpostavljenosti živemu srebru so lahko dedne in povezane s transgeneracijskim tveganjem bolezni, kar pomeni, da lahko zbolijo potomci izpostavljenih staršev (36). Pri poklicni izpostavljenosti odraslih živemu srebru so ugotovili večje tveganje za razvoj avtoimunskih bolezni (36).

Živo srebro je tudi šibek posnemovalec estrogena. V živalskih poskusih so pokazali, da živo srebro povzroči feminizacijo samcev in zmanjšuje plodnost samic (37).

### ***Titan (Ti)***

S sežiganjem odpadkov, ki vsebujejo nanomateriale, npr. titanijev dioksid, se ti sproščajo v ozračje v plinasti fazi. Vdihneni titan se v pljučih dolgoročno oziroma vseživljenjsko kopiči. Mednarodna agencija za raziskave raka je anorganski titan uvrstila med možne rakotvorne snovi za ljudi (2b. skupina).

Ultrafini delci titanijevega dioksida so veliki manj kot 100 nm in povzročajo oksidacijski stres, ki povzroči poškodbe celic, vnetja in imunski odziv ter deluje genotoksično. Pri inhalatorni izpostavljenosti so na poskusnih živalih ugotovili vnetje dihal in pljučne karcinome. Pri absorpciji v krvni obtok delci titanijevega dioksida preidejo v parenhimske organe, kot so jetra, vranica, ledvice, in tudi v možgane. Ultrafini titanov dioksid dobro prehaja krvno-možgansko pregrado in posteljico ter gre tudi v testise. Pri poskusnih živalih so opazili lokalizirane spremembe v možganovini ter škodljive učinke na reprodukcijo in intrauterini razvoj.

### ***Svinec (Pb)***

Svinec se nahaja v odpadkih, kot sta plastika in steklo. Ob sežiganju odpadne plastike svinec izhlapi, a se ob ohlajanju dimnih plinov ponovno kondenzira in veže na fine delce v dimu. Svinec v steklovini ob sežiganju ne izhlapi in se izloča v obliki finega prahu ali pa ostane v pepelu na dnu peči.

Svincu smo izpostavljeni v nizkih koncentracijah že pred rojstvom in nato skozi celotno življenje, pogosto hkrati z drugimi nevarnimi elementi, kot so kadmij, arzen in živo srebro,

kar lahko zdravstveno stanje izpostavljenih svincu še dodatno poslabšuje. Svinec pri ljudeh nima znane fiziološke vloge in deluje le toksično na živčevje, srce in ožilje, ledvice in kri ter povzroča epigenetske spremembe in motnje hormonskega sistema.

Svinec v ključnem obdobju razvoja možganov okvari njihovo sposobnost, da se spreminjajo z učenjem (svinec je nevrotoksin, ki okvari plastičnost možganov) (38). Nizke koncentracije svinca ovirajo razvoj možganov na različne načine; predvsem ovira nastajanje in obrezovanje sinaps oziroma stičnih točk med živčnimi celicami, moti premikanje živčnih celic in preprečuje povezovanje živčnih celic s podpornimi celicami oziroma glijo (38). Poleg tega svinec moti delovanje sintaze dušikovega oksida, kar vpliva na ožilje in prekrvljenost možganov (38). Izpostavljenost svincu prizadene tudi delovanje serotoninских živčnih celic v možganih (38). Posledice izpostavljenosti nizkim ravnom svinca v okolju so tako nevrovedenjske motnje in motnje višjih miselnih dejavnosti oziroma kognicije, kot so razmišljanje, presojanje, predstavljanje, pomnjenje, zaznavanje, odločanje, pozornost in ustvarjanje ter nižji inteligenčni količnik (38).

Izsledki številnih epidemioloških raziskav kažejo, da dolgotrajna izpostavljenost nizkim koncentracijam svinca, ki so nižje od predpisanih mejnih koncentracij, povečuje obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni, zato ne smemo podcenjevati izpostavljenosti svincu, zlasti ne pri otrocih (39). Svinec v žilah in srcu povzroča oksidacijski stres in vnetje, moti sproščanje endotela in pospešuje razvoj arterijske hipertenzije, ateroskleroze in nastajanje krvnih strdkov (39).

Epidemiološke raziskave so pokazale, da je okoljska izpostavljenost svincu lahko povezana z večjim tveganjem razvoja rakave bolezni. Izpostavljenost svincu povezujejo predvsem s povečanim tveganjem nastanka pljučnega raka. Mednarodna agencija za raziskave raka je anorganski svinec zato uvrstila med verjetno rakotvorne snovi za ljudi (skupina 2a).

Svinec povzroča moško neplodnost z vplivanjem na spermatogenezo, in sicer na več različnih načinov in v odvisnosti od izpostavljenosti. Pri izpostavljenosti visokim odmerkom, npr. ob poklicni izpostavljenosti, deluje svinec neposredno toksično na celice moškega reprodukcijskega sistema, medtem ko lahko pri dolgotrajnejši izpostavljenosti nizki koncentraciji svinca, npr. ob nepoklicni izpostavljenosti, povzroči škodljive učinke na moško plodnost z vplivanjem na hormonski sistem. Svinec lahko namreč zavre sintezo spolnih hormonov z vplivanjem na os hipotalamus-hipofiza-gonade, kar škodljivo vpliva na delovanje testisov in spermatogenezo (40).

### **Kadmij (Cd)**

Kadmij je rakotvorna kovina, saj je pri poskusnih živalih povzročil levkemijo, limfom in sarkom ter raka nadledvičnih žlez, jeter, pljuč, ledvic, trebušne slinavke, prostate in mod. Mednarodna agencija za raziskave raka je kadmij uvrstila med rakotvorne snovi za ljudi (1. skupina). Pri ljudeh je izpostavljenost kadmiju povezana predvsem s pljučnim rakom pa tudi z rakom prostate, ledvic, mehurja, trebušne slinavke in dojk. Rakotvornost kadmija je verjetno posledica tvorjenja reaktivnih kisikovih spojin (ROS) zaradi inaktivacije detoksifikacijskih encimov (npr. katalaze in glutationske peroksidaze) ob interakciji kadmija s tiolnimi skupinami teh encimov. Kadmij lahko tudi zamenja baker in železo v različnih citoplazemskih in membranskih proteinih (npr. feritin), kar povzroči porast nevezanih ionov bakra in železa ter dodaten oksidacijski stres. Kadmij je tudi genotoksičen, saj cepi verige DNK in se veže na vezavna mesta, pomembna za regulacijo genov, aktivnost encimov in vzdrževanje stabilnosti genoma. Poleg tega kadmij spremeni izražanje številnih genov, povezanih s kancerogenezo.

