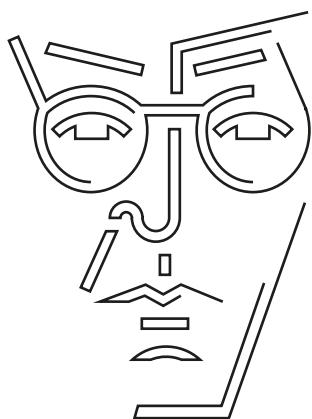


UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



**Izbrana
poglavja
iz interne
medicine
2021**

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 2021 : [univerzitetni učbenik] / ure-
dnika Zlatko Fras in Mitja Košnik. - Ljubljana : Medicinska fakulteta, Katedra
za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2021

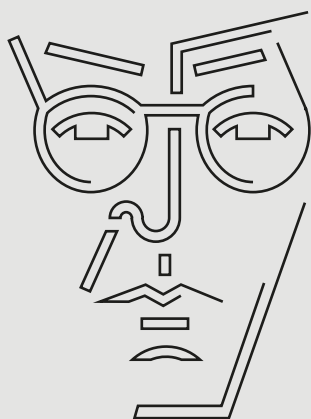
ISBN 978-961-267-209-6 (Medicinska fakulteta)
COBISS.SI-ID 82662403

ISBN 978-961-267-209-6



9 789612 672096

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 2021

univerzitetni 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

2021

Naklada

500 izvodov

Oblikovanje in priprava za tisk

Zdravko Topolnjak

Tisk

Nonparel, Škofja Loka

IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE 2021

STVARNO KAZALO

I. COVID-19 V INTERNI MEDICINI	15
Predstavitve rezultatov spremljanja bolnikov iz pokovidne pulmološke ambulate	
Matjaž Turel, Frosina Markoska, Maja Badovinac, Anže Žgank, Saša Rink, Matevž Harlander, Nadja Koren Pucelj	17
Covid-19, cepljenje in hemostaza	
Mojca Božič Mijovski, Tjaša Vižintin Cuderman	25
Vodenje sladkorne bolezni v času epidemije covid-19	
Miodrag Janić	37
Nuklearna kardiologija v času epidemije covid-19	
Monika Štalc	45
Covid-19 – nadbolezen, ki ni smela na hematologijo	
Samo Zver	53
Delni rezultati raziskave o humoralnem odzivu na cepljenje proti covidu-19 pri zaposlenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana	
Manca Ogrič, Katja Lakota, Polona Žigon, Snežna Sodin-Šemrl, Žiga Rotar, Saša Čučnik	59
II. KLINIČNA FARMAKOLOGIJA IN TOKSIKOLOGIJA	69
Skrajnosti v farmakološkem zdravljenju arterijske hipertenzije	
Jana Brguljan Hitij	71
Zdravila za zdravljenje hipotiroze	
Simona Gaberšček	77
Bisfosfonati: v 50 letih od mehčalcev vode do imunomodulatorjev	
Mojca Jensterle Sever	85
Alkoholni maček – zdravstveni in družbenoekonomski izziv	
Lucija Šarc, Lenart Demšar, Boris Podobnik, Miran Brvar	93
Internistične bolezni in onesnaženo okolje v Sloveniji	
Miran Brvar	101
III. EOZINOFILIJA	117
Obravnavanje starostnika v internistični medicini	
Mišo Šabovič	119
Starostnik in krhkost	
Gregor Veninšek	129
Padci in zlomi	
Boštjan Salobir	139
Prehrana starostnikov	
Nada Rotovnik Kozjek	151

Kakovost življenja in moteči simptomi slovenskih bolnikov v zadnjih dveh mesecih življenja - izsledki primerjave z drugimi državami v EU projektu ACTION	
Urška Lunder	159

IV. AKTUALNE TEME – ALERGOLOGIJA 167

Genetski razlogi za anafilaksijo	
Mitja Košnik, Matija Rijavec, Julij Šelb, Peter Korošec	169

V. AKTUALNE TEME - GASTROENTEROLOGIJA 179

Endoskopsko zdravljenje prekancerov ter rakov želodca in debelega črevesa in danke	
Samo Plut	181
Sodobna obravnava bolnikov s tumorji jeter	
Gašper Boltežar	189
Nerefluksna vnetja požiralnika	
Gregor Novak	195
Polipi kolona in polipozni sindromi	
Aleksandar Gavrič, Borut Štabuc	201

VI. AKTUALNE TEME – NEFROLOGIJA 209

Zdravljenje ledvične anemije	
Jakob Gubenšek	211

VII. AKTUALNE TEME – PNEVMOLOGIJA 217

Vpliv okužb z respiratornimi virusi na poslabšanja astme in KOPB	
Irena Šarc	219
Ambulantna obravnava bolnikov s pljučnim infiltratom	
Mateja Marc Malovrh	227
Okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami	
Petra Svetina	233
Genetika v pulmologiji	
Julij Šelb	239
Orodje za zgodnje in pravočasno odkrivanje bolnikov s problematično astmo	
Sabina Škrгат, Davorina Petek	251

VIII. AKTUALNE TEME – REVMA TOLOGIJA 257

Obravnava revmatoloških bolnikov s prizadetostjo pljučnega intersticija	
Katja Perdan Pirkmajer, Alojzija Hočev ar, Sonja Praprotnik, Matija Tomšič, Katarina Osolnik, Iztok Holc, Artur Pahor, Klara Svenšek, David Lestan, Žiga Rotar	259

IX. SODOBNE TEHNOLOGIJE 267

Začasna mehanska cirkulatorna podpora pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem	
Gregor Pogljajen, Bojan Vrtovec	269

Sodobni pristopi pri nuklearnomedicinskem diagnosticiranju hiperparatiroidizma	
Luka Ležaić	277
Biopsija levega prekata pri diagnosticiranju miokarditisa	
Andreja Černe Čerček, Bpr Antolič, Zvezdana Dolenc Stražar, Matjaž Šinkovec	285
Napredne metode za učinkovito in varno zniževanje holesterola v lipoproteinih nizke gostote	
Zlatko Fras	293
Sodobne tehnologije pri zdravljenju sladkorne bolezni	
Aleš Skvarča	313
Nova paradigma v zdravljenju osteoporoze: najprej osteoanabolik	
Tomaž Kocjan	319
X. ZDRAVLJENJE S KRVJO	327
Kje se konča delo transfuziologa in vlogo prevzame klinični zdravnik	
Matevž Škerget, Primož Rožman	329
Neželeni sopojavi zdravljenja s krvnimi pripravki in hemovigilanca	
Barbara Skopec, Primož Požanel	339

SEZNAM AVTORJEV

- Dr. Bor Antolič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Maja Badovinac, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Gašper Boltežar, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Doc.dr. Mojca Božič Mijovski, spec. med. biokem., Klinični oddelek za žilne bolezni, 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
- Prof. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Andreja Černe Čerček, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Saša Čučnik, univ. dipl. biol., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
- Lenart Demšar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Zvezdana Dolenc Stražar, dr.med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 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 Gaberšček, 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. Aleksandar Gavrič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana

- Prof. dr. Jakob Gubenšek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, 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
- Doc. dr. Iztok Holc, dr. med., Oddelek za revmatologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Maribor; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, SI-2000 Maribor
- Doc. dr. Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 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; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, 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, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Nadja Koren Pucelj, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Peter Korošec, univ.dipl.biol., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva 10, SI-1000 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, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Katja Lakota, mag. farm., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper

- David Lestan, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Urška Lunder, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Dr. Mateja Marc Malovrh, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Frosina Markoska, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Gregor Novak, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Manca Ogrič, mag. lab. biomed., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Prim. Katarina Osolnik, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Prim. prof. Artur Pahor, dr. med., Oddelek za revmatologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Maribor; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, SI-2000 Maribor
- Prof. dr. Jernej Pajek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, 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. Katja Perdan Pirkmajer, 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. Davorina Petek, dr. med., Zdravstveni zavod Zdravje, Medicinski center Ljubljana, Vilharjev podhod 1, SI-1000 Ljubljana; Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, p.p. 2218, SI-1000 Ljubljana
- Samo Plut, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana

- Boris Podobnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Gregor Poglajen, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, 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. Primož Požnenel, dr. med., Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva 6, SI-1000 Ljubljana
- Prim. Gorazd Požlep, dr.med., Klinični oddelek za anesteziologijo in perioperativno intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Sonja Praprotnik, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Matija Rijavec, univ. dipl. mikrobiol., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Biotehniška fakulteta, Oddelek za biologijo, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, SI-1000 Ljubljana
- Saša Rink, dr.med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Žiga Rotar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr.med., Enota za klinično prehrano, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana; Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Primož Rožman, dr. med., Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva 6, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Boštjan Salobir, dr.med., Center za geriatrično medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Barbara Skopec, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Aleš Skvarča, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Snežna Sodin-Šemrl, univ. dipl. biol., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana

- Asist. Klara Svenšek, dr. med., Oddelek za revmatologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Maribor; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, SI-2000 Maribor
- Petra Svetina, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, 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
- Asist. mag. Irena Šarc, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Dr. Lucija Šarc, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Julij Šelb, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Prof. dr. Matjaž Šinkovec, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, 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. Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Sabina Škrgat, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Štabuc, 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. Monika Štalc, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Matija Tomšič, 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

- Prim. mag. Matjaž Turel, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Gregor Veninšek, dr.med., Center za geriatrično medicine, 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
- Prof. dr. Bojan Vrtovec, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, 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
- Anže Žgank, dr.med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Polona Žigon, univ. dipl. mikrobiol., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana



COVID-19 V
INTERNI MEDICINI

1/

PREDSTAVITEV REZULTATOV SPREMLJANJA BOLNIKOV IZ POKOVIDNE PULMOLOŠKE AMBULANTE

RESULTS OF PATIENTS MONITORED IN OUR POST-COVID-19 OUTPATIENT CLINIC

**MATJAŽ TUREL¹, FROSINA MARKOSKA¹,
MAJA BADOVINAC¹, ANŽE ŽGANK¹, SAŠA RINK¹,
MATEVŽ HARLANDER^{1,2}, NADJA KOREN PUCELJ¹**

IZVLEČEK

Priporočila za spremljanje bolnika po preboleli kovidni pljučnici so bila objavljena v okviru Združenja pulmologov Slovenije (zadnja izdaja 15. junija 2021). V prispevku predstavljamo rezultate iz naše pokovidne ambulate. Retrospektivno smo zbrali podatke bolnikov, pregledanih v pokovidni ambulanti Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergologijo UKC Ljubljana med 29.11.2020 in 12.5.2021. V raziskavo je bilo vključenih 143 bolnikov s povprečno starostjo 64,7 leta. Ob ambulantnem pregledu, ki smo ga opravili vsaj tri mesece po prvem pozitivnem testu PCR za SARS-CoV-2, smo na rentgenogramu pljuč pri veliki večini ugotavljali popoln umik kovidne pljučnice ali pa so bili vidni zgolj minimalni ostanki. Le pri manjšem deležu bolnikov je bil prisoten delni regres pljučnice. Nadaljnji potek po kovidni pljučnici je večinoma ugoden. Dodatno diagnosticiranje, razen v primeru ugotovljene druge, s kovidno pljučnico nepovezane pljučne patologije, ali dodatno zdravljenje z zdravili niso bili potrebni. Ocenjujemo, da je pri veliki večini bolnikov zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi potekalo brez pomembnih neželenih učinkov oziroma zapletov.

Ključne besede: covid-19, pljučnica, kortikosteroidno zdravljenje, spremljanje.

ABSTRACT

Slovenian Respiratory Society published recommendations for monitoring the patients after suffering covid-19 pneumonia (last edition was on 15 June 2021). In this article we present the results from our post-covid-19 outpatient department (of the Clinical Department of Lung Diseases and Allergology at the University Medical Centre of Ljubljana). We retrospectively collected data from patients examined between 29 November 2020 in 12 May 2021. Our study included 143 patients with an average age of 64,7 years. Physical examination was performed at least 3 months after positive PCR test for SARS-CoV-2. Complete regression of covid-19 pneumonia was observed on the chest x-ray in majority of patients. Further course of covid-19 pneumonia is mostly favourable. Additional diagnosis or additional drug treatment was not required, except in case of other non-covid-19 pathology. It is estimated that treatment with systemic corticosteroids was performed without significant side effects or complications in most cases.

Keywords: covid-19, pneumonia, corticosteroid therapy, monitoring.

UVOD

Decembra leta 2019 se je v Wuhanu na Kitajskem pojavila bolezen covid-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2. Zaradi njenega hitrega širjenja je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) 11.3.2020 razglasila pandemijo (1). Okužba s SARS-CoV-2 se odraža zelo različno, od popolnoma brezsimptomne okužbe do hude pljučnice ali celo smrti. Glavni simptomi so vročina, kašelj, oslabelost, dispneja, boleče grlo, glavobol, bolečine v mišicah, driska in bruhanje (2). Večina bolnikov s kovidno pljučnico po odpustu iz bolnišnice potrebuje kontrolno rentgensko slikanje pljuč in kontrolni pregled pri osebnem zdravniku. Osební zdravnik ali lečeči specialist, ki je bolnika vodil med bolnišničnim zdravljenjem, lahko bolnika napoti na pregled k pulmologu v pokovidno ambulantno. Priporočila za spremljanje bolnika po kovidni pljučnici so bila izdana v okviru Združenja pulmologov Slovenije januarja 2021 (3). V prispevku bomo predstavili rezultate naše pokovidne ambulante.

NAMEN ANALIZE PODATKOV

Z analizo podatkov želimo oceniti radiološke in funkcionalne spremembe s strani dihal po prebolelikovidni pljučnici in potrebo po nadaljnjem ali dodatnem zdravljenju (s kortikosteroidi, antibiotiki) ter oceniti, ali moramo prilagoditi način obravnave sledenja.