Kadmij uvrščamo med metaloestrogene, z izpostavljenostjo kadmiju pa se poveča tudi tveganje za nastanek od estrogena odvisnih vrst raka, kot je rak dojke.

Kadmij lahko preko tvorjenja reaktivnih kisikovih spojin vpliva tudi na možgane, predvsem na delovanje zaviralnega živčnega prenašalca gamaaminobutanojske kisline in serotonina, ter povzroči razdražljivost in kognitivne težave.

### ***Krom (Cr)***

Krom je eden pomembnejših okoljskih anorganskih onesnaževal, predvsem v šestvalentni obliki. Krom (VI) je dobro topen v vodi in vstopa v telo z vdihovanjem, zaužitjem in preko kože, saj zlahka prehaja biološke pregrade. Krom (VI) je močan oksidant in potrjeno rakotvorna snov za ljudi (41). Mednarodna agencija za raziskave raka je krom (VI) uvrstila med rakotvorne snovi za ljudi (1. skupina). Krom (VI) pri ljudeh povzroča raka pljuč, nosu in sinusov (41). Mehanizem kancerogenosti kroma (VI) še ni popolnoma pojasnjen, najverjetneje pa povzroči oksidacijski stres in poškodbo DNK, kar lahko pripelje do nastanka rakave bolezni (41).

Krom (VI) škodljivo vpliva tudi na razmnoževanje, saj pri moških moti nastajanje semenčic. Kronično izpostavljenost kromu povezujejo z epigenetskimi spremembami semenčic, ki lahko povečajo verjetnost nastanka tumorjev spolnih žlez, nadledvičnih žlez in ščitnice pri potomcih (42).

### ***Arzen (As)***

Arzen je rakotvoren element in povzroča raka mehurja, jeter, pljuč, prostate in kože. Mednarodna agencija za raziskave raka je arzen zato uvrstila med rakotvorne snovi za ljudi (1. skupina). Dolgotrajna izpostavljenost arzenu povečuje tudi tveganje za druge bolezni, kot so bolezni srca in ožilja, povišan krvni tlak in sladkorna bolezen. Rakotvorno delovanje arzena verjetno vključuje več mehanizmov, vključno z oksidacijskim stresom, spremenjeno delitvijo celic, genotoksičnostjo, epigenetskimi spremembami, motnjami v prenosu signala in citotoksičnostjo (43).

### ***Nikelj (Ni)***

Vdihovanje niklja pri poskusnih živalih povzroči nastanek pljučnega raka. Kancerogeno delovanje niklja ni popolnoma pojasnjeno. Nikelj (Ni<sup>2+</sup>) se lahko veže na jedrne proteine (histone in protamine) in DNK ter je genotoksičen in povzroča epigenetske spremembe. Mednarodna agencija za raziskave raka je nikelj uvrstila med možne rakotvorne snovi (skupina 2b). Rakotvornost niklja pri ljudeh ob okoljski izpostavljenosti še ni dokazana. Nikelj lahko tudi vpliva na presnovo glukoze in plodnost ter povzroča okvare ploda (44).

### ***Vanadij (V)***

Vanadij se sprošča predvsem ob sežiganju fosilnih goriv. Izmed vanadijevih spojin je zelo toksičen vanadijev pentaoksid. Mednarodna agencija za raziskave raka je vanadijev pentaoksid uvrstila med možne rakotvorne snovi za ljudi (skupina 2b). Pri poskusnih živalih je vdihovanje vanadijevega pentaoksida povzročilo morfološke in funkcionalne spremembe možganov. Kopičenje vanadija v možganih povezujejo z vedenjskimi in kognitivnimi težavami.

### ***Talij (Tl)***

Talij je prisoten v izpustih cementarn in termoelektrarn. Nima znane fiziološke vloge in velja za eno najbolj strupenih težkih kovin. Natančnega mehanizma toksičnosti talija ne poznamo, verjetno pa moti presnovo glutationa in ravnotežje kalija ter povzroča oksidacijski stres. Kopiči se v naravi in tudi v ljudeh, predvsem v kosteh, ledvicah in živčnem sistemu. Posledice kronične izpostavljenosti nizkim koncentracijam talija še niso znane, najverjetneje pa povzroča bolezni živčevja (45).

***Izpostavljenost mešanici težkih kovin in toksičnih ogljikovodikov***

Pri izpostavljenosti težkim kovinam moramo vedno upoštevati hkratno izpostavljenost več težkim kovinam hkrati in tudi drugim onesnaževalom, saj lahko močno ojača njihov toksični učinek. Znano je sinergistično nevrotoksično delovanje arzena in svinca v prenatalnem obdobju ter sinergistično delovanja arzena in PAH ter kombinacije svinca, živega srebra in kadmija. To je zelo pomembno dejstvo, ki ga moramo upoštevati pri sežiganju odpadkov in izpostavljenosti težkim kovinam ob vdihovanju delcev PM in ultrafinih delcev, na površini katerih so lahko hkrati vezane številne težke kovine in druga onesnaževala (Slika 2).

**ZAKLJUČEK**

Sežigalnice odpadkov so povezane z večjo pogostostjo rakavih bolezni in reproduktivnimi težavami ter verjetno tudi srčno-žilnimi in pljučnimi boleznimi lokalnega prebivalstva (1). Pri načrtovanju novih sežigalnic ali sosežigalnic odpadkov in oceni njihovih vplivov na lokalno prebivalstvo moramo upoštevati tudi posebnosti prebivalcev, npr. povečano obolevnost zaradi drugih onesnaževal v okolju, in vpliv že prisotnih lokalnih onesnaževalcev, npr. drugih industrijskih obratov in prometnic, npr. v Zasavju (46) in Anhovem (47).

Pri vrednotenju vpliva toksičnih snovi v izpustih sežigalnic in sosežigalnic na zdravje ljudi se moramo zavedati, da so njihovi učinki lahko sinergistični in se lahko celo pomnožujejo, zato mejne vrednosti lokalnemu prebivalstvu ne zagotavljajo zdravega okolja.

---

**LITERATURA**

1. Tait PW, Brew J, Che A, Costanzo A, Danyluk A, Davis M, Khalaf A, et al. The health impacts of waste incineration: a systematic review. *Aust N Z J Public Health* 2020;44:40–8.
2. Kravchenko J, Lyerly HK. The Impact of Coal-Powered Electrical Plants and Coal Ash Impoundments on the Health of Residential Communities. *N C Med J* 2018;79:289–300.
3. Wang P, Hu Y, Cheng H. Municipal solid waste (MSW) incineration fly ash as an important source of heavy metal pollution in China. *Environ Pollut* 2019;252:461–75.
4. Laurian L, Funderburg R. Environmental justice in France? A spatio-temporal analysis of incinerator location. *Journal of Environmental Planning and Management* 2014;57:424–46.
5. Loginova E, Proskurnin M, Brouwers HJH. Municipal solid waste incineration (MSWI) fly ash composition analysis: A case study of combined chelant-based washing treatment efficiency. *J Environ Manage* 2019;235:480–8.

6. Shibamoto T, Yasuhara A, Katami T. Dioxin formation from waste incineration. *Rev Environ Contam Toxicol* 2007;190:1–41.
7. Lu SY, Yan JH, Li XD, Ni MJ, Cen KF, Dai HF. Effects of inorganic chlorine source on dioxin formation using fly ash from a fluidized bed incinerator. *J Environ Sci (China)* 2007;19:756–61.
8. Lv D, Zhu T, Liu R, Li X, Zhao Y, Sun Y, Wang H, Zhang F, Zhao Q. Effects of Co-Processing Sewage Sludge in the Cement Kiln on PAHs, Heavy Metals Emissions and the Surrounding Environment. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:698.
9. Frade Costa EM. Particulate air pollution linked with reduced sperm production in mice. *Endocrine News*, Mar 2019.
10. Coleman NC, Burnett RT, Ezzati M, Marshall JD, Robinson AL, Pope CA. Fine Particulate Matter Exposure and Cancer Incidence: Analysis of SEER Cancer Registry Data from 1992-2016 *Environ Health Perspect* 2020;128:107004.
11. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, et. al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* 2014;383:785–95.
12. Agencija RS za okolje. Kakovost zraka v Sloveniji v letu 2018. Dosegljivo 12.10.2020 na URL: [http://www.arso.gov.si/zrak/kakovost%20zraka/poro%c4%8dila%20in%20publikacije/Letno\\_Porocilo\\_2018.pdf](http://www.arso.gov.si/zrak/kakovost%20zraka/poro%c4%8dila%20in%20publikacije/Letno_Porocilo_2018.pdf).
13. Fine particulate matter monitoring. NYS Department of Environmental Conservation. Dosegljivo 18.11.2019 na URL: <https://www.dec.ny.gov/chemical/8539.html>.
14. Frampton MW, Rich DQ. Does Particle Size Matter? Ultrafine Particles and Hospital Visits in Eastern Europe. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1180–2.
15. Stone V, Miller MR, Clift MJD, Elder A, Mills NL, Möller P, et al. Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. *Environ Health Perspect* 2017;125:106002.
16. Donaldson K, Stone V, Clouter A, Renwick L, MacNee W. Ultrafine particles. *Occup Environ Med* 2001;58:211–6.
17. Schraufnagel DE The health effects of ultrafine particles. *Exp Mol Med* 2020;52:311–7.
18. Buonanno G, Morawska L. Ultrafine particle emission of waste incinerators and comparison to the exposure of urban citizens. *Waste Manag* 2015;37:75–81.
19. Guarnieri M1, Balmes JR2. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383;1581–92.
20. Shah AS1, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:1039–48.
21. Guohua Qin, Meiqiong Wu, Jiaoxia Wang, Zhifang Xu, Jin Xia, Nan Sang. Sulfur Dioxide Contributes to the Cardiac and Mitochondrial Dysfunction in Rats. *Toxicological Sciences* 2016;151:334–46.
22. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2015;123:1107–12.
23. Faustini A, Rapp R, Forastiere F. Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies. *Eur Respir J* 2014;44:744–53.
24. Fenga C, Gangemi S, Costa C. Benzene exposure is associated with epigenetic changes (Review). *Mol Med Rep* 2016;13:3401–5.
25. Raaschou-Nielsen O, Hvidtfeldt UA, Roswall N, Hertel O, Poulsen AH, Sørensen M. Ambient benzene at the residence and risk for subtypes of childhood leukemia, lymphoma and CNS tumor. *Int J Cancer* 2018;143:1367–73.
26. Leijts MM, Koppe JG, Vulmsa T, Olie K, van Aalderen WMC, et al. Alterations in the programming of energy metabolism in adolescents with background exposure to dioxins, dl-PCBs and PBDEs. *PLoS One* 2017;12:e0184006.



27. Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, Wesselink A, Samuels S, et al. Diabetes, Metabolic Syndrome, and Obesity in Relation to Serum Dioxin Concentrations: The Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2013;121:906–10.
28. NIJZ. Dioksini, furani in PCB v živilih/hrani. Dosegljivo 1. 11. 2020 na URL: [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/dioksini\\_furani\\_in\\_pcb-ji\\_v\\_zivilih.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/dioksini_furani_in_pcb-ji_v_zivilih.pdf).
29. Fracchiolla NS, Annaloro C, Guidotti F, Fattizzo B, Cortelezzi A. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) role in hematopoiesis and in hematologic diseases: A critical review. *Toxicology* 2016;374:60–8.
30. Xu T, Xie HQ, Li Y, Xia Y, Chen Y, Xu L, Wang L, Zhao B. CDC42 expression is altered by dioxin exposure and mediated by multilevel regulations via AhR in human neuroblastoma cells. *Sci Rep* 2017;7:10103.
31. Pelclova D, Urban P, Fenclova Z, Vlckova S, Ridzon P, et al. Neurological and Neurophysiological Findings in Workers with Chronic 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Intoxication 50 Years After Exposure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;122:271–7.
32. Mocarelli P, Gerthouxs PM, Needham LL, Patterson Jr. DG, Limonta G, et al. Perinatal Exposure to Low Doses of Dioxin Can Permanently Impair Human Semen Quality. *Environ Health Perspect* 2011;119:713–7.
33. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Gerthouxs P, et al. Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause. *Environ Health Perspect* 2005;113:858–62.
34. Genchi G, Sinicropi MS, Carocci A, Lauria G, Catalano A. Mercury Exposure and Heart Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:74.
35. Mostafalou S, Abdollahi M. Environmental pollution by mercury and related health concerns: renote of a silent threat. *Arh Hig Rada Toksikol* 2013;64:179–81.
36. Khan F, Momtaz S, Abdollahi M. The relationship between mercury exposure and epigenetic alterations regarding human health, risk assessment and diagnostic strategies. *J Trace Elem Med Biol* 2019;52:37–47.
37. Dyer CA. Heavy Metals as Endocrine-Disrupting Chemicals. In: Gore AC, editor. *Endocrine-disrupting chemicals: From basic research to clinical practice*. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2007.
38. Dórea JG. Environmental exposure to low-level lead (Pb) co-occurring with other neurotoxicants in early life and neurodevelopment of children. *Environ Res* 2019;177:108641.
39. Lanphear BP, Rauch S, Auinger P, Allen RW, Hornung RW. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *Lancet Public Health* 2018;3:e177–e184.
40. Vigeh M, Smith DR, Hsu P-C. How does lead induce male infertility? *Ir J Reprod Med* 2011; 9: 1-8.
41. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54:506–28.
42. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect* 2007;115:1264–70.
43. Zhou Q, Xi S. A review on arsenic carcinogenesis: Epidemiology, metabolism, genotoxicity and epigenetic changes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;99:78–88.
44. Fortoul TI, Rodriguez-Lara V, Gonzalez-Villalva A, Rojas-Lemus M, Colin-Barenque L, et al. Health Effects of Metals in Particulate Matter. In: Nejadkoorki F, ur. *Current Air Quality Issues*. London: IntechOpen; 2015. p. 571–608.
45. Karbowska B. Presence of thallium in the environment: sources of contaminations, distribution and monitoring methods. *Environ Monit Assess* 2016;188:640.
46. Zadnik V, Primc Žakelj M, Žagar T. Razširjenost rakavih bolezni v Sloveniji in Zasavju: zaključno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2008.
47. Bilban M. Azbestoza. Delo in varnost: revija za varstvo pri delu in varstvo pred požarom 2015;60:28–36.