METODE

Retrospektivno smo zbrali podatke bolnikov, obravnavanih v pokovidni ambulanti Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergologijo UKC Ljubljana med 29.11.2020 in 12. 5. 2021. Pregled je obsegal anamnezo, klinični pregled, rentgensko slikanje pljuč v dveh projekcijah, kontrolo laboratorijskih izvidov (hemogram, diferencialna krvna slika, C-reaktivni protein, feritin, D-dimer) ter meritev pljučne funkcije – spirometrijo z difuzijsko kapaciteto pljuč. Podatke smo analizirali s statističnim programom SPSS, za izračun možnih korelacij pa smo uporabili Spearmanov Rho test.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 143 bolnikov (42% žensk) s povprečno starostjo 64,7 leta ($\pm$ SD 14,6 leta) in povprečnim indeksom telesne mase 28,5 kg/m² ($\pm$ SD 5,5). 103 bolniki (72%) so pred pregledom potrebovali bolnišnično zdravljenje, ki je trajalo v povprečju 17 dni (12–25 dni). 86 bolnikov je prejelo sistemski kortikosteroid, in sicer 24 bolnikov deksametazon, 17 metilprednizolon ter 45 bolnikov sprva deksametazon, nato pa na podlagi priporočil, ki smo jih izdelali skupaj z infektologi (3), zaradi neugodnega poteka metilprednizolon v višjih odmerkih.

62 bolnikov (43%) je po ukinitvi visokega odmerka kortikosteroida prejelo nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom, 52% bolnikov pa je med bolnišničnim zdravljenjem prejelo zdravljenje z antibiotiki.

Ob pregledu v ambulanti so bolniki 49% navajali težko dihanje pri naporu in v 20% bolečino v prsnem košu. Srednji čas od pozitivnega izvida testa PCR SARS-Cov-2 do pregleda je bil 71 dni. V Tabeli 1 navajamo ocene sprememb na rentgenogramu pljuč in spremembe v pljučni funkciji. Pri 6 bolnikih smo ob pregledu ugotovili drugo pljučno bolezen.

Tabela 1. Podatki prvega ambulantnega pregleda v pokovidni ambulanti.

Simptomi	
težko dihanje ob naporu (n, %)	70 (49,0 %)
bolečina v prsnem košu (n, %)	29 (20,3 %)
Dnevi od pozitivnega izvida testa PCR SARS-CoV-2 do pregleda (mediana, Q1–Q3)	71 (58–86)
Rentgenogramska ocena infiltratov v pljučih (n = 138, 5 manjkajočih)	
enako (n, %)	1 (0,7 %)
delni regres (n, %)	16 (11,6 %)
minimalni ostanki (n, %)	55 (39,9 %)
popolni regres (n, %)	66 (47,8 %)
Pljučna funkcija	
FVC, % (povprečje, SD), n = 112	87,9 (15,4)
FEV1, % (povprečje, SD), n = 112	90,4 (17,9)
DLco, % (povprečje, SD), n = 98	71,8 (17,3)
DLco/VA, % (povprečje, SD), n = 98	89,8 (14,9)
Pljučna funkcija pod normalnimi vrednostmi	
FVC < 80% (n, %)	30 (26,8)
FEV1 < 80% (n, %)	24 (21,4)
DLco < 80% (n, %)	64 (65,7)
DLco/VA < 80% (n, %)	28 (28,3)
Novoodkrita pljučna bolezen (n, %)	6 (4,2%)

Legenda: FVC – forsirana vitalna kapaciteta; FEV1– Pretok zraka v prvi sekundi izdih; DLco–difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid; DLco/VA razmerje med difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksidom in alveolnim volumnom.

V Tabeli 2 navajamo laboratorijske vrednosti ob sprejemu v bolnišnico in ob ambulantnem pregledu.

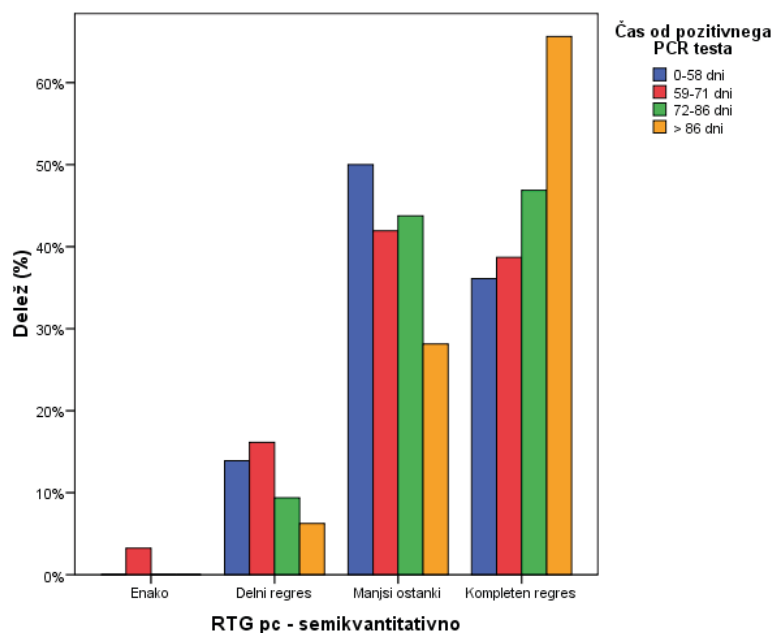
Tabela 2. Laboratorijske vrednosti ob sprejemu v bolnišnico in ob ambulantnem pregledu.

	Vrednosti ob sprejemu v bolnišnico		Vrednosti ob ambulantnem pregledu	
	povprečje	SD	povprečje	SD
levkociti	7,77	3,94	8,40	2,52
hemoglobin	134	17	137	12
trombociti	240	115	259	75
limfociti	0,99	0,65	2,05	1,04
feritin	1040	1021	222	234
LDH	5,53	2,05	3,59	0,99
D-dimer	2990	6554	1033	1592
CRP	107	86	10	19

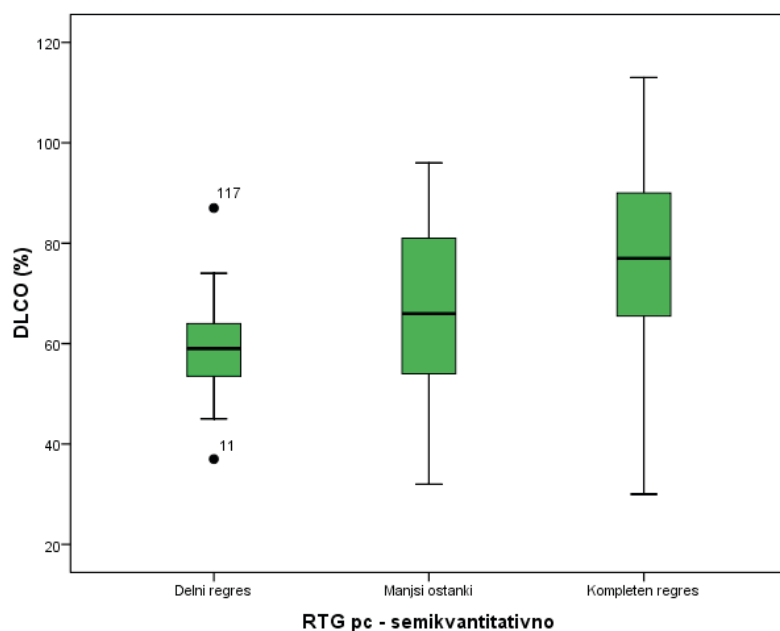
Legenda: LDH – laktatna dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; SD – standardni odklon.

Popolni regres pljučnice smo najpogosteje ugotavljali ob ambulantnih pregledih, ki smo jih opravili več kot 86 dni od prvega pozitivnega izvida testa PCR SARS CoV-2 (Slika1).

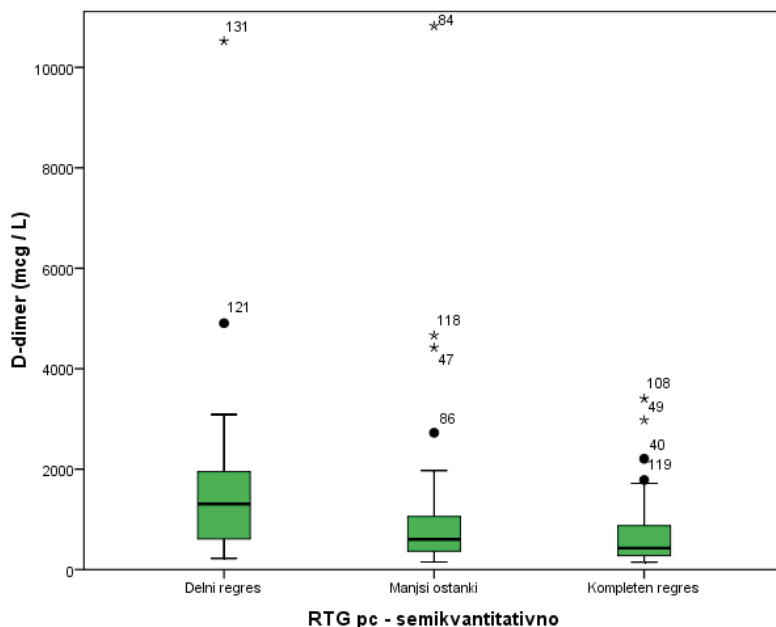
Ugotovili smo statistično značilno korelacijo med difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid(DLco), D-dimerom in feritinom z radiološkimi spremembami v pljučnem parenhimu (Slike 2–4).



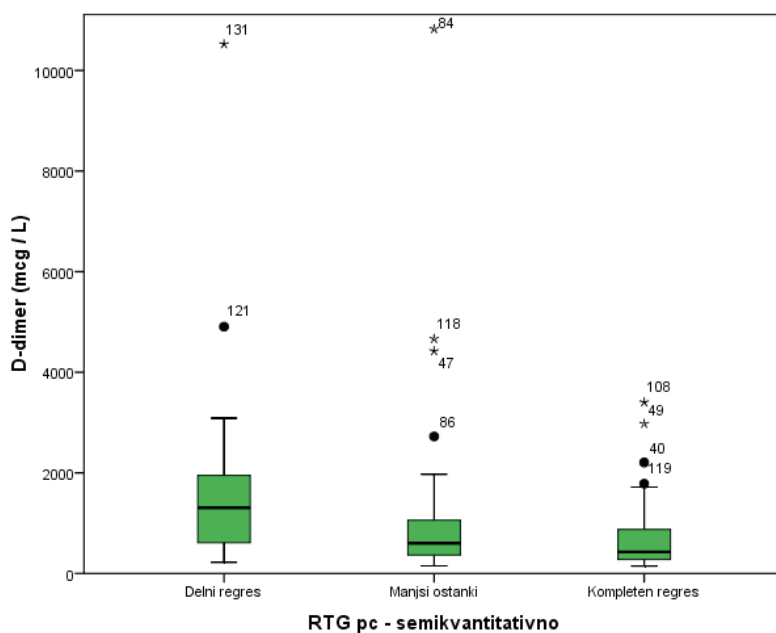
Slika 1. Prikaz z rentgenogramom ocenjenega stanja infiltratov ob prvem ambulantnem pregledu glede na čas od pozitivnega izvida testa PCR za SARS-CoV-2.



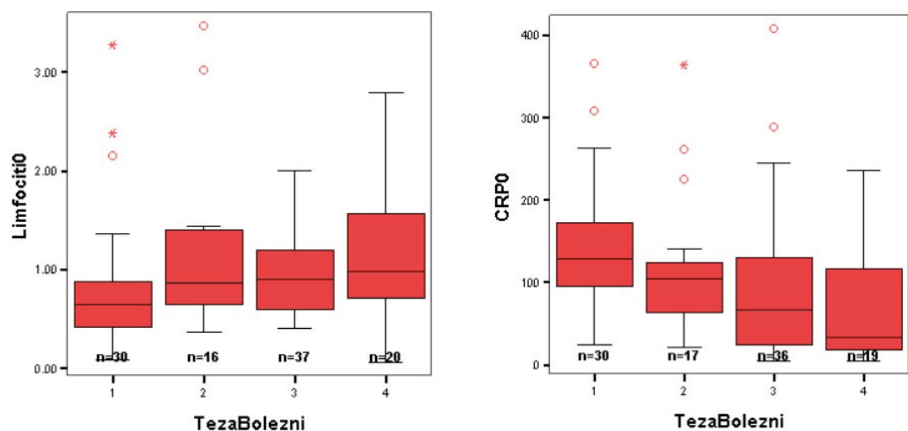
Slika 2. Korelacija med odstotkom predvidene difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DLco) in rentgenoško oceno ostankov infiltratov v pljučih ob prvem ambulantnem pregledu (Spearmanov Rho 0,359; $p < 0,001$).



Slika 3. Korelacija med kontrolnim feritinom in rentgenogramsko oceno ostankov infiltratov ob prvem ambulantnem pregledu (Spearmanov Rho $-0,273$; $p=0,002$).

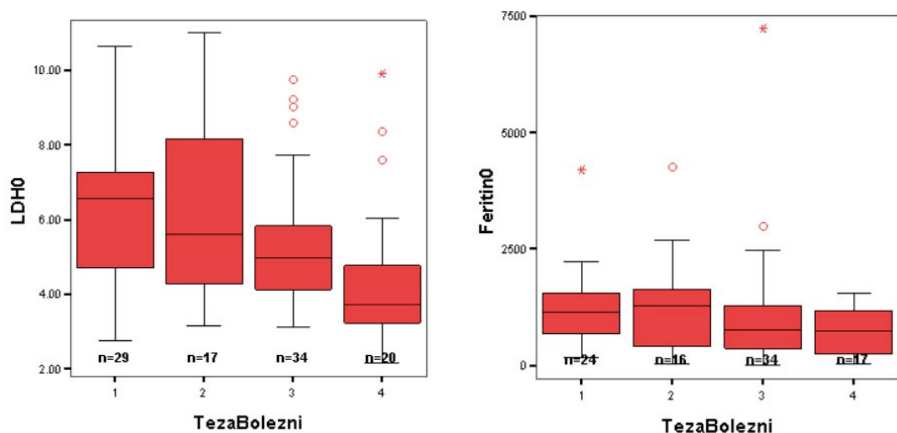


Slika 4. Korelacija med kontrolnim D-dimerom in rentgenogramsko oceno ostankov infiltratov ob prvem ambulantnem pregledu (Spearmanov Rho $-0,279$; $p=0,003$).