# NEVARNOSTI PARACETAMOLA IN NESTEROIDNIH ANTIREVMATIKOV V PROSTI PRODAJI: PRIKAZ ZASTRUPITEV

*RISKS OF OVER-THE-COUNTER ACETAMINOPHEN PRODUCTS  
AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS –  
ACUTE AND CHRONIC OVERDOSE PRESENTATION*

**TANJA VARL TURK<sup>1</sup>, MIRAN BRVAR<sup>1,2</sup>**

## IZVLEČEK

Paracetamol in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) so zaradi dobrega protibolečinskega, protivnetnega in antipiretičnega delovanja med najbolj pogosto uporabljanimi zdravilnimi učinkovinami. Ob upoštevanju pravilnega odmerjanja so relativno varna. Preveliko odmerjanje paracetamola lahko zaradi tvorbe toksičnega presnovka povzroči akutno jetrno odpoved. Med najpomembnejše zaplete zdravljenja z NSAR uvrščamo ulkusno bolezen zgornjih prebavil, ledvično okvaro, jetrno okvaro ter srčno-žilne in možganskožilne zaplete. Poleg tega je lahko kronična uporaba NSAR povod za poslabšanje številnih kroničnih bolezni, vključno s srčnim popuščanjem in arterijsko hipertenzijo, ter za klinično pomembne interakcije med zdravili. Pri preprečevanju zastrupitev s paracetamolom in/ali NSAR imajo pomembno vlogo tako zdravstveni delavci (zdravniki, farmacevti, medicinske sestre) kot tudi farmacevtska industrija ter regulatorni in zakonodajni organi, predvsem zato, ker so te učinkovine dostopne v prosti prodaji.

**Ključne besede:** paracetamol, nesteroidna protivnetna zdravila, nevarnosti proste prodaje, neželeni učinki, zastrupitve.

---

## ABSTRACT

*Paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs are one of the most commonly used drugs in medicine due to their good analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activity. Given the correct dosage, these drugs are relatively safe. However, overdose of paracetamol can lead to acute liver failure. The most important complications of NSAID treatment include peptic ulcer disease, acute or chronic renal impairment, liver damage, cardiovascular and cerebrovascular complications. In addition, chronic use of NSAIDs can lead to exacerbation of a number of chronic diseases, including heart failure and arterial hypertension, and to clinically relevant drug interactions. Healthcare professionals (doctors, pharma-*

*cists, nurses) as well as the pharmaceutical industry and regulatory authorities have an important role in preventing paracetamol and/or NSAID poisoning and adverse effects, especially as these drugs are not only available by prescription but also over-the-counter.*

*Keywords: paracetamol (acetaminophen), non-steroidal anti-inflammatory drugs, dangers of over-the-counter medications, adverse drug reactions, overdose.*

## UVOD

Paracetamol je ena najbolj pogosto uporabljenih zdravilnih učinkovin z analgetičnim in anti-piretičnim delovanjem. V najrazličnejših kombinacijah in pod različnimi imeni se uporablja že približno šest desetletij in je ob upoštevanju pravilnega odmerjanja relativno varen. Preveliko odmerjanje paracetamola lahko zaradi tvorbe toksičnega presnovka povzroči akutno jetrno odpoved. Toksična količina paracetamola za odraslega je več kot 6 g, za otroke več kot 150 mg/kg telesne mase, letalna količina pa 13–25 g brez zdravljenja. Pri sumu na zastrupitev s paracetamolom so ključnega pomena zgodnja prepoznavna zastrupitve, ocena tveganja za hepatotoksičnost in čim prejšnji začetek zdravljenja (1,2).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) prav tako uvrščamo med najpogostejše uporabljana zdravila po vsem svetu. Predpisujemo jih za različne indikacije, ljudje pa jih uporabljajo predvsem za zdravljenje bolečinskih in vročinskih stanj ter različnih vnetnih bolezni. Bolj kot akutna toksičnost nas mora skrbeti kronična uporaba NSAR, ki je zlasti pri starejših bolnikih povezana z nezanimljivim tveganjem neželenih učinkov zaradi starostne izgube fiziološke rezerve organov, starostno pogojenih sprememb v farmakokinetiki, vpliva pridruženih bolezni in pogosto spremljajoče polifarmacije. Med najpomembnejše zaplete dolgotrajnega zdravljenja z NSAR uvrščamo ulkusno bolezen zgornjih prebavil, akutno ledvično okvaro in srčno-žilne zaplete. Poleg tega je lahko kronična uporaba NSAR povod za poslabšanje številnih kroničnih bolezni, vključno s srčnim popuščanjem in arterijsko hipertenzijo, ter za klinično pomembne interakcije med zdravili (npr. varfarin, kortikosteroidi) (3,4).