Slika 5 (levo) in 6 (desno): Korelacija med številom limfocitov ob sprejemu in resnostjo bolezni* (levo). Korelacija med C-reaktivnim proteinom (CRP) ob sprejemu in resnostjo bolezni* (desno).

Legenda: * Resnost bolezni glede na maksimalno potrebo po kisiku: 1. OHIO, 2. 60% VM, 3. < 60%VM, 4. brez kisika.



Slika 7 (levo) in 8 (desno): Korelacija med laktatno dehidrogenazo (LDH) ob sprejemu in resnostjo bolezni* (levo). Korelacija med feritinom ob sprejemu in resnostjo bolezni* (desno).

Legenda: * Resnost bolezni glede na maksimalno potrebo po kisiku: 1. OHIO, 2. 60% VM, 3. < 60%VM, 4. brez kisika.

RAZPRAVLJANJE

Ob ambulantnem pregledu, ko so od prvega pozitivnega izvida testa PCR za SARS-CoV-2 minili vsaj trije meseci, smo na rentgenogramu pljuč pri veliki večini ugotavljali popoln regres kovidne pljučnice ali le minimalne ostanke. Samo pri manjšem deležu bolnikov je bil takrat prisoten delni regres pljučnice. V povprečju so bili volumni v spirometriji v mejah normalnih vrednosti, difuzijska kapaciteta za CO pa le malo znižana.

Potrdili smo dobro obratno sorazmerno korelacijo med difuzijsko kapaciteto pljuč, D-dimerom in feritinom z radiološkimi spremembami v pljučnem parenhimu. Primerljivi rezultati so

bili objavljeni tudi v drugih raziskavah po svetu (2). Morebitne korelacije med izhodiščnimi vrednostmi laboratorijskih parametrov (ob sprejemu v bolnišnico) in ambulantno radiološko oceno sprememb ali pljučno funkcijo po kovidni pljučnici nismo našli. Ocenjujemo, da je vzrok različna stopnja resnosti bolezni ob prihodu v bolnišnico. Potek bolezni je namreč v zgodnji fazi zelo dinamičen in se lahko spreminja v dnevih ali celo urah.

Med pregledanimi bolniki je bilo nekoliko več moških (58%), ki so imeli v povprečju povečan indeks telesne mase (ITM28,5 kg/m²). Tako moški spol kot povišan ITM sta znana dejavnika tveganja za težji potek bolezni (4).

Pri šestih bolnikih smo ob pregledu odkrili dodatno pljučno bolezen oziroma sum na dodatno bolezen. Prepoznali smo dva primera intersticijske pljučne bolezni (amiodaronski pnevmonitis in navadno intersticijsko pljučnico). Pri treh bolnikih smo se zaradi za tumor sumljivih sprememb, vidnih na rentgenogramu, odločili za dodatno diagnosticiranje. Pri enem bolniku, ki je zaradi kovidne pljučnice 39 dni prejemal metilprednizolon, smo ugotovili aspergilom. Pri ostalih bolnikih nismo beležili okužb, ki bi jih lahko povezovali z dolgotrajnim zdravljenjem s sistemskimi kortikosteroidi. Med bolnišnično obravnavo je sicer 52% bolnikov prejelo tudi zdravljenje z antibiotiki. To dejstvo pripisujemo težavnemu razlikovanju med bakterijsko okužbo in značilnostmi kovidne pljučnice. Vrednosti laboratorijskih kazalnikov so v določeni fazi bolezni (še zlasti imunski fazi kovidne pljučnice) v obeh primerih podobne. Ne izključujemo možnosti, da so bili antibiotiki predpisani tudi zaradi strahu pred razvojem okužbe ob znanem imunosupresivnem učinku sistemskih kortikosteroidov.

Naša raziskava ima tudi pomanjkljivosti. Ker ni bila prospektivna, ne moremo sklepati o ustreznosti obravnave in še zlasti ne o učinkih zdravil, ki bi lahko vplivali na potek. Zaenkrat so bili na voljo podatki, zbrani ob prvem pregledu, in ne ob morebitnih dodatnih pregledih, zato o nadaljnjem poteku in dolgotrajnih posledicah kovidne pljučnice ne moremo razpravljati. Ocenjujemo, da bomo takšno oceno lahko podali leto dni po okužbi. Bolniki so bili glede na resnost prebolevanja kovidne pljučnice različni, zato bopotrebna razvrstitev v skupine glede na resnost bolezni. Pričakujemo, da bo pozne posledice utrpeli manjši del bolnikov, predvsem tisti, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje z neinvazivnim ali invazivnim umetnim predehanjem. Podobno ugotavljajo tudi raziskovalci po svetu (2).

Glede na ugoden potek rekonvalescence po kovidni pljučnici pri večini bolnikov ocenjujemo, da verjetno večine bolnikov z blažjim potekom bolezni ob odsotnosti težav ne bo potrebno redno slediti. Predvsem se zdi, da bi bilo intervale med pregledi kot tudi njihovo pogostost smiselno podaljšati. Na sledenje bi morali vplivati predvsem resnost kovidne pljučnice in simptomi v obdobju rekonvalescence po odpustu iz bolnišnice. O napotitvah na specialistično obravnavo pri bolnikih z lažjim potekom bolezni bi moral odločati specialisti družinske medicine.

ZAKLJUČEK

Potek rekonvalescence po kovidni pljučnici je večinoma ugoden. Dodatno diagnosticiranje, razen v primeru ugotovljene druge, s kovidno pljučnico nepovezane pljučne patologije, ali dodatno zdravljenje z zdravili nista bila potrebna. Ocenjujemo, da je pri veliki večini bolnikov zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi potekalo brez pomembnih neželenih učinkov oz. zapletov. Potrebno bo intenzivno nadaljnje raziskovanje, da bomo dobera spoznali novo bolezen in njene posledice.

LITERATURA

1. WHO. Listings of WHO's response to COVID-19. Dosegljivo 9.6.2021 na <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.
2. Chaolin H, Lixue H, Yeming W, Xia L, Lili R, Xiaoying G, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220–32.
3. Turel M, Kopač P, Harlander M, Edelbaher N, Fležar M, Kecelj P, et al. Priporočila za spremljanje pacientov po preboleli covidni pljučnici. Ljubljana, Golnik: Delovna skupina Združenja pnevmologov Slovenije; 2021.
4. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020;368:m1198.

COVID-19, CEPLJENJE IN HEMOSTAZA

COVID-19, VACCINATION AND HAEMOSTASIS

TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN, MOJCA BOŽIČ MIJOVSKI

IZVLEČEK

Za bolezen covid-19 je značilna aktivacija koagulacije, ki se laboratorijsko kaže predvsem s povišanimi koncentracijami D-dimera, klinično pa s trombotičnimi zapleti, najpogosteje v venah, redkeje v arterijah in v mikrocirkulaciji. Venske tromboembolizme beležimo pri približno 14 % hospitaliziranih bolnikov s covid-19, arterijske tromboze pa pri približno 4 % bolnikov. Po uvedbi cepljenja proti virusu Sars-Cov-2 so pričeli poročati tudi o trombotičnih zapletih po cepljenju. Pri vseh vrstah cepiv je verjetno blago povečana pojavnost venskih tromboembolizmov brez trombocitopenije, zgolj pri vektorskih cepivih pa se izjemno redko, pri eni do dveh osebah na 100.000 cepljenih, lahko 4–28 dni po cepljenju pojavijo tudi tromboze, ki jih spremlja trombocitopenija. Stanje imenujemo »s cepljenjem povzročena imunska trombotična trombocitopenija«. Dejavnikov tveganja zanj še ne poznamo, za ustrezno terapevtsko ukrepanje in ugoden izid pa je ključno zgodnje prepoznavanje zapleta.

Ključne besede: covid-19, aktivacija koagulacije, tromboze, cepiva.

ABSTRACT

In covid-19 activation of coagulation commonly occurs, as shown by increased concentrations of D-dimer. Clinically, it results in excessive blood clot formation both in the venous and in the arterial system as well as in pulmonary microcirculation. Venous thromboembolism occurs in 14% of hospitalized patients, whereas arterial thromboembolism is noted in around 4% of patients. Since the introduction of vaccines against Sars-Cov-2 infection, thromboembolism was reported among side effects. Incidence of venous thromboembolism without thrombocytopenia is slightly increased in all vaccines, while thrombosis with thrombocytopenia, named vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, occurs only with vector-based vaccines. The latter is extremely rare, with incidence of one to two cases in 100.000 vaccinated persons and occurs 4 to 28 days after vaccination. Risk factors are not yet known. Early recognition is essential for successful treatment.

Keywords: covid-19, coagulation activation, thrombosis, vaccines.

UVOD

Že zelo zgodaj v poteku epidemije z virusom Sars-CoV-2 se je pokazalo, da se pri koronavirusni bolezni 2019 (*angl. coronavirus disease, covid-19*) pomembno aktivira hemostaza (1), zato pri bolnikih s covid-19 pogosto prihaja do trombotičnih zapletov, najpogosteje v venah, redkeje v arterijah in v mikrocirkulaciji. Spomladi 2021, nekaj mesecev po prihodu težko pričakovanih cepiv proti virusu Sars-Cov-2, pa so pričeli poročati tudi o sicer izjemno redkih trombotičnih zapletih po cepljenju z vektorskimi cepivi, ki jih spremlja trombocitopenija (2).

V prispevku se bomo osredotočili na mehanizme aktivacije hemostaze pri covid-19 ter na patogenezo in ukrepanje pri trombotičnih zapletih ob njenem prebolevanju, osvetlili pa bomo tudi patogenezo in ukrepanje pri trombotičnih zapletih po cepljenju proti virusu Sars-Cov-2.

HIPERKOAGULABILNOST PRI COVID-19

Že pri prvih bolnikih s covid-19 so opažali primere podaljšanega protrombinskega časa (PČ) in aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), najpogostejša laboratorijska najdba s področja preiskav hemostaze pa je bila povišana koncentracija D-dimera (3). Kasneje so opisali tudi pogosto višjo aktivnost koagulacijskega faktorja VIII in proteina C, višjo koncentracijo fibrinogena in von Willebrandovega faktorja, nižjo aktivnost antitrombina (4,5) ter prisotnost lupusnih antikoagulantov (6). Koagulopatije pri hudih okužbah, kot je sepsa, so pogoste in lahko privedejo do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Pri DIK pretirana aktivacija koagulacije privede do porabe koagulacijskih faktorjev, kar se laboratorijsko kaže s povišanimi koncentracijami kazalnikov aktivirane koagulacije, kot so D-dimer in produkti razgradnje fibrin(ogen)a, in s podaljšanimi koagulacijskimi časi (PČ, APTČ). Sprva so poročali, da je kar 70 % bolnikov, ki so umrli zaradi covid-19, izpolnjevalo merila za DIK (5), a se je izkazalo, da se je DIK razvil šele kasneje v poteku bolezni in da je koagulopatija pri covid-19 drugačna; nekateri avtorji so jo poimenovali pljučna intravaskularna koagulopatija (PIK) (7). Pri covid-19 v začetku bolezni izmerimo povišane koncentracije kazalnikov aktivacije koagulacije, medtem ko je koncentracija fibrinogena normalna ali blago zvišana, PČ in APTČ pa nista podaljšana (5, 7). PIK je posledica močnega imunskega odziva na difuzno vnetje in poškodbe alveolov, obsežne aktivacije makrofagov in motenega uravnavanja prirojenega imunskega odziva (zavrtu izražanje receptorja ACE2, preko katerega SARS-CoV-2 vstopa v celice). Okrnjena je tudi pomembna vloga endotelnih celic pri vzdrževanju normalne hemostaze, uravnavanju fibrinolize in vzdrževanju prepustnosti žilne stene (7). V raziskavi *in vitro* so pokazali, da ima beljakovina bodice S, s katero se SARS-CoV-2 veže na receptor ACE2, lahko pa se z virusnega delca odcepi in je v prosti obliki prisoten v različnih tkivih in telesnih tekočinah, sama po sebi patofiziološko vlogo: povzroči strukturne spremembe v verigah fibrin(ogen)a β in γ , protrombinu in komplementu 3. Spremenjene beljakovine imajo drugačno konformacijo in so bolj odporne na razgradnjo s tripsinom (8). Na razgradnjo odporni strdki skupaj z okrnjeno fibrinolizo, ki se kaže s povišanimi koncentracijami zvišalca tkivnega aktivatorja plazminogena tipa 1 (PAI-1), vztrajajo dva meseca in več po akutni bolezni covid-19 (9).

PREISKAVE HEMOSTAZE PRI BOLNIKI S COVID-19

Kljub številnim opisanim spremembam v hemostatskem ravnovesju ima vlogo pri obravnavi bolnikov s covid-19 le ozek nabor laboratorijskih preiskav hemostaze. Priporočen nabor preiskav ob sprejemu v bolnišnico in nato na 2–3 dni vključuje PČ, APTČ, fibrinogen in D-dimer.

Te preiskave omogočajo zgodnje prepoznavanje koagulopatije, vključno z DIK (10). Čeprav gre za dobro uveljavljene in široko dostopne laboratorijske preiskave, se moramo zavedati, da nobena od njih ni standardizirana, kar v nekaterih primerih otežuje njihovo tolmačenje, predvsem pa pomeni neprimerljivost rezultatov različnih laboratorijev.

Protrombinski čas

Ker je PČ ena najpogostejše izvedenih laboratorijskih preiskav v svetovnem merilu, ni nenehno, da lahko najdemo tudi precej objav na temo njegove (ne)primerljivosti. PČ izmerimo tako, da vzorcu krvi ali plazme dodamo tkivni tromboplastin in kalcijeve ione ter izmerimo čas do nastanka strdka, ki je odvisen od aktivnosti faktorjev zunanje in skupne poti koagulacije. Ker so različni tkivni tromboplastini različno občutljivi na znižano aktivnost posamičnih koagulacijskih faktorjev, je Svetovna zdravstvena organizacija za bolnike, ki prejemajo antagoniste vitamina K, priporočila izražanje PČ v mednarodnem umerjenem razmerju (*angl.* international normalized ratio, INR). Preračun v INR upošteva občutljivost posameznega tromboplastina glede na referenčni tromboplastin in s tem izboljša primerljivost med različnimi tromboplastinskimi reagenti, kar je olajšalo vodenje zdravljenja z antagonisti vitamina K. Primerljivost pa tudi po preračunu ni popolna, saj k njej prispevajo še drugi dejavniki, od načina zaznave nastanka strdka, vrste vzorca, inkubacijskih časov, različnih dodatkov reagentom itd. (11). Slaba primerljivost rezultatov PČ predstavlja težavo tudi pri uporabi točkovnikov za prepoznavanje DIK, ki vključujejo podaljšanje PČ v sekundah (12), kjer preračun v INR ni primeren, rezultata PČ v sekundah pa na izvidih praviloma ne podajamo, saj se izmerjeni časi razlikujejo že med serijami istega tromboplastina. Predlagane so bile razmejitevne vrednosti v odstotkih, pri čemer bi PČ med 40 % in 70 % prispeval eno točko, PČ pod 40 % pa dve točki (13), vendar bi bilo potrebno te vrednosti potrditi v večjih raziskavah.

APTČ

APTČ izmerimo tako, da vzorec plazme inkubiramo s kontaktnim aktivatorjem in fosfolipidi, nato pa po dodatku kalcijih ionov izmerimo čas do nastanka strdka. Rezultat podajamo v sekundah. Z APTČ zajamemo aktivnost vseh faktorjev notranje in skupne poti koagulacije. Pri bolnikih s covid-19 je APTČ v mejah referenčnih vrednosti ali blago podaljšan (14,15).

APTČ pogosto uporabljamo za spremljanje zdravljenja z nefrakcioniranim (standardnim) heparinom, pri čemer mora podaljšanje APTČ ustrezati koncentraciji heparina 0,3–0,7 IU/mL izmerjeni z anti-Xa, saj se občutljivosti reagentov za APTČ na heparin močno razlikujejo (16). APTČ je široko dostopna preiskava, njena pomanjkljivost pa je odsotnost standardizacije in podvrženost različnim interferencam. Nenehno kratek APTČ glede na odmerek heparina lahko kaže na neodzivnost na heparin, ki je lahko posledica (i) višjih koncentracij FVIII ali/in fibrinogena, (ii) nižjih koncentracij antitrombina, preko katerega heparin zavira koagulacijo, ali (iii) vezave heparina na reaktante akutne faze (npr. na trombocitni faktor 4). V primeru visokih koncentracij produktov razgradnje fibrin(ogen)a v krvi, ti ovirajo potek koagulacije, zato je APTČ lahko lažno daljši. APTČ bo daljši tudi v prisotnosti lupusnih antikoagulantov in ne bo ustrezno odražal učinka heparina. Pri bolnikih s covid-19 se pojavljajo vsa naštetja stanja, zlasti pogosto neodzivnost na heparin pri najbolj kritično bolnih, ki potrebujejo zdravljenje akutne ledvične odpovedi s kontinuirano metodo nadomestnega zdravljenja (CRRT) ali zunajtelesno membransko oksigenacijo (17). Kadar APTČ ni zanesljiv, odmerjamo heparin s pomočjo preiskav anti-Xa; priporočena je metoda, pri kateri dodajamo eksogeni antitrombin (18).

Fibrinogen

Za merjenje koncentracije fibrinogena uporabljamo koagulacijske metode, bodisi metodo po Claussu ali modificirano metodo po Claussu. Obe sta široko dostopni in cenovno ugodni. Merjenje koncentracije fibrinogena kot izpeljanko PČ (t. i. izpeljani fibrinogen) je manj primerno, saj je podvrženo enakim vplivom (predvsem razlikam v občutljivosti tromboplastina) kot PČ, merjenje antigena pa uporabljamo le pri opredelitvi vrste pomanjkanja fibrinogena (19).

Fibrinogen je reaktant akutne faze, zato se njegova koncentracija zviša zaradi okužbe, vnetja in drugih dejavnikov akutnega stresa (20). Pri bolnikih s covid-19 so opisane visoke vrednosti fibrinogena, njihovo nenadno zmanjšanje pa kaže na DIK in je povezano z večjo umrljivostjo (5).

D-dimer

D-dimer nastaja v procesu fibrinolize, ko plazmin razgrajuje premreženi fibrin na podenote D in E, medtem ko kovalentnih vezi med podenotami D sosednjih molekul fibrina ne more razgraditi. Zvišana koncentracija D-dimera je dokaz, da je bila koagulacija aktivirana v zadostni meri, da je prišlo do polimerizacije fibrina, aktivacije FXIII, ki katalizira nastanek kovalentnih vezi med podenotami D, in do aktivacije fibrinolize. Koncentracijo D-dimera merimo z različnimi imunskimi metodami, ki so lahko kvalitativne, semi-kvantitativne ali kvantitativne.

Pri bolnikih s covid-19, ki potrebujejo hospitalizacijo, je zvišana koncentracija D-dimera med najpogostejšimi najdbami. Zvišano koncentracijo D-dimera ima slaba polovica bolnikov s covid-19 ob sprejemu v bolnišnico (1) in je višja pri bolnikih, ki potrebujejo intenzivno zdravljenje (21). V longitudinalni raziskavi, ki so jo opravili Valerio in sod. (22), so imeli bolniki, ki so umrli zaradi covid-19, ob sprejemu v bolnišnico koncentracijo D-dimera 4- do 6-krat nad razmejitveno vrednostjo in je med bolnišničnim zdravljenjem še naraščala. Pri preživelih je bila koncentracija D-dimera ob sprejemu v bolnišnico v povprečju dvakrat nad razmejitveno vrednostjo in med bolnišničnim zdravljenjem ni naraščala.

Pri prenosu tovrstnih podatkov v klinično prakso se moramo zavedati nekaterih omejitev oz. pomanjkljivosti znanstvenih objav. Pogosto so objavljene raziskave opravljene na majhnem številu bolnikov iz ene zdravstvene ustanove ali države, bolniki so izbrani pristrano, raziskave vključene v metaanalize so zelo heterogene, za stopnje bolezni se uporabljajo različna merila (23). V zvezi z D-dimerom se pojavljajo še dodatne pomanjkljivosti, kot jih je opredelil Znanstveni in standardizacijski odbor za fibrinolizo pri Mednarodnem združenju za trombozo in hemostazo (24):

- v večini prispevkov manjka navedba vrste reagenta in proizvajalca;
- večinoma manjka opis lastnosti uporabljene metode (občutljivost, specifičnost, linearnost kvantitativnih metod);
- ni jasno, katere enote so podane (koncentracija D-dimera ali koncentracija fibrinogenu enakovrednih enot, FEU);
- nekonsistentnost pri uporabljenih enotah (mg/L, µg/mL, ng/mL itd.);
- manjka navedba razmejitvene vrednosti.

Iz teh pomanjkljivosti sledi, da na podlagi koncentracije D-dimera trenutno ni varno razlikovati med bolniki s covid-19, ki potrebujejo manj intenzivno antikoagulacijsko zdravljenje, od tistih, ki potrebujejo bolj intenzivno antikoagulacijsko zdravljenje. Prav tako ni varno povečevati odmerkov antikoagulacijskih zdravil na podlagi naraščajoče koncentracije D-dimera ali zmanjševati odmerkov na podlagi padajoče koncentracije D-dimera. Ta strategija bi potrebovala natančno in točno laboratorijsko metodo, serijske meritve in ustrezne randomizirane raziskave za potrditev strategije, na kar še čakamo (24).

TROMBOTIČNI ZAPLETI PRI COVID-19

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

Venski trombembolizmi

Venski trombembolizmi (VTE) so najpogostejši trombotični zaplet pri bolnikih s covid-19. Ogroženi so predvsem bolniki, ki se zaradi covida-19 zdravijo v bolnišnici. Izsledki metaanalize, v katero so vključili 66 raziskav in več kot 28.000 bolnikov, so pokazali, da se kljub preprečevalnemu zdravljenju VTE v povprečju pojavlja pri 14 % bolnikov, zdravljenih v bolnišnici (25). Če so pri bolnikih serijsko opravljali ultrazvok ven, je bilo VTE pričakovano več (40%) kot pri bolnikih, pri katerih serijskih ultrazvokov niso opravljali (9 %). Pojavnost se je pomembno razlikovala tudi med bolniki, zdravljenimi na navadnih oddelkih (8 %) in bolniki, zdravljenimi v intenzivnih enotah (23 %). Pojavnost VTE je bila tudi statistično značilno povezana z večjo smrtnostjo (26).

O pojavnosti VTE pri bolnikih s covid-19, ki so zdravljeni v domačem okolju, je podatkov malo. Zaenkrat se zdi, da v tej populaciji pojavnost VTE ni povečana (27).

K tveganju za nastanek VTE pri bolnikih s covid-19 poleg koagulopatije ter prizadetosti bolnika v sklopu bolezni prispevajo tudi drugi, dodatni dejavniki tveganja: starost, prekomerna telesna teža, moški spol, slaba pomicnost in hospitalizacija, nosečniški zapleti in porod ter spremljajoče bolezni in stanja (maligna bolezen, predhodne VTE, hkratna sistemska bakterijska okužba, srčno popuščanje, respiratorna odpoved, ledvična okvara) (28). Bolnike s potrjeno VTE zdravimo po ustaljenih smernicah za zdravljenje VTE (29–31). Pri izbiri zdravila in odmerka upoštevamo ledvično funkcijo, telesno težo, število trombocitov, vrednosti koagulacijskih preiskav, tveganje za krvavitev 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 posežemo po infuziji nefrakcioniranega heparina. Trombotično zdravljenje je rezervirano za bolnike s pljučno embolijo in hemodinamsko nestabilnostjo (31).

Ob uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja pri vsakem bolniku pretehtamo tudi tveganje za krvavitev, 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 glede prehoda na peroralna antikoagulacijska zdravila. Najbolje je izbrati antikoagulacijsko zdravilo, ki v prvih tednih po odpustu ne zahteva pogostih stikov z zdravstvenim sistemom (32). Če ni zadržkov, predpišemo enega od neposrednih peroralnih antikoagulacijskih zdravil, lahko pa tudi po odpustu nadaljujemo z nizkomolekularnim heparinom.

VTE v sklopu bolezni covid-19 obravnavamo kot sproženo VTE. Antikoagulacijsko zdravljenje traja 3–6 mesecev (29–31). Bolnike spremljamo kot običajno v antikoagulacijskih ambulantah.

Arterijske tromboze

Arterijske tromboze so pri bolnikih s covid-19 redkejšje kot VTE. Po podatkih iz nedavno objavljene metaanalize arterijsko trombozo doživijo približno 4 % bolnikov s covid-19 (33). Arterijske tromboze se pojavljajo tako pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo oziroma dejavniki tveganja zanjo kot tudi pri mlajših bolnikih brez znanih dejavnikov tveganja oziroma brez znanih pridruženih bolezni.

Najpogostejše se arterijske tromboze kažejo kot akutni možganskožilni dogodki. Povezani so z zelo veliko umrljivostjo (skoraj 40 %) ter s povečanim tveganjem za zaplete, predvsem v smislu hemoragične transformacije. Zdravljenje obsega akutno rekanalizacijsko zdravljenje in protitrombotično zdravljenje (34).

Pri bolnikih s covid-19, predvsem pri kritično bolnih, pogosto beležimo povišano raven troponina. Slednja je lahko odraz okvare miokarda ob miokarditisu ali odraz akutne ishemije miokarda (35). Tveganje za akutni koronarni dogodek je v prvih dneh okužbe veliko zaradi sistemskega vnetnega odziva, ki lahko vodi v rupturo aterosklerotičnega plaka, lahko pa pride do zapore koronarne arterije tudi zaradi citokinskega viharja, hipoksične ali endotelne okvare oziroma koronarnega spazma. Zdravljenje akutnega koronarnega sindroma poteka po ustaljenih smernicah (36).

Akutne zapore perifernih arterij ter aorte in njenih vej se kažejo z zelo raznoliko, pogosto dramatično klinično sliko. Neredko so hkrati prisotne zapore več arterij. Nekatere tromboze, predvsem mezenterialnih arterij, so povezane z zelo veliko umrljivostjo. Zdravljenje je kirurško ali znotrajžilno, do razrešitve zapor pa prihaja prehodno v poštev tudi antikoagulacijsko zdravljenje (37,38).

Tromboze v mikrocirkulaciji

Trombotična mikroangiopatija igra pomembno vlogo predvsem pri prizadetosti pljuč v sklopu covid-19, morda pa prispeva tudi k razvoju odpovedi drugih organov pri kritično bolnih. Anti-koagulacijsko zdravljenje pri preprečevanju in zdravljenju trombotične mikroangiopatije verjetno nima pomembne vloge. Trdnih priporočil za zdravljenje trombotične mikroangiopatije zaenkrat ni, so pa nekatere oblike zdravljenja (plazmafereza, zdravljenje s prebolevniško plazmo, biološka zdravila) v fazi kliničnih preizkušanj (39).

TROMBOTIČNI ZAPLETI PO CEPLJENJU

Za cepljenje proti virusu Sars-Cov-2 uporabljamo mRNK in vektorska cepiva. Na dan 30. 9. 2021 je bilo v Evropi uporabljenih 460 milijonov odmerkov mRNK cepiv in 83 milijonov odmerkov vektorskih cepiv (40). Med prijavljenimi neželenimi učinki po cepljenju so tudi trombotični zapleti.