## EPIDEMIOLOGIJA

Pri nas je paracetamol bodisi kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi analgetičnimi učinkovinami na voljo v več kot šestdesetih, v svetu pa v več sto zdravilih oziroma farmacevtskih oblikah. V Sloveniji je paracetamol že vrsto let najpogostejše predpisano zdravilna učinkovina iz skupine analgetikov. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je bilo za paracetamol v letu 2019 prepisanih skoraj 679 tisoč receptov, kar je 3,7 % vseh ambulantno izdanih receptov v tem letu. Dodatnih skoraj 283 tisoč receptov je bilo predpisanih za kombinacijo tramadola in paracetamola, kar je 73,5 % vseh receptov v skupini opioidov. V letu 2019 je kar 17,5 % prebivalcev Slovenije dobilo vsaj en recept za paracetamol. Oktobra 2018 je na slovensko tržišče prišlo tudi zdravilo, ki vsebuje 1000 mg paracetamola in se izdaja samo na zdravniški recept. Ker je v odmerku 500 mg dostopen tudi brez recepta, je skupna poraba paracetamola seveda bistveno večja (5).

V skupini zdravil za bolezen kostno-mišičnega sistema so najpogostejše predpisana zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim delovanjem. Ta zdravila je prejelo skoraj 24 % prebivalcev Slovenije. Najpogostejše so bili predpisani derivati propionske kisline s 619.000 recepti, med njimi naproksen, ibuprofen in ketoprofen, med derivati ocatne kisline pa diklofenak (5).

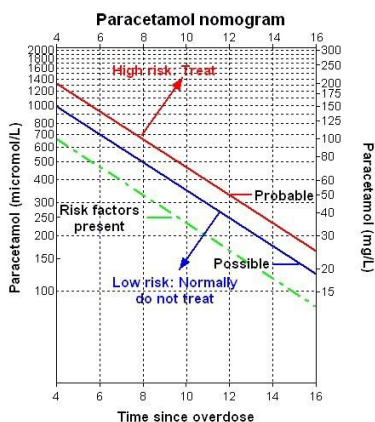
Analgetike in antipiretike lahko bolniki kupijo tudi brez recepta v lekarni, zato je njihova poraba znatno večja od prikazane.

## MEHANIZEM IN KLINIČNA SLIKA ZASTRUPITVE S PARACETAMOLOM

Paracetamol se po zaužitju hitro absorbira v kri, po štirih urah pa je absorpcija večinoma končana. V primeru zaužitja na poln želodec ali pri hkratnem zaužitju opioidov in antiholinergikov se čas absorpcije lahko pomembno podaljša. Pri prevelikem odmerku paracetamola se kopiči hepatotoksični presnovek N-acetil-p-benzokinonimin (NAPKI), ki lahko povzroči jetrno odpoved. Začetni znaki zastrupitve s paracetamolom so lahko odsotni ali le blagi in nespecifični (slabost, bruhanje, bledica, znojenje), zato jih zlahka spregledamo. V kasnejših fazah kliničnega poteka zastrupitve prevladujejo klinični in laboratorijski znaki, značilni za jetrno okvaro. Očitna hepatotoksičnost s hemoragično diatezo, hepatično encefalopatijo, somnolenco in komo se lahko stopnjuje vse do jetrne odpovedi, ki zahteva aktivacijo postopkov za morebitno presaditev jeter (1,6).

## POTREBNI UKREPI V PRIMERU ZASTRUPITVE IN ZDRAVLJENJE

Pri obravnavi zastrupljenca so ključnega pomena zgodnja prepoznavna zastrupitve s paracetamolom, ocena tveganja hepatotoksičnosti in čim prejšnja uvedba zdravljenja (dekontaminacija prebavil, specifično zdravljenje z antidotom N-acetilcisteinom (NAC)). Oceno tveganja hepatotoksičnosti in prognozično stanje lahko orientacijsko določimo na osnovi koncentracije paracetamola v krvi in točnega časa zaužitja paracetamola s pomočjo Rumack-Matthewovega nomograma.



**Slika 1.** Rumack-Matthewov nomogram.

V bolnišnico napotimo bolnike, ki so z enkratnim zaužitjem paracetamola vnesli potencialno hepatotoksični odmerek (otroci  $\geq 150$  mg/kg, odrasli  $> 6$  g), bolnike, ki so zaužili prevelik odmerek paracetamola po ponavljajočem se prevelikem odmerjanju (v dveh ali več dneh otroci  $\geq 100$  mg/kg/dan, odrasli  $\geq 4$  g ali 150 mg/kg), bolnike z znaki jetrne okvare po zaužitju čezmernega odmerka ter vse tiste, ki so paracetamol zaužili v samomorilne namene; slednji po zaključenem zdravljenju potrebujejo tudi psihiatrično obravnavo.

Po zaužitju potencialno toksičnega odmerka sta potrebna dekontaminacija prebavne cevi in specifično zdravljenje zastrupitve z antidotom, ki je najbolj učinkovit v prvih osmih urah po zaužitju paracetamola. V zadnjih letih uporabljamo intravensko obliko NAC, ki jo dajemo v treh zaporednih infuzijah: začetni odmerek je 150 mg/kg telesne mase v 250 ml 5-odstotne glukoze ali fiziološke raztopine (v 60 min), nadaljujemo s 50 mg/kg telesne mase v 500 ml 5-odstotne glukoze ali fiziološke raztopine (v 4 urah) in nato še 100 mg/kg telesne mase v 1000 ml 5-odstotne glukoze ali fiziološke raztopine (v naslednjih 16 urah).

Pri znakih jetrne okvare v približno šesturnem intervalu spremljamo porast vrednosti jetrnih transaminaz, teste hemostaze, ledvično funkcijo, kislinsko-bazično stanje in stopnjo morebitne jetrne encefalopatije. Pri grozeči jetrni odpovedi moramo pravočasno sprožiti postopke za morebitno presaditev jeter, pri čemer si pomagamo z merili King's College, ki upoštevajo vrednost pH seruma, protrombinski čas, serumski kreatinin in stopnjo encefalopatije (1).

## PRIKAZ ZASTRUPITEV S PARACETAMOLOM

### *Klinični primer št. 1*

35-letna gospa, ki se je v preteklosti že zdravila zaradi anksiozno-depresivne motnje, je ob približno 20. uri s samomorilnim namenom zaužila 30 tablet paracetamola 500 mg (skupaj 15 g) in hkrati tudi kokain. Naslednje jutro, skoraj 14 ur po zastrupitvi, jo je na Internistično prvo pomoč pripeljala partnerka. Ob pregledu je bila gospa tesnobna, sicer neprizadeta in brez posebnosti v kliničnem statusu. V laboratorijskih izvidih smo beležili blago hipokalemijo in normalne jetrne teste, medtem ko je bila serumska koncentracija paracetamola v potencialno hepatotoksičnem območju (546  $\mu\text{mol/l}$ ). S hitrim urinskim testom na droge smo potrdili hkratno zlorabo kokaina. Glede na količino zaužitega paracetamola in njegovo visoko koncentracijo v serumu smo jo sprejeli v bolnišnico. Prejela je N-acetilcistein po standardnem intravenskem protokolu. Ob nadaljnjih kontrolnih pregledih so se vrednosti paracetamola v serumu zmanjševale, vrednosti hepatograma in protrombinskega časa pa niso pokazale patoloških odstopanj, s čimer smo izključili okvaro jeter. Pred zaključkom obravnave je bolnico pregledal psihiater. Bolnica je odklonila predlagano hospitalizacijo, strinjala pa se je z vključitvijo v ambulantno obravnavo. Odpuščena je bila domov.