V raziskavah, v katerih so preučevali poročane neželene učinke po cepljenju, o povečani pojavnosti arterijskih tromboz po cepljenju ne poročajo (41,43). V dveh raziskavah se nakuže možnost povečane pojavnosti VTE po cepljenju (41,42), medtem ko v tretji raziskavi tega niso potrdili (43). Vzročna povezanost med cepljenjem in VTE doslej ni bila nedvoumno potrjena, čeprav je v nedavnem poročilu odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance Evropske agencije za zdravila (44) zapisano, da obstaja razumna možnost, da je pri cepivu Ad26.COV2 proizvajalca Janssen VTE možen redek neželeni učinek po cepljenju. Pojavnost VTE po cepljenju je pomembno nižja kot pojavnost VTE ob prebolevanju covid-19; po zadnjih objavljenih podatkih je pojavnost VTE po cepljenju 1,3-krat višja kot v primerljivi necepljeni populaciji, ob prebolevanju covid-19 pa 8-krat višja (41).

Opisane VTE moramo razlikovati od trombotičnih zapletov po cepljenju, ki jih spremlja trombocitopenija. O slednjih so pričeli poročati spomladi 2021 (2,45). Pojavljajo se le po cepljenju z vektorskimi cepivi in so najverjetneje s cepljenjem vzročno povezana. Stanje v literaturi opisujejo z izrazoma »s cepljenjem povzročena imunska trombotična trombocitopenija« (angl. vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT) ali »sindrom tromboze

s trombocitopenijo» (*angl.* thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS) (2,46,47). V nadaljevanju uporabljamo kratico VITT, ki je v našem prostoru najširše v uporabi. Pri VITT tromboze nastanejo praviloma v venskem povirju (pogosto na neobičajnih mestih), redkeje tudi v arterijskem povirju.

S cepljenjem povzročena imunska trombotična trombocitopenija (VITT)

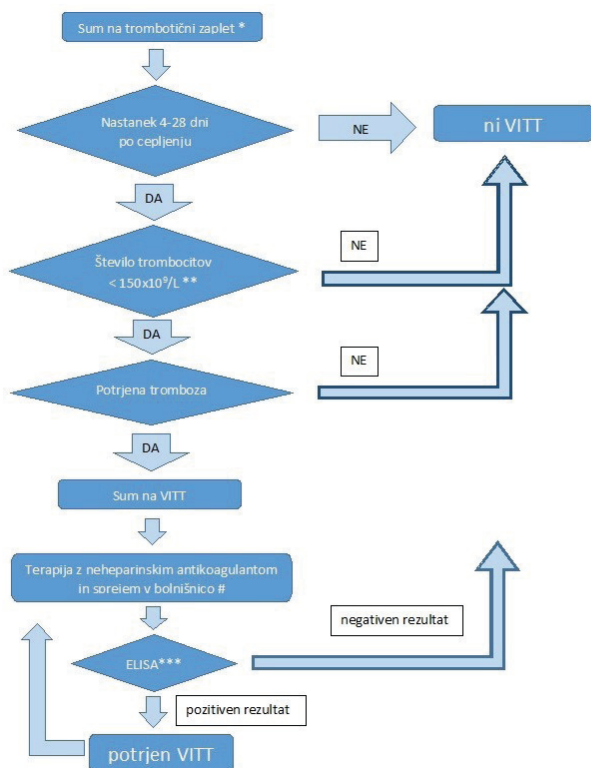
Patofiziološki mehanizem in klinična slika VITT sta podobna kot pri trombocitopeniji, povzročeni s heparinom (HIT) (48). Menijo, da se adenovirus, ki je vektor pri cepivih, veže na trombocite ali na trombocitni faktor 4 in povzroči trombocitno aktivacijo, kar podobno kot pri HIT privede do tromboze (2). Primeri VITT so opisani po cepljenju s cepivom ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca) (2,45), pri katerem je vektor šimpanzi adenovirus, in po cepljenju s cepivom Ad26.COV2.S (49), pri katerem uporabljajo človeški adenovirus (Janssen). Tudi nekatera druga cepiva uporabljajo kot vektor adenovirus, a o tovrstnih zapletih ob njihovi uporabi (še) niso poročali. VITT se ne pojavlja po cepljenju z mRNK cepivi.

VITT je redek zaplet; njegovo pojavnost ocenjujejo v splošni populaciji na 1 primer na 100.000 cepljenih oseb (50), pri mlajših od 50 let pa po nekaterih podatkih pojavnost doseže 1 primer na 50.000 cepljenih oseb. Prizadeta sta lahko oba spola. Dejavnikov tveganja za nastop VITT še ne poznamo, zdi pa se, da osebna ali družinska anamneza trombemboličnih dogodkov v venskem ali arterijskem povirju tveganja za VITT ne povečuje.

Slab mesec po objavi prvih poročil o VITT smo po zgledu mednarodnih združenj (51) tudi pri nas pripravili priporočila za obravnavo oseb s sumom na trombotični zaplet po cepljenju z diagnostičnim algoritmom, ki ga prikazujemo na Sliki 1 (52). Na VITT pomislimo pri osebah, ki 4–28 dni po cepljenju z vektorskim cepivom poiščejo pomoč zaradi kliničnih znakov in simptomov, ki so značilni za trombozo v venskem povirju (klinična slika VTE v možganskih venah in sinusih, trebušnih venah in venah nog ter klinična slika pljučne embolije) ali v arterijskem povirju (klinična slika možganske kapi, akutne arterijske zapore v udih ali na drugih mestih). Bolnika s sumom na VITT napotimo v urgentno internistično ambulantno, kjer poleg hemograma opravimo tudi koagulacijske preiskave D-dimer, fibrinogen, APTČ in PČ ter ustrezno slikovno diagnosticiranje za potrditev tromboze. Če potrdimo trombozo in ugotovimo tudi trombocitopenijo, opravimo še določitev protiteles HIT (anti-PF4/heparin ELISA). Bolnika sprejmemo v bolnišnico, najbolje v terciarni center, in takoj pričnemo z zdravljenjem; zdravljenja ne odlagamo zaradi čakanja na rezultate preiskav za ugotavljanje protiteles proti trombocitom.

Temeljno zdravljenje VITT je antikoagulacijsko, pri čemer uporabljamo neheparinska antikoagulacijska zdravila (fondaparin, argatroban, bivalirudin, ob številu trombocitov $> 50 \times 10^9/L$ lahko tudi apiksaban ali rivaroksaban). Odmerki so enaki kot pri zdravljenju VTE. Priporočajo tudi razmislek o zdravljenju z imunoglobulini v odmerku 0,5–1 g/kg/dan najmanj dva dni zapored; zanje se odločimo vedno, če gre za življenje ogrožajoče tromboze, če je število trombocitov $< 50 \times 10^9/L$ ali če zaradi tveganja za krvavitev ne zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili. Če imunoglobulini niso na voljo ali je število trombocitov $< 30 \times 10^9/L$, predpišemo tudi kortikosteroide (metilprednizolon) v začetnem odmerku 1–2 mg/kg (46,52). Poročajo tudi že o uspešnem zdravljenju z plazmaferezo (53).

Za zdravljenje ne uporabljamo nefrakcioniranega heparina ali nizkomolekularnih heparinov (niti v minimalnih odmerkih, npr. za spiranje katetrov). V akutni fazi ne uporabljamo zvižalcev vitamina K ali antiagregacijskih zdravil. Izogibamo se tudi transfuzijam trombocitov, razen v primeru nujnih invazivnih posegov (52).



Slika 1. Diagnostični postopek pri sumu na VITT – s cepivom povzročeno imunsko trombotično trombocitopenijo (52). HIT – heparinska imunska trombocitopenija, *tromboza je lahko venska ali arterijska, **poleg hemograma določimo še D-dimer, fibrinogen, aPTČ, PČ, *** ELISA-preiskavna metoda za določanje HIT protiteles, # bolnika sprejmemo v terciarni center

Tromboze v venskem povirju zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili vsaj tri mesece. Pri arterijskih trombozah zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili, dokler se število trombocitov ne poveča nad $150 \times 10^9/L$, nato pa antikoagulacijsko zdravljenje lahko nadomestimo z antiagregacijskim (46,52).

Kljub ustrezni prepoznavi in zdravljenju smrtnost pri VITT znaša približno 25 % (54). Zapleta ne moremo preprečiti s preventivnim jemanjem protitrombotičnih zdravil, prav tako niso smiselne koagulacijske preiskave niti določanje števila trombocitov po cepljenju.

Zaključek

V sklopu hiperkoagulabilnosti ob bolezni covid-19 zelo pogosto prihaja do trombemboličnih zapletov, predvsem v venskem povirju. Najbolj ogroženi so bolniki s težkim potekom bolezni. Po drugi strani so možni tudi trombembolične zapleti po cepljenju, a so redki. Med njimi zaradi potencialnega slabega izida izstopa izjemno redka tromboza s pridružno trombocitopenijo, ki so jo opisali le po cepljenju z vektorskimi cepivi. Zapomniti si velja, da tveganje trombemboličnih zapletov ob prebolevanju covid-19 v splošnem močno presega tveganje trombemboličnih zapletov po cepljenju, vendar je pri izbiri vrste cepiva kljub temu smiselno upoštevati posameznikovo tveganje težkega poteka bolezni in spremljajočih trombemboličnih zapletov.

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. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092–101.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507–13.
4. Peyvandif F, Artoni A, Novembrino C, Aliberti S, Panigada M, Boscarino M, et al. Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica* 2020; 106:1472–5.
5. 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.
6. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:288–90.
7. 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–e445.
8. Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, Ngoepe M, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci Rep* 2021; 41(8): BSR20210611.
9. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:172.
10. Favaloro EJ, Lippi G. Recommendations for Minimal Laboratory Testing Panels in Patients with COVID-19: Potential for Prognostic Monitoring. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:379–82.
11. Horsti J, Uppa H, Vilpo JA. Poor agreement among prothrombin time international normalized ratio methods: comparison of seven commercial reagents. *Clin Chem* 2005; 51:553–60.
12. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 86:1327–30.
13. Angstwurm MW, Dempfle CE, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. *Crit Care Med* 2006; 34:314–20.
14. Correa TD, Cordioli RL, Campos Guerra JC, Caldin da Silva B, Dos Reis Rodrigues R, de Souza GM, et al. Coagulation profile of COVID-19 patients admitted to the ICU: An exploratory study. *PLoS One* 2020; 15:e0243604.
15. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1738–42.
16. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119:104–9.

17. Streng AS, Delnoij TSR, Mulder MMG, Sels J, Wetzels RJH, Verhezen PWM. et al. Monitoring of Unfractionated Heparin in Severe COVID-19: An Observational Study of Patients on CRRT and ECMO. *TH Open* 2020;4:e365–e375.
18. Lisman T, Thachil J. Differentiating biochemical from clinical heparin resistance in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:1015–6.
19. Mackie IJ, Kitchen S. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003;121:396–404.
20. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16:21–4.
21. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1324–9.
22. Valerio L, Ferrazzi P, Sacco C, Ruf W, Kucher N, Konstantinides SV, et al. Course of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels in Survivors and Nonsurvivors with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Analysis of 577 Patients. *Thromb Haemost* 2021; 121:98–101.
23. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimmmler M, et al. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/ Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58:2009–16.
24. Thachil J, Longstaff C, Favaloro EJ, Lippi G, Urano T, Kim PY et al. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2020; 18:2408–11.
25. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2020; 4:1178–91.
26. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KMet 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.
27. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, Vinson DR, Liu VX, Schmitt diel JA et al. Incidence of 30-Day Venous Thromboembolism in Adults Tested for SARS-CoV-2 Infection in an Integrated Health Care System in Northern California. *JAMA Intern Med* 2021; 181:997–1000.
28. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost* 2020; 120:1642–53.
29. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;S0012-3692(21)01507-5.
30. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdrav Vestn* 2016; 85:443–57.
31. 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* 2020; 41:543–603.
32. 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. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950–73.
33. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax* 2021; 76:970–979.
34. Tan YK, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap ES, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020; 50:587–95.
35. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emer Med* 2020; 38:1504–7.
36. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy 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. *Eur Heart J* 2021;42:1289–367.
37. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emer Med* 2021; 39:213–8.
 38. Galyfos G, Sianou A, Frountzas M, Vasilios K, Vouros D, Theodoropoulos C, et al. Acute limb ischemia among patients with COVID-19 infection. *J Vasc Surg* 2021;S0741-5214(21)01792-4.
 39. Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res* 2021;202:191–8.
 40. European Medicines Agency (EMA). Safety of COVID-19 vaccines. Dosegljivo 19.10.2021 na URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>.
 41. Burn E, Roel E, Pistillo A, Fernandez-Bertolin S, Aragon M, Reyes C, et al. Thromboembolic Events and Thrombosis With Thrombocytopenia After COVID-19 Infection and Vaccination in Catalonia, Spain. *Lancet* 2021; (pripravljeno za objavo).
 42. Pottegard A, Lund LC, Karlstad O, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 2021;373:n1114.
 43. Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med* 2021;27:1290–7.
 44. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen: Risk for immune thrombocytopenia (ITP) and venous thromboembolism (VTE). Dosegljivo 19.10.2021 na URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-vaccine-janssen-risk-immune-thrombocytopenia-ity-venous-thromboembolism-vte>.
 45. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384:2124–30.
 46. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, Laroche JP, van Dreden P, Ageno Wet al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: Expert opinions. *Thromb Haemost* 2021;121:982–91.
 47. American Society of Hematology. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia). Dosegljivo 19.10.2021 na URL: <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>.
 48. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373:252–61.
 49. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:1964–5.
 50. Marchandot B, Curtiaud A, Trimaille A, Sattler L, Grunebaum L, Morel O, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J Open* 2021;1:oeab014.
 51. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* 2021;19:1585–8.
 52. Kozak M, Nadrah K, Maličev E, Miklič M, Vižintin Cuderman T. Ukrepanje ob trombotičnih zapletih po cepljenju proti virusu Sars-Cov-2. *ISIS* julij 385:2021:49–51.
 53. Rock G, Weber V, Stegmayr B. Therapeutic plasma exchange (TPE) as a plausible rescue therapy in severe vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Transfus Apher Sci* 2021;60:103174.
 54. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med* 2021; 385:1680–9.

VODENJE SLADKORNE BOLEZNI V ČASU EPIDEMIJE COVID-19

MANAGEMENT OF DIABETES DURING THE COVID-19 EPIDEMIC

MIODRAG JANIĆ

IZVLEČEK

Sladkorna bolezen je verjetno povezana s slabšim izidom covid-19. Dobro uravnavanje glikemije je zato ključno tako v samoizolaciji kot v bolnišnici. Za vodenje sladkorne bolezni v domačem okolju pri bolnikih s covid-19 veljajo enaka načela kot ob odsotnosti okužbe. Posebna pozornost je potrebna ob prisotnosti bruhanja ali driske, ko bolniki prejemajo določena peroralna antidiabetična zdravila. V bolnišnici je pri bolnikih s covid-19 glavni stebler sodobnega zdravljenja dihalnega popuščanja zdravljenje z glukokortikoidi. Glukokortikoidi lahko prehodno spremenijo presnovo glukoze in povzročijo klinično pomembno hiperglikemijo. Okužba sama, zlasti pa hkratno zdravljenje z glukokortikoidi, lahko povzroči stresno hiperglikemijo ali z glukokortikoidi povzročeno sladkorno bolezen. Slednja lahko ob zaključku zdravljenja izzveni, razkrije predhodno neprepoznano sladkorno bolezen ali poslabša obstoječo sladkorno bolezen. Vse oblike motene presnove glukoze zahtevajo ustrezno zdravljenje. Nemalokrat ob odpustu iz bolnišnice pri bolniku na novo uvedemo zdravljenje sladkorne bolezni ali spremenimo dotedanje zdravljenje. Zato je potrebna ustrezna edukacija bolnikov, zlasti ob uvedbi zdravljenja z inzulinom. Po odpustu iz bolnišnice moramo bolnikom zagotoviti možnost ustreznih posvetov in nadaljnjega vodenja sladkorne bolezni, bodisi v živo ali na daljavo (glede na epidemiološke razmere). Vsekakor pa moramo aktivno sti vztrajno usmerjati tudi v ukrepe za preprečevanje okužbe, tudi cepljenje.

Ključne besede: sladkorna bolezen, covid-19, hiperglikemija, urejanje glikemije, z glukokortikoidi povzročena sladkorna bolezen, edukacija.

ABSTRACT

Diabetes is probably associated with worse covid-19 outcomes. Adequate glycaemic control is therefore crucial, both in self-isolation and in hospital. In patients with covid-19 treated at home, same principles apply as in the absence of infection. Special care is needed in the presence of vomiting or diarrhoea if patients receive certain oral antihyperglycemic drugs. In hospital, glucocorticoid therapy is a major pillar of modern treatment for respiratory failure in covid-19. Glucocorticoids may transiently alter glucose metabolism and cause clinically relevant hyperglycaemia. The infection itself, and especially concomitant glucocorticoid therapy, may cause either stress hyperglycaemia or glucocorticoid-induced diabetes, which resolves at the end of treatment. It can also reveal previously unrecognized diabetes or exacerbates pre-

-existing diabetes. All forms of impaired glucose metabolism require appropriate treatment. Diabetes treatment is often newly introduced on discharge, or the pre-existent treatment is changed. As a result, appropriate patient education is essential, especially when insulin therapy is initiated. Following discharge, depending on the epidemiological situation, patients should be provided with the possibility of appropriate consultations and further management of diabetes, either live or remotely. Notwithstanding the above, it is necessary to persistently focus efforts on preventive measures for infection, including vaccination.

Keywords: diabetes, covid-19, hiperglycemia, hyperglycemia management, glucocorticoid-induced diabetes, education.

UVOD

Sladkorna bolezen je verjetno povezana s slabšim izidom covid-19. Izsledki metaanalize 6452 bolnikov iz 30 različnih raziskav so pokazali tesno povezanost med hudim potekom covid-19 in sladkorno boleznijo. Bolniki s sladkorno boleznijo imajo ob covid-19 povečano tveganje akutnega sindroma dihalne stiske (*angl.* acute respiratory distress syndrome, ARDS), hitrega poslabšanja bolezni in visoke umrljivosti (1). Ob tem moramo upoštevati, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo pogosto hkratne bolezni oz. stanja (arterijska hipertenzija, srčno-žilne bolezni, kronična ledvična bolezen), ki povečujejo tveganje za hujši potek covid-19 in zahtevajo zdravljenje v enotah intenzivne terapije. Dodatno se je kot znanilka slabšega izida izkazala debelost, ob kateri se zaradi zmanjšanih pljučnih volumnov poveča tveganje dihalne odpovedi in potreba po mehanskem predihavanju. Podobne ugotovitve so opisali tudi pri preteklih epidemijah koronavirusnih bolezni, to je pri epidemiji hudega akutnega respiratornega sindroma (*angl.* Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) in epidemiji respiratornega sindroma Bližnjega vzhoda (*angl.* Middle East Respiratory Syndrome, MERS) (2,3).

PATOFIZIOLOŠKE POVEZAVE MED SLADKORNO BOLEZNIJO IN COVID-19

Znano je, da kronična hiperglikemija vodi v okrnjeno delovanje imunskega sistema in s tem večje tveganje okužb. Prizadeti sta prirojena imunost in pridobljena imunost. Okvara prirojene imunosti pomeni neučinkovito zaščito proti SARS-CoV-2 in večje tveganje za vstop virusa v celice (3). Dodatno je pri sladkorni bolezni prisotno kronično tleče vnetje, ki spodbuja prekomerno nastajanje citokinov, s čimer lahko pojasnimo večje tveganje za pojav citokinske nevihte, šoka in s covid-19 povezane večrganske odpovedi. Zato je jasno, da pri bolnikih s sladkorno boleznijo povečanega tveganja za težji potek covid-19 ne moremo pojasniti le s prisotnostjo hkratnih bolezni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je prekomerno aktivirana tudi koagulacijska kaskada, kar ob okužbi s SARS-CoV-2 še dodatno povečuje tveganje za smrt zaradi tromboemboličnih zapletov. Virus SARS-CoV-2 v tarčno celico vstopa preko angiotenzin-konvertirajočega encima 2 (ACE2), ki je prisoten v zgornjih dihalnih poteh, pljučih, ledvičnih tubulih, na endotelu ter v srcu, črevesu in celicah trebušne slinavke. Slednje pojasnjuje prizadetost številnih organov pri covid-19. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so mnenja glede njenega učinka na izražanje ACE2 deljena. Po nekaterih podatkih se poveča izražanje ACE2 na pnevmocitih, kar poveča možnost vstopa virusa v celico. Po drugi strani pa podatki kažejo, da je ACE2 pri teh bolnikih glikoziliran, kar onemogoča nastanek njegovih presnovnih produktov in povečuje možnost razvoja ARDS. Vezava SARS-CoV-2 na ACE2 na endotelu povzroča okvaro, tromboze in ishemijo organov, vezava na ACE2 na celicah trebušne slinavke pa

bi lahko botrovala neposrednemu uničenju celic beta. Ali neposredna vezava SARS-CoV-2 na celice trebušne slinavke vodi v razvoj novonastale sladkorne bolezni oz. pomembno vpliva na poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni, za zdaj ni pojasnjeno (2,4).

VODENJE SLADKORNE BOLEZNI PRI BOLNIKIH S COVID-19

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in covid-19 je potrebno strogo uravnavanje glikemije, tako na domu (v samoizolaciji) kot v bolnišnici. Katera koli okužba namreč poslabša urejenost glikemije, med bolnišničnim zdravljenjem covid-19 pa na slabšo urejenost glikemije v večini primerov še dodatno vpliva zdravljenje z glukokortikoidi. Kratkoročna urejenost glikemije tako na domu kot v bolnišnici preprečuje simptomatsko hiperglikemijo in akutne zaplete (2). Ustrezno zdravljenje hiperglikemije v bolnišnici izboljšuje preživetje in zmanjšuje tveganje zapletov. Dolgoročna urejenost glikemije preprečuje kronične zaplete sladkorne bolezni, omogoča dobro delovanje imunskega sistema in zmanjšuje tveganje za hudo oz. kritično bolezen covid-19 ter bolnikom omogoča dobro kakovost življenja (2,5).

Glikemični cilji so pri bolnikih s sladkorno boleznijo in covid-19, zdravljenih na domu, enaki kot pri bolnikih brez covid-19. Ciljna koncentracija glukoze v krvi na tešče je 4–8 mmol/L in do 10 mmol/L po obroku oz. čas v ciljnem območju (koncentracija glukoze v krvi 3,9–10 mmol/L) več kot 70 % in čas v območju hipoglikemije (koncentracija glukoze < 3,9 mmol/L) manj kot 4 %. Pri bolnikih, ki se zdravijo v bolnišnici (ne glede na to, ali v enoti intenzivne terapije ali na oddelku), so glikemični cilji nekoliko višji, in sicer skušamo koncentracijo glukoze vzdrževati na ravni 7,8–10 mmol/L. Pri bolnikih z večjim tveganjem za hipoglikemijo (starejši, krhki, bolniki z akutno ledvično okvaro, boleznimi jeter ipd.) stremimo k vrednostim na zgornji meji ciljnega območja, tj. približno 10 mmol/L (5–7). Pri bolnikih ob koncu življenja oz. v paliativni oskrbi dopuščamo tudi višje vrednosti glukoze v krvi, tj. do 15 mmol/L, pri čemer skrbimo za odsotnost simptomatske hiperglikemije (5,7).

Vodenje sladkorne bolezni na domu

Pri večini bolnikov s sladkorno boleznijo in brezsimptomno okužbo oz. blagim potekom covid-19, ki se zdravijo na domu, je smotno nadaljevati zdravljenje z antidiabetičnimi zdravili, ki jih že prejema. Če imajo možnost izvajanja samomeritev krvnega sladkorja, jih spodbujamo, da povečajo dnevno število meritev. Dodatno je potrebno skrbeti za povečan vnos tekočin, predvsem nesladkanih pijač. Svetujemo tudi izogibanje postu; pomemben je reden vnos hranil, tudi ogljikovih hidratov (8). Jemanje peroralnih antidiabetičnih zdravil zahteva nekaj previdnosti. Pri covid-19, ki poteka predvsem s prebavnimi simptomi (bruhanje, driska), je možno prehodno poslabšanje ledvičnega delovanja. V teh primerih zdravljenje z zaviralci natrij-glukoznega kotransporterja 2 (SGLT-2) in metforminom odsvetujemo (Tabela 1) (2,4).

Pozornost je potrebna pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, pri katerih je nujno nadaljevanje zdravljenja z inzulinom, bodisi v obliki večkratnih dnevnih injekcij ali z inzulinso črpalko. Opozorimo jih, da si inzulina ne smejo prenehati dajati, prav tako posameznih dajanj inzulina ne smejo izpuščati. Pomembno je redno merjenje vrednosti krvnega sladkorja oz. neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini. Bolnike spodbujamo tudi k merjenju ketonov v krvi oz. urinu, zlasti ob visokih vrednostih glikemije. Pri pozitivnih vrednostih se morajo posvetovati z zdravnikom (2,4).

Pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo, pri katerih vrednosti krvnega sladkorja vztrajajo nad 18 mmol/L oz. vztrajno bruha, je potreben pregled pri urgentnem zdravniku (2).

Tabela 1. Posebna opozorila pri zdravljenju z antidiabetičnimi zdravili pri bolnikih s covid-19 na domu in v bolnišnici.

Antidiabetično zdravilo	Priporočilo med covid-19	
	zdravljenje na domu	zdravljenje v bolnišnici
metformin	- nadaljevati - ukiniti pri bolniku z drisko, bruhanjem, dehidracijo – nevarnost laktacidoze	- ukiniti pri hudi oz. kritični obliki bolezni - uvesti pri novoodkriti sladkorni bolezni ob odsotnosti kontraindikacij, s postopno titracijo, v stabilni fazi pred odpustom
sulfonilsečnine	- nadaljevati - ukiniti, če bolnik ne uživa hrane <i>per os</i> – nevarnost hipoglikemije	- ukiniti pri hudi oz. kritični obliki bolezni oz. če bolnik ne uživa hrane <i>per os</i> – nevarnost hipoglikemije - pri okrnjeni ledvični funkciji sta varni zdravili repaglinid in glikvidon
zaviralci DPP-4	nadaljevati	- nadaljevati - upoštevati ledvično delovanje, linagliptina ni potrebno prilagajati
zaviralci SGLT-2	- nadaljevati - ukiniti pri bolniku z drisko, bruhanjem, dehidracijo – nevarnost diabetične ketoacidoze	ukiniti
agonisti receptorjev GLP-1	nadaljevati	- nadaljevati, če bolnik prejema hrano <i>per os</i> - ukiniti pri hudi/kritični bolezni - ob ukinitvi paziti pri enotedenskih agonistih receptorjev GLP-1, učinek v enem tednu počasi izzveneva, potreba po drugem antidiabetičnem zdravljenju prične naraščati
inzulin	nadaljevati	- nadaljevati - zdravilo izbire pri hudi/kritični bolezni

Legenda: DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4; SGLT-2 – natrij-glukozni koprenašalec 2 (*angl.* sodium-glucose co-transporter-2); GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (*angl.* glucagon-like peptide-1). Povzeto po (2,4,7).

Vodenje sladkorne bolezni v covidnih enotah

Zdravljenje bolnikov s covid-19 v bolnišnici je specifično, saj zahteva osamitev bolnika in ustrezno terapevtsko obravnavo ob hkratni zaščiti zdravstvenega delavca. Nadzor in dostop do bolnika sta do neke mere omejena, zato moramo delo racionalizirati. Z ozirom na opisane okoliščine smo v začetku drugega vala epidemije covid-19 na pobudo kolegov infektologov pripravili priporočila za vodenje sladkorne bolezni v covidnih enotah. V osnovi veljajo načela hospitalne diabetologije, glede na specifične okoliščine zdravljenja covid-19 pa smo dodali nekaj prilagoditev. Zaradi poenostavitve procesa izvajanja kontrol glukoze v krvi je priporočljivo vsako izolacijsko bolniško sobo opremiti z napravo za merjenje glukoze v krvi in ustreznimi pripomočki (lancete in diagnostični trakovi). Manj prizadete bolnike educiramo in spodbujamo, da meritve izvajajo sami (5,7).