### *Klinični primer št. 2*

16-letna bolnica je v samomorilne namene ob približno 10. uri zaužila 45 tablet paracetamola 500 mg (skupaj 22,5 g). Zvečer ji je postalo slabo in pričela je bruhati. Starši so našli prazne škatlice paracetamola in jo ob 21. uri odpeljali v regionalno splošno bolnišnico. Ob sprejemu je še vedno bruhalo, v laboratorijskih izvidih pa so beležili znake akutne jetrne okvare s povišanimi vrednostmi jetrnih aminotransferaz (S-AST 3,54  $\mu\text{kat/l}$ , S-ALT 4,08  $\mu\text{kat/l}$ ) in podaljšane čase strjevanja krvi (INR 1,37). Po navodilih toksikologa so opravili dekontaminacijo prebavil (izpiranje želodca, aktivno oglje) in uvedli zdravljenje z N-acetilcisteinom. Zaradi porasta vrednosti INR (2,25) je prejela tudi vitamin K. Izmerjena serumska koncentracija paracetamola ob sprejemu (12 ur po zaužitju) je bila glede na Rumack-Matthewov nomogram v toksičnem območju (377  $\mu\text{mol/l}$ ). Drugi dan po zastrupitvi se je kljub zdravljenju z NAC jetrna okvara poslabšala, bolnica je postala ikterična in somnolentna (znak jetrne encefalopatije), zato so jo za nadaljnje zdravljenje premestili v Center za klinično toksikologijo in farmakologijo v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Ker smo v nadaljnjem poteku zastrupitve ustreznemu zdravljenju navkljub beležili vztrajno slabšanje jetrne funkcije (AST 100  $\mu\text{kat/l}$ , ALT 118  $\mu\text{kat/l}$ , LDH 133  $\mu\text{kat/l}$ , celokupni bilirubin 76  $\mu\text{mol/l}$ , direktni bilirubin 14  $\mu\text{mol/l}$ , INR 2,65, amonijev ion 41  $\mu\text{mol/l}$ ), smo sprožili postopke za morebitno presaditev

jeter. Četrty dan po zastrupitvi se je klinično stanje bolnice pričelo počasi izboljševati in beležili smo postopno zmanjšanje vrednosti jetrnih encimov. Deveti dan po zastrupitvi je bila bolnica v spremstvu staršev odpuščena domov in nadaljevala zdravljenje z ambulantno psihoterapevtsko obravnavo.

#### *Klinični primer št. 3*

49-letna gospa s kronično ishemično boleznijo srca je bila hospitalizirana v Centru za klinično toksikologijo in farmakologijo zaradi poskusa samomora s paracetamolom po razhodu s partnerjem. Ob 7. uri zjutraj je zaužila 28 tablet 1000 mg paracetamola, ki ga je prejela na recept, in še 6 tablete 375 mg naproksena. Ob sprejemu (2,5 ure po zaužitju) je bila hemodinamsko neprizadeta in nekoliko zaspana. Po nasvetu konziliarnega toksikologa so opravili izpiranje želodca (v izpirku želodca je bila prisotna večja količina zaužitih tablet), zato je bolnica prejela aktivno oglje in odvajalo ter antidot NAC. Ob 14. uri (7 ur po zaužitju) smo izmerili supratrapevtsko, vendar netoksično serumsko koncentracijo paracetamola (137  $\mu\text{mol/l}$ ), jutro po sprejemu pa so bile vrednosti serumskega paracetamola že pod mejo detekcije (< 66  $\mu\text{mol/l}$ ). Bolnico smo dan po sprejemu lahko odpustili domov.

## MEHANIZEM IN KLINIČNA SLIKA ZASTRUPITVE Z NSAR

Mehanizem delovanja NSAR in hkrati mehanizem njihove toksičnosti sta enaka ter sta posledica zaviranja encima ciklooksigenaze in posledične inhibicije sinteze prostaglandinov. Toksičnega odmerka ne poznamo. V večini primerov velja za toksičnega 5- do 10-kratni terapevtski odmerek, lahko pa se toksični učinki pojavijo že pri terapevtskem odmerku. Na splošno velja, da imajo NSAR širok terapevtski indeks in so z vidika prevelikega odmerjanja načeloma varna zdravila oziroma je huda toksičnost pri prevelikem odmerjanju redka (1,7).

Klinična slika akutnega prekomernega zaužitja predstavnikov NSAR je največkrat blaga; bolniki so bodisi brezsimptomni ali pa so v ospredju predvsem znaki draženja prebavil (slabost, bruhanje, bolečine v epigastriju, redkeje krvavitev iz zgornjih prebavil), zlasti pri starejših tudi znaki depresije osrednjega živčnega sistema (zaspanost, zmedenost, letargija, ataksija), motnje vida in nistagmus. Pri hujših zastrupitvah lahko pričakujemo poslabšanje ledvične funkcije, motnje elektrolitskega in/ali kislinsko-bazičnega ravnovesja (metabolna acidoza), redkeje konvulzije in koma (1,8). Pri nekaterih predstavnikih skupine lahko pride ob prekomernem zaužitju do okvare jeter. Potencialno hepatotoksični predstavniki NSAR so predvsem derivati propionske kisline (ibuprofen in naproksen) in derivat očetne kisline (diklofenak), ki lahko povzročijo akutni jetrnocelični ali holestatski hepatitis. Mehanizem toksičnosti je predvsem idiosinkratski, medtem ko so za diklofenak dokazali tudi genetske dejavnike. Med selektivnimi zaviralci COX-2 (koksibi) je pojavnost hepatotoksičnosti bistveno redkejša (4).

Pri kronični uporabi NSAR moramo izpostaviti predvsem nefrotoksičnost. Največje tveganje nefrotoksičnosti je pri starostnikih z več pridruženimi boleznimi in hkrati prisotno kronično ledvično boleznijo. V ledvicah prostaglandini delujejo kot vazodilatatorji in omogočajo ustrezno perfuzijo ledvic. Mehanizem njihovega delovanja je torej nasproten učinkom sistema renin-angiotenzin-aldosteron in simpatičnega živčevja. Preko inhibicije sinteze prostaglandinov lahko NSAR posredno povzročijo akutno ledvično okvaro (ALO), ki je torej hemodinamsko posredovana (9).

Vsi NSAR (vključno s selektivnimi zaviralci COX-2) lahko povzročijo *akutni intersticijski nefritis* (AIN). Gre za z imunološkimi mehanizmi posredovano vnetje ledvic (najpogostejše preobčutljivostno reakcijo na zdravilo), ki se klinično kaže kot akutna ledvična okvara (ALO).

V bolnišničnem okolju je 10–15 % primerov ALO posledica AIN. AIN se lahko razvije že v 2–3 dneh ali šele več mesecev ali let po začetku jemanja zdravila (kar je značilno za nesteroidne antirevmatike!), sam nastanek AIN pa ni odvisen od odmerka zdravila. Z NSAR povzročen AIN se v 80 % primerov izrazi kot ALO z nefrotsko proteinurijo oziroma polno izraženim nefrotskim sindromom, ki je posledica okvare glomerulnih podocitov. Osnovni ukrep je ukinitve NSAR. Ob zgodnji prepoznavi in ustreznem podpornem zdravljenju je tubulointersticijska okvara praviloma reverzibilna, preden se koncentracija serumskega kreatinina vrne na izhodiščne vrednosti, pa pogosto mine več tednov (10).

*Analgetična nefropatija* je kronična tubulointersticijska ledvična bolezen, ki je posledica dolgotrajnega (praviloma večletnega) jemanja analgetikov, predvsem nesteroidnih antirevmatikov. Značilne spremembe ledvic pri analgetični nefropatiji so kalcifikacije papil in neravne konture ledvic, ki se postopno zmanjšujejo. Napoved izida bolezni je odvisna od stopnje ledvične okvare ob odkritju bolezni in popolnega prenehanja jemanja analgetikov (11).

Nekateri selektivni zaviralci COX-2 povečajo tveganje srčno-žilnih in možganskožilnih dogodkov. COX-2 selektivni inhibitorji namreč zavirajo sintezo prostaglandinov (PGI<sub>2</sub>), kar zmanjša antitrombotične lastnosti endotela. Po drugi strani pa ni zavrta tvorba trombocitnega tromboksana (TXA<sub>2</sub>), kar prav tako prispeva k povečanemu tveganju tromboze.

Jemanje NSAR zmanjša učinkovitost antihipertenzivnega zdravljenja (inhibitorjev ACE in blokatorjev beta) ter poslabša urejenost bolezni pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo zaradi zmanjšanja vazodilatatornih prostaglandinov (3).

Gastrointestinalna toksičnost NSAR obsega širok spekter simptomov in znakov, od slabosti in bolečin v epigastriju do ulkusne bolezni prebavil z življenje ogrožajočo krvavitvijo. Ob uporabi novejših generacij NSAR (selektivnih zaviralcev COX-2 izaencima – koksibov) je tveganje neželenih učinkov na prebavila nižje. Poleg izbire nesteroidnega antirevmatika tveganje neželenih učinkov NSAR na zgornja prebavila pomembno zmanjšata hkratna uporaba zaviralca protonске črpalke in eradiacija morebiti prisotne bakterije *Helicobacter pylori* (8). NSAR ne predpisujemo bolnikom z visokim tveganjem resnih neželenih učinkov v prebavilih in srčno-žilnih zapletov.

## POTREBNI UKREPI V PRIMERU ZASTRUPITVE IN ZDRAVLJENJE

Zdravljenje pomembne zastrupitve z NSAR vključuje primarno dekontaminacijo prebavil in ustrezne simptomatske ukrepe. Za preprečevanje draženja sluznice prebavil dajemo zaviralce protonске črpalke. Hemodializa pri zastrupitvi z NSAR ni učinkovita (2,6). Ob potrjeni toksičnosti NSAR zaradi kronične uporabe sta ključna ukrepa ukinitve NSAR in ustrezno podporno zdravljenje.

## PRIKAZ ZASTRUPITVE Z NSAR

### *Klinični primer št. 1*

82-letna gospa je dan pred sprejemom s samomorilnimi nameni zaužila 60 tablet ibuprofena 400 mg (skupaj 24 g). Kmalu zatem je občutila bolečine v predelu epigastrija, sililo jo je na bruhanje. Ob sprejemu smo beležili akutno poslabšanje prej normalne (S-Kreatinin 68 µmol/l) ledvične funkcije (S-sečnina 13 mmol/l; S-Kreatinin 127 µmol/l). Ker je od zaužitja do prvega pregleda minilo 18 ur, indikacije za dekontaminacijo prebavil ni bilo. Od podpornega



zdravljenja je prejela zaviralec protonske črpalke in intravensko hidracijo. Klinično je šlo za blag potek s pretežno gastrointestinalnimi simptomi in prehodnim poslabšanjem ledvičnega delovanja. Motenj zavesti, krvavitve iz prebavil ali drugih zapletov nismo beležili.

#### *Klinični primer št. 2*

26-letni moški je ob približno 14. uri s samomorilnimi nameni zaužil 20 tablet naproksena 550 mg (skupaj 11 g). Zanikal je hkratno zaužitje drugih psihoaktivnih snovi. Kasnejših dogodkov se ni dobro spominjal. Našli so ga svojci ob 18. uri. Ležal je na tleh, neodziven ter s trzljaji vek in desne dlani, ni se ponečedil. Ob njem je bila prazna embalaža zdravila. Ob prihodu reševalcev je bil neodziven, GCS 6, flakciden, s »plavajočimi« zrkli. Med prevozom v bolnišnico se je smiselno odzival le na bolečinski dražljaj. Prejel je pantoprazol 40 mg intravensko in flumazenil 0,3 + 0,2 mg (slednjega brez opaznega kliničnega učinka) ter fiziološko raztopino. Ob obravnavi na IPP je na preprosta vprašanja smiselno prikimal in odkimal, na usmerjeno vprašanje pa navajal vrtoglavico. Bilo mu je slabo in je enkrat tudi bruhal. Sicer je bil hemodinamsko stabilen (RR 151/91 mmHg, frekvenca srčnega utripa 105/min, SaO<sub>2</sub> 97 %). V kliničnem statusu razen palpatorne bolečnosti v predelu epigastrija ni bilo odstopanj. Na oddelku je prejemal infuzije kristaloidov in zaviralec protonske črpalke, epigastralgija in bruhanje sta dan po sprejemu izzvenela. V laboratorijskih izvidih nismo beležili presnovne acidoze ali poslabšanja ledvične funkcije. Pomembna motnja zavesti je pri zastrupitvi z NSAR sicer redka, a možna klinična manifestacija. Suma na hkratno zastrupitev z drugimi psihoaktivnimi snovmi z opravljenimi preiskavami nismo potrdili.