Pri vseh bolnikih s covid-19 moramo ob sprejemu v bolnišnico določiti vrednost glikiranega hemoglobina (HbA1c). Priporočamo, da omenjeno preiskavo vključimo v nabor preiskav, ki jih pri vseh bolnikih opravimo ob sprejemu v bolnišnico. Ob izhodiščno povišani vrednosti HbA1c namreč lahko pričakujemo, da bo po zaključku zdravljenja potrebna sprememba antidiabetičnega zdravljenja. S pravočasnim predvidevanjem in ukrepanjem lahko preprečimo nepotrebno podaljšanje hospitalizacije (5,7).

Zdravljenje z glukokortikoidi je med glavnimi stebri zdravljenja bolnikov s covidno pljučnico oz. dihalno odpovedjo. Odmerki glukokortikoidov so veliki, zdravljena populacija pa ima v veliki

meri že moteno presnovo glukoze. Pri številnih bolnikih lahko že sama okužba s SARS-CoV-2 ali njeno zdravljenje privede do klinično pomembne hiperglikemije. Pri zdravljenju z glukokortikoidi pričakujemo porast koncentracije glukoze v krvi že pri odmerku ≥ 4 mg metilprednizolona oz. 0,75 mg deksametazona. Koncentracija glukoze v krvi prične naraščati približno 4 ure po dajanju glukokortikoida. Učinek na glikemijo se s povečanjem odmerka povečuje. Vzporedno z zmanjševanjem odmerka glukokortikoida se znižuje tudi koncentracija glukoze v krvi, pri čemer se zmanjša potreba po zdravljenju hiperglikemije. Učinek na glikemijo praviloma izzveni 24 ur po zadnjem odmerku. Z glukokortikoidi povzročena sladkorna bolezen ima svoje zakonitosti, in sicer je koncentracija glukoze značilno najnižja zjutraj na tešče in močno poraste po vsakem obroku. Največji porast pričakujemo po zajtrku oz. po kosilu, najmanjšega pa po večerji. Zato morajo biti odmerki zdravil največji pred zajtrkom (čeprav je takrat glikemija običajno najnižja) oz. pred kosilom in najmanjši pred večerjo (6,7,9).

Presejanje bolnikov brez znane sladkorne bolezni

Da bi zaznali klinično pomembno hiperglikemijo, vsem bolnikom s covid-19, ki jih zdravimo bodisi z metilprednizolonom ali deksametazonom in nimajo znane sladkorne bolezni, opravimo dvodnevni (48-urni) tritočkovni profil krvnega sladkorja (meritve pred zajtrkom, kosilom in večerjo). Če se vrednost krvnega sladkorja poveča nad 12 mmol/L, moramo začeti z zdravljenjem hiperglikemije. Če v dveh dneh opisanega porasta vrednosti glikemije ne zabeležimo, lahko z merjenjem prenehamo (7).

Zdravljenje hiperglikemije pri bolnikih brez predhodno znane sladkorne bolezni

Pri bolnikih s covid-19, pri katerih dokažemo klinično pomembno hiperglikemijo, je ne glede na to, ali prejemajo zdravljenje z glukokortikoidi ali ne, smiselno upajati zdravila, ki so varna tudi pri kritično bolnih. Ob koncentracijah glukoze v krvi, ki je večinoma nižja od 15 mmol/L, in če bolnik prejema hrano *per os*, lahko poskusno uvedemo zdravljenje z repaglinidom, ki ga dajemo pred obroki. Začeli naj bi z odmerkom 2 mg pred obrokom, po katerem je porast koncentracije glukoze v krvi največji, in nato odmerek povečali do 4 mg pred posameznim obrokom (največji celokupni dnevni odmerek je 16 mg). Pri bolnikih s covid-19 in klinično pomembno hiperglikemijo, pri katerih koncentracija glukoze v krvi pogosto presega 15 mmol/L, je smiselna zgolj uporaba kratkodelujočega insulina pred obroki, ki ga postopno titriramo glede na učinek. Pri bolnikih, pri katerih beležimo visoko koncentracijo glukoze (≥ 10 mmol/L) tudi na tešče, je pomembno, da uvedemo bazalni insulin pred spanjem. V teh primerih moramo določati štiritočkovni profil koncentracije glukoze v krvi, torej opraviti dodatno meritve pred spanjem (2,7).

Zdravljenje hiperglikemije pri bolnikih s predhodno znano sladkorno boleznijo

Tudi pri bolnikih z znano sladkorno boleznijo in covid-19 moramo v bolnišnici opravljati redne meritve krvnega sladkorja na tešče, pred glavnimi obroki in po potrebi tudi pred spanjem. Pri njih lahko nadaljujemo z dotlej uvedenim zdravljenjem sladkorne bolezni, če imajo blag potek bolezni in so hospitalizirani zaradi drugih stanj, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje (Tabela 1). Običajno moramo povečati odmerke obstoječih antidiabetičnih zdravil. Če je tudi pri njih potrebno zdravljenje z glukokortikoidi ali zaradi okužbe pride do pomembnih dodatnih porastov koncentracije glukoze v krvi in povečanih potreb po antidiabetičnem zdravljenju, moramo pogosto (vsaj prehodno) uvesti insulin. Običajno moramo zdravljenje z insulinom uvesti, če glikemija ni urejena ob dvotirnem peroralnem zdravljenju v najvišjem odmerku (2,7).

Principi zdravljenja z inzulinom v bolnišnici

Pri bolnikih s težjim ali kritičnim potekom covid-19 in pri bolnikih z ledvično okvaro moramo večino peroralnih antidiabetičnih zdravil ukiniti (metformin, zaviralci SGLT-2, sulfonilsečnine) (Tabela 1). Pri večini moramo uvesti zdravljenje z inzulinom. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z inzulinom, moramo odmerke insulina prilagoditi novim okoliščinam (npr. zmanjšanemu vnosu hrane, nepredvidljivemu hranjenju). Bolnike na oddelku praviloma zdravimo z vbri-zganjem insulina subkutano, če lahko uživajo hrano *per os* oz. jih hranimo z bolusi enteralne prehrane. Kritično bolne oz. tiste, ki prejemajo parenteralno prehrano, moramo zdraviti z intravensko infuzijo insulina (5,7).

Bolnike, ki uživajo redne obroke hrane, zdravimo z bazalno-bolusno inzulinsko shemo po načelu, da je začetni celokupni dnevni odmerek insulina 0,5 E/kg telesne teže. Celokupni odmerek razdelimo tako, da sta 2/3 namenjeni bolusnim odmerkom insulina v razmerju 3:2:1 (zajtrk:kosilo:večerja), preostala tretjina pa bazalnemu inzulinu oz. bazalnim potrebam (običajno dajanje zvečer pred spanjem). Bolniki, ki prejemajo hrano kontinuirano, bodisi intravensko bodisi enteralno, potrebujejo tudi kontinuirano dajanje insulina. Priporočamo intravensko infuzijo insulina preko perfuzijske črpalke z začetnim odmerkom < 0,1 E/kg telesne teže na uro, hitrost infuzije pa prilagajamo glede na dinamiko glikemije. Priporočamo določanje koncentracije glukoze v krvi na 1–2 uri s ciljnim vrednostmi 7,8–10 mmol/L. V vseh primerih je zelo pomembno, da se izogibamo hipoglikemiji. Ob ponovnem rednem uživanju obrokov moramo razmisliti o prehodu na bazalno-bolusno inzulinsko zdravljenje, pri čemer moramo ravnati v skladu s priporočili za prehod s kontinuirane infuzije insulina na deljene dnevne subkutane odmerke. Ne smemo pozabiti, da moramo odmerek bazalnega insulina vbri-zgati že 2 uri pred ustavitvijo intravenske infuzije (5,7).

Edukacija v bolnišnici

Pri bolnikih, ki so imeli pred sprejemom dobro urejeno sladkorno bolezen, ob odpustu običajno niso potrebne pomembne spremembe zdravljenja. Če ob odpustu prejemajo glukokortikoid v padajočem odmerku, lahko prehodno potrebujejo spremembo odmerkov ali sheme antidiabetičnega zdravljenja. Bolniki s slabo urejeno sladkorno boleznijo, kar običajno pomeni vrednost HbA1c > 8 %, ob odpustu večinoma potrebujejo spremenjeno shemo zdravljenja. Zato moramo odpust pravočasno načrtovati. Potrebna je namreč ustrezna in natančna edukacija bolnikov, zlasti ob uvedbi zdravljenja z inzulinom. Slednje lahko izvajamo na različne načine, in sicer neposredno ob bolniški postelji, v izolacijski sobi, če imamo za to dostopne in usposobljene sestre edukatorice, z educiranjem svojcev ali z edukacijo na daljavo. Predvsem pri bolnikih, ki niso sami vešč samokontrole in prilagajanja odmerkov insulina, moramo v edukacijo nujno vključiti tudi svojce, ki jih educiramo na oddelku. Zaradi posebnih okoliščin smo med epidemijo covid-19 uvedli tudi edukacijo na daljavo preko tabličnih računalnikov, ki so jih imeli bolniki v izolacijskih sobah. Preko njih so se na daljavo povezali s sestrami edukatoricami in na ta način opravili edukacijo. Vsi načini so se izkazali kot uspešni (2,5,7).

BOLNIKI S SLADKORNO BOLEZNIJO PO PREBOLELI COVID-19 OB ODPUSTU IZ BOLNIŠNICE

Po odpustu iz bolnišnice moramo bolnikom zagotoviti jasno pot nadaljnega vodenja sladkorne bolezni. Pri bolnikih brez znane sladkorne bolezni, ki so imeli z glukokortikoidi povzročeno hiperglikemijo, odpustili pa smo jih brez antidiabetičnega zdravljenja, svetujemo oralni glukoznotolerančni test (OGTT) 6 tednov po odpustu. Bolniki z novoodkrita sladkorno

boleznijo in tudi bolniki z znano sladkorno boleznijo morajo imeti po odpustu dostop do diabetološke ambulante (na daljavo ali v živo), ne glede na to, ali ob odpustu prejemajo enako ali spremenjeno antidiabetično zdravljenje kot pred sprejemom v bolnišnico (2,7).

VODENJE SLADKORNE BOLEZNI V DIABETOLOŠKIH AMBULANTAH MED EPIDEMIJO COVID-19

Epidemija covid-19 je močno spremenila ambulantno obravnavo bolnikov. V tem času sta pri bolnikih s sladkorno boleznijo ključnega pomena nefarmakološko zdravljenje (zdrava prehrana oz. ustrezen prehranski režim in redno gibanje) in dobro sodelovanje pri zdravljenju sladkorne bolezni. Pomembno je tudi dosledno zdravljenje ostalih hkratnih bolezni. Klasične preglede odsvetujemo, razen če so nujno potrebni. Priporočamo obravnavo na daljavo, in sicer preko telefona, elektronske pošte ali videoklica (telemedicinsko) (2). Možna je tudi kombinacija zgolj z odvzemom krvi za določitev HbA1c na domu, ki ga nato pošljemo na analizo v diabetološko ambulantno, prilagoditev zdravljenja pa nato opravimo telemedicinsko (10). Priporočamo tudi odložitev nenujnih oz. presejalnih pregledov, kot so slikanje očesnega ozadja in presejalni pregledi nog. Vsekakor pa moramo ob poslabšanju vida oz. diabetične retinopatie in pojavu razjede na nogi ali grozeči razjedi bolnika takoj obravnavati v čim bolj varnem okolju. Prav tako moramo zagotoviti pregled bolnikom z novoodkrto sladkorno boleznijo v urgentnih diabetoloških ambulantah ter obravnavo bolnic s sladkorno boleznijo v nosečnosti in bolnikov z že znano razjedo na diabetični nogi. Zagotoviti moramo varne oblike edukacije in poskrbeti za nujno uvedbo insulina (2).

ZAKLJUČEK

Sladkorna bolezen verjetno poveča tveganje za slabši izid covid-19. Zato je ključnega pomena upoštevanje preventivnih ukrepov, da bi okužbe s SARS-CoV-2 preprečili. Mednje uvrščamo tudi cepljenje. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki zbolijo s covid-19, moramo hitro in natančno oceniti stanje in se odločiti glede zdravljenja na domu ali v bolnišnici. Na domu običajno lahko bolniki prejemajo ustaljeno antidiabetično zdravljenje, medtem ko je v bolnišnici nemalokrat potrebno zdravljenje z insulinom. Dobra urejenost glikemije pri covid-19 se je izkazala za napovedni dejavnik boljšega izida bolezni, kar tudi sicer velja ob okužbah. Bolniki, ki smo jih zdravili z glukokortikoidi ali je ob bolnišnični obravnavi prišlo do pomembne spremembe sheme zdravljenja sladkorne bolezni, potrebujejo ustrezno edukacijo za varno vodenje sladkorne bolezni tudi po odpustu. Vsem bolnikom moramo po odpustu iz bolnišnice zagotoviti dostop do diabetologa.

LITERATURA

1. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:395–403.
2. Janić M, Lunder M, Janež A. Obravnavo bolnikov s sladkorno boleznijo v času epidemije covida-19. *Zdrav Vestn* 2021;90:322–35.
3. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash DC)* 2020;2020:2402961.
4. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:11–30.
5. Urbančič-Rovan V. Urejanje glikemije pri hospitaliziranem bolniku. In: Fras Z, Košnik M, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine* 2019. Ljubljana: Nonparel, Škofja Loka; 2019. p. 75–82.
6. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:114–20.
7. Gregorič N, Janić M. Priporočila za zdravljenje hiperglikemije pri bolnikih s COVID-19, zdravljenih z glukokortikoidi. Ljubljana: Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2020. p. 1–3.
8. Kiran T, Moonen G, Bhattacharyya OK, Agarwal P, Bajaj HS, Kim J, et al. Managing type 2 diabetes in primary care during COVID-19. *Can Fam Phys* 2020;66:745–7.
9. Roberts A, James J, Dhatariya K, Joint British Diabetes Societies for Inpatient C. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med* 2018;35:1011–7.
10. Kanc K, Komel J, Kos M, Wagner J. H(ome)BA1c testing and telemedicine: High satisfaction of people with diabetes for diabetes management during COVID-19 lockdown. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108285.