## RAZPRAVLJANJE

V klinični praksi je izdajanje večjih količin paracetamola brez recepta (z možnostjo že enkratnega dviga toksičnega odmerka) velik problem. Obstoječa zakonodaja na področju omejevanja izdaje zdravil brez recepta v Sloveniji, tj. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini, določa: "Izdana količina zdravila, za katerega ni potreben zdravniški recept in katerega izdaja ni dovoljena na podlagi samopostrežne izbire, je za enega uporabnika največ tri pakiranja z najmanjšim številom enot oziroma eno pakiranje z večjim številom enot. Če pooblaščen oseba sumi, da gre za zlorabo, lahko zavrne izdajo zdravila, za katero ni potreben zdravniški recept."

Tako namerne kot nenamerne zastrupitve s paracetamolom v Sloveniji kažejo trend naraščanja. V Centru za zastrupitve opazimo, da so nenamerne zastrupitve s paracetamolom bodisi posledica nepravilnega odmerjanja enega zdravila s paracetamolom, neredko pa hkratnega jemanja dveh ali več zdravil, ki vsa vsebujejo paracetamol. To si lahko razložimo z dvema dejstvom. Farmacevtske družbe v vse večjem obsegu izdelujejo in oglašujejo kombinirana zdravila, ki poleg paracetamola vsebujejo tudi druge učinkovine, bolniki pa pri samozdravljenju brez strokovnega nasveta pogosteje izbirajo zdravila na podlagi indikacije, zapisane na embalaži zdravila (kot npr. za glavobol, vročino, prve simptome gripe in prehlada, ipd.), in ne na podlagi zdravilnih učinkovin, ki jih zdravilo vsebuje. K nenamernim zastrupitvam pomembno prispevata dožemanje paracetamola kot varnega zdravila ter neupoštevanje navodil pravilnega količinskega in časovnega odmerjanja zdravila zaradi nepazljivosti ali nepoučenosti, kar ugotavljamo zlasti pri slabše izobraženih posameznikih. Podobno ugotavljajo tudi drugod po svetu (12,13). K namernim zastrupitvam pomembno prispeva lahka dostopnost paracetamola (brez recepta v prosti prodaji). V tujini, kjer prodajajo paracetamol v samopostrežnih trgovinah, so farmacevtska podjetja ob spodbudi zakonodajalca z zmanjšanjem velikosti pakiranj oz. umikom t. i. družinskih pakiranj iz proste prodaje prispevala

k zmanjšanju števila zastrupitev in smrti zaradi paracetamola. Ker podatki kažejo, da je v državah s samopostrežno dostopnostjo zdravil s paracetamolom več primerov jetrne okvare in zastrupitev s to učinkovino, je pomembno, da ostaneta izdaja in svetovanje o varni uporabi teh zdravil v domeni strokovne lekarniške dejavnosti.

Tudi problem predpisovanja NSAR je velik, tako z medicinskega kot z ekonomskega stališča. Njihova uporaba se s starostjo povečuje, kar pomembno vpliva na pojavnost pomembnih neželenih učinkov na zgoraj opisane organske sisteme in pojav pomembnih interakcij v primeru polifarmacije. Poleg nefrotoksičnosti, ki je pomemben zaplet kroničnega jemanja NSAR, so med predstavniki te skupine opazne razlike v tveganju neželenih učinkov s strani prebavil, okvare jetrne funkcije in srčno-žilni dogodki. Predpisovanje NSAR mora biti zato individualno in osredotočeno na bolnikovo starost, pridružene bolezni in sočasno prepisana zdravila. Ključnega pomena je tudi dobra anamneza o rednem zdravljenju, ki ga prejema posamezen bolnik, vključno z zdravili, ki jih je morda prejel brez recepta. Glede slednjih ima zdravnik pomembno nalogo, da bolnika ustrezno izobrazí o tveganjih, neželenih učinkih in možnih resnih zapletih zdravljenja (tako kratkotrajnega kot tudi večletne uporabe) (14).

## ZAKLJUČEK

Paracetamol in nesteroidna protivnetna zdravila so med najbolj pogosto uporabljanimi zdravilnimi učinkovinami in so ob upoštevanju pravilnega odmerjanja relativno varna. Preveliko odmerjanje paracetamola lahko zaradi tvorbe toksičnega presnovka povzroči akutno jetrno odpoved. Precej resne neželene učinke imajo lahko tudi predstavniki skupine NSAR, zlasti na prebavila, ledvice, jetra in srčno-žilni sistem. Pri preprečevanju zastrupitev s paracetamolom in/ali NSAR imajo pomembno vlogo tako zdravstveni delavci (zdravniki, farmacevti, medicinske sestre) kot tudi farmacevtska industrija ter regulatorni in zakonodajni organi, zlasti, ker so te učinkovine dostopne tudi v prosti prodaji.

## LITERATURA

1. Šarc L, Jamšek M, Grenc D, Brvar M. Smernice za zdravljenje zastрупitev s paracetamolom. *Zdrav Vestn* 2014;83:201–8.
2. Jamšek M. Zastрупitve. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča; 2018. p.1500–1.
3. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the Risks of Chronic Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use in Older Adults. *Ann Longterm Care* 2010;18:24–7.
4. Meunier L, Larrey D. Recent Advances in Hepatotoxicity of Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Annals of Hepatology* 2018;17:187–91.
5. Kostnapfel T, Albreh Tt. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2019. Dostopno 20.10.2020 na URL: <http://www.nijz.si>.
6. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, et al. *Poisoning & drug overdose*. McGraw-Hill, 2018.
7. Saad J, Mathew D. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) Toxicity. Dosegljivo 20.10.2020 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526006/>.
8. Yuen Ho K, Gwee KA, Kuang Cheng Y, Hon Yoon K, Tak Hee H, Omar AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res* 2018;11:1937–48.
9. Cavalcanti Lucas GN, AC Carneiro Leitão, et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol* 2019; 41:124–30.
10. Arrol M. Akutni intersticijski nefritis. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 401–7.
11. Arrol M. Kronične tubulointersticijske bolezni ledvic. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 409–16.
12. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, Wolf IK, Grams D, Schaffrath Rosario A, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;16:28.
13. Wolf MS, King J, Jacobson K, Di Francesco L, Cooper Bailey S, Mullen R, et al. Risk of Unintentional Overdose with Non-Prescription Acetaminophen Products. *J Gen Intern Med* 2012;27:1587–93.
14. Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med* 2018;130:188–99.