NUKLEARNA KARDIOLOGIJA V ČASU EPIDEMIJE COVID-19

NUCLEAR CARDIOLOGY IN THE COVID-19 PANDEMIC ERA

MONIKA ŠTALC

IZVLEČEK

Epidemija koronavirusne bolezni 2019 (covid-19) je povsod po svetu pomembno vplivala na obravnavo bolnikov z drugimi boleznimi. Najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti na svetu je ishemična srčna bolezen. Od neinvazivnih diagnostičnih metod ima v diagnostiranju ishemične srčne bolezni pomembno vlogo nuklearnomedicinska preiskava perfuzijske scintigrafija srca (PSM). V prvem valu epidemije covid-19 je Ameriško združenje za nuklearno kardiologijo izdalo priporočila za način dela na nuklearnomedicinskih oddelkih, da bi zmanjšalo možnosti prenosa okužbe in pripravilo seznam indikacij, kdaj opravimo preiskavo in ali jo morda preložimo. Kasneje so pripravili tudi priporočilo za postopno varno povečevanje obsega opravljenih preiskav, ki je bilo v veliko pomoč pri organizaciji dela v naši ustanovi. Na Kliniki za nuklearno medicino smo v primerjavi z enakim obdobjem leta 2019 v prvem valu (od 15. marca 2020 do 15. junija 2020) opravili za 40 % manj PSM. V drugem valu (od 15. septembra 2020 do 15. decembra 2020) nam je uspelo z reorganizacijo načina dela doseči, da je bilo število opravljenih preiskav podobno kot v enakem obdobju leta 2019. Tako spomladi kot jeseni 2020 smo v skladu s priporočili opravili več farmakoloških obremenitev, saj je bila telesna obremenitev zaradi večje tvorbe aerosola odsvetovana. Delež bolnikov z ugotovljeno ishemijo je bil tako v prvem kot v drugem valu primerljiv z deležem leta 2019.

Ključne besede: covid-19, perfuzijska scintigrafija srca, farmakološka obremenitev, ishemija.

ABSTRACT

The 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19) has had a significant impact on the treatment of patients with other diseases. The most common cause of morbidity and mortality in the world is ischemic heart disease. Of the non-invasive diagnostic methods, perfusion scintigraphy of the heart (PSM) plays an important role in the diagnosis of ischemic heart disease. In the first wave the American Society of Nuclear Cardiology issued guidance for nuclear cardiology laboratories during the COVID-19 pandemic. Later, they also made guidance for reestablishment of non-emergent care in nuclear cardiology laboratories. These documents were the basis for organizing the work in our institution. Compared to the same period in 2019, we performed 40% less PSM in the first wave (from 15 March 2020 to 15 June 2020). In the second wave (September 15 to December 15, 2020), we reorganized our work to

achieve the number of tests that was similar to the same period in 2019. Both in spring and autumn 2020, we performed pharmacological stress in the majority of patients, as exercise stress was not recommended due to increased aerosol formation. The proportion of patients with established ischemia in the first and second waves was comparable to 2019.

Keywords: COVID-19, myocardial perfusion scintigraphy, pharmacological stress, ischemia.

UVOD

Epidemija koronavirusne bolezni 2019 (covid-19) je povsod po svetu pomembno vplivala na obravnavo bolnikov z drugimi boleznimi, saj se je dejavnost na vseh področjih medicine vsaj prehodno zmanjšala.

Najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti na svetu je ishemična srčna bolezen (ISB). Napoved izida bolezni pri bolnikih z ISB je odvisna od pravočasnega diagnosticiranja in ustreznega zdravljenja. Zato moramo ob sumu na ISB ali njeno napredovanje opraviti diagnostične postopke, ki jih izberemo glede na klinične značilnosti bolnika (bolnikova predtestna verjetnost prisotnosti bolezni), glede na diagnostične lastnosti preiskovalne metode in njihovo razpoložljivost v posamezni zdravstveni ustanovi ter glede na predvideno terapevtsko ukrepanje (1).

Od neinvazivnih diagnostičnih metod ima pomembno vlogo nuklearnomedicinska preiskava perfuzijska scintigrafija srca (PSM), ki jo uporabljamo za odkrivanje prisotnosti obstruktivne koronarne bolezni pri bolnikih s srednjo predtestno verjetnostjo (1). Uporabljamo jo tudi za opredelitev funkcijskega pomena mejno pomembnih zožitev epikardialnih koronarnih arterij, ki smo jih ugotovili z invazivno koronarografijo ali z računalniško tomografijo koronarnih arterij, za spremljanje stanja po terapevtskih posegih na koronarnih arterijah, zlasti ob ponovitvi težav, in za ugotavljanje mikrovaskularne oblike koronarne bolezni. Pomembno vlogo ima pri ocenjevanju tveganja za koronarne dogodke pri bolnikih s stabilno angino pectoris, po prebolelem srčnem infarktu in pri bolnikih s predvidenim nesrčnim kirurškim posegom. Izkazala se je tudi kot učinkovita presejalna metoda pri odločanju o potrebi po napotitvi na koronarografijo (2).

Poleg PSM, ki je najpogostejša metoda v nuklearni kardiologiji, uporabljamo še pozitronsko emisijsko tomografijo (PET/CT), s katero določamo viabilnost miokarda in diagnosticiramo sarkoidozo srca, endokarditis na umetnih zaklopkah in okužbe vsadkov, ter scintigrafijo skeleta z ^{99m}Tc-DPD za ugotavljanje transtiretinske amiloidoze srca (2).

Ker imajo bolniki, ki so napoteni na nuklearnokardiološke preiskave, bolezni in stanja (starost, ishemična bolezen srca, srčno popuščanje, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, debelost itd.), ki predstavljajo tveganje za težji potek covid-19, smo v času epidemije z različnimi ukrepi skrbeli, da bi tako bolnike kot tudi osebje izpostavljali čim manjšemu tveganju okužbe (3,4).

IZVEDBA NUKLEARNOKARDIOLOŠKIH PREISKAV V ČASU EPIDEMIJE COVID-19 – PRIPOROČILA

V prvem valu epidemije covid-19 je Ameriško združenje za nuklearno kardiologijo že konec marca 2020 izdalo priporočila za način dela na nuklearnomedicinskih oddelkih, da bi zmanjšalo možnosti prenosa okužbe (5).

Za hospitalizirane bolnike so predlagali, da jim radiofarmak vbrizgajo v mirovanju na oddelku, bolnika pa pripeljejo samo na slikanje. S tem naj bi se izognili večkratnim vožnjam z dvigalom in bolnika ne izpostavljali stikom z drugimi osebami v čakalnici.

Ukrepe, ki so jih priporočili za ambulantne bolnike pred preiskavo, ob prihodu na oddelek, med izvedbo preiskave in po končani preiskavi, prikazujemo na Sliki 1.

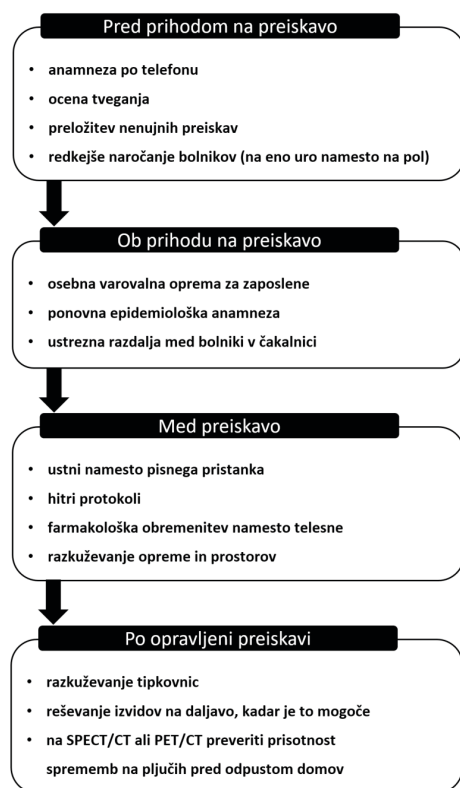
Pripravili so tudi seznam indikacij, kdaj opravimo preiskavo ob upoštevanju zaščitnih ukrepov in katere preiskave lahko brez večjega tveganja za bolnika preložimo.

PSM opravimo pri bolnikih, pri katerih:

- je predvidena nujna revaskularizacija miokarda, pred katero moramo oceniti viabilnost ali reverzibilnost ishemije miokarda;
- ugotavljamo novonastalo angino pectoris ali poslabšanje simptomov že znane bolezni;
- je predvidena nujna nesrčna operacija, če je potrebna ocena tveganja.

PET/CT opravimo:

- za oceno viabilnosti pred nujnimi revaskularizacijskimi posegi;
- ob sumu na infekcijski endokarditis ali okužbo vsadkov;
- ob sumu na sarkoidozo srca, če so prisotne motnje srčnega ritma (atrioventrikularni blok, ventrikularna tahikardija)



Slika 1. Ukrepi za varno obravnavo bolnika, napotenega na nuklearnokardiološko preiskavo v času epidemije covid-19 v prvem valu, ko še ni bilo na voljo cepiv in široke dostopnosti testiranja (prirejeno po (5)).

Bolnike, napotene na scintigrafijo skeleta z ^{99m}Tc -DPD za ugotavljanje transtiretinske amiloidoze srca, razen izjemoma, prestavimo na kasnejši termin.

Z izboljšanjem epidemioloških razmer je Ameriško združenje za nuklearno kardiologijo v sodelovanju z drugimi mednarodnimi organizacijami pripravilo tudi priporočilo za postopno povečevanje obsega opravljenih preiskav, na kar najbolj vplivata razpoložljivost osebja in dostopnost do osebne varovalne opreme (6). Svetujejo povečanje časovnega intervala med naročenimi bolniki, da bi v čakalnici prihajalo do čim manj stikov in da bi bila med sedeži zagotovljena primerna razdalja. Z daljšim časom, ki je na voljo za obravnavo posameznega bolnika, pridobimo tudi čas za ustrezno čiščenje prostorov in kamer ter za zračenje prostorov. Predlagajo tudi podaljšanje delovnega časa na oddelkih, da se prisotnost oseb v prostorih razporedi enakomerno preko celega dneva. Spremembo svojcev je zaželeno le, ko je nujno potrebno. Za izvedbo preiskave svetujejo protokole, ki omogočajo čim krajše kontakte med bolniki in osebjem, zato je postala farmakološka obremenitev z regadenozonom glavni način obremenitve pri PSM, saj je hitra in omogoča, da med bolniki in osebjem lahko vzdržujemo primerno razdaljo. V primeru telesne obremenitve, ko pride do povečane tvorbe aerosola, osebju svetujejo večjo zaščito (npr. FFP2 masko in vizir) ter po končani obremenitvi še dodaten čas za čiščenje in zračenje prostorov. Tudi v času povečevanja obsega dela izpostavljajo pomen predhodnega telefonskega pogovora z bolnikom, da prepoznamo morebitne simptome in znake okužbe s covid-19 ter ponovno preverimo indikacijo za ustrezno napotitev na preiskavo (6). S tem se izognemo prihodu oseb, ki preiskave ne potrebujejo nujno, ali oseb, pri katerih se je zaradi daljšega čakanja izkazalo, da je zanje bolj primerna druga preiskovalna metoda.

OBRAVNAVA BOLNIKOV, NAPOTENIH NA PERFUZIJSKO SCINTIGRAFIJO SRCA V ČASU EPIDEMIJE COVID-19, NA KLINIKI ZA NUKLEARNO MEDICINO UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

Da bi preprečili širjenje okužbe ter sprostili bolnišnične in kadrovske zmogljivosti za bolnike s covid-19, smo v prvem valu epidemije, ki se je pričel marca 2020, predstavili vse nenujne diagnostične nuklearnomedicinske preiskave. V skladu z navodili Ministrstva za zdravje smo obravnavali le hospitalizirane bolnike in ambulantne bolnike s stopnjo napotitve „nujno“ in „zelo hitro“ ter bolnike, katerih zdravstveno stanje bi se lahko zaradi opustitve preiskave pomembno poslabšalo. Te smo med čakajočimi bolniki izbrali s ponovnim triažiranjem napotnic v skladu s priporočili Ameriškega združenja za nuklearno kardiologijo (5). Pri izvedbi PSM smo dosledno upoštevali priporočila Službe za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb (SPOBO) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in mednarodna priporočila (Slika 1). V primerjavi z enakim obdobjem leta 2019 smo v prvem valu (od 15. marca 2020 do 15. junija 2020) opravili za 40 % manj PSM (Slika 2). V mednarodni raziskavi, v katero je bilo vključenih 846 centrov iz 106 držav in v kateri so primerjali število opravljenih kardioloških diagnostičnih preiskav v mesecu marcu 2019 s podatki v marcu 2020 in aprilu 2020, so ugotovili še večje zmanjšanje opravljenih PSM, in sicer za kar 73 % (7).

Analiza obravnavanih bolnikov spomladi leta 2019 in leta 2020 ni pokazala razlik v kliničnih značilnostih (Tabela 2). Leta 2020 smo obravnavali manj hospitaliziranih bolnikov in v skladu s priporočili pri večini opravili farmakološko obremenitev. Delež bolnikov z ugotovljeno reverzibilno ishemijo je bil v letu 2019 in letu 2020 primerljiv (32 % oz. 35 %). Podobne podatke navajajo tudi v Univerzitetni bolnišnici v Alabami (ZDA) (8). To pomeni, da je težko

predvideti, pri katerem bolniku bomo s PSM ugotovili reverzibilno ishemijo. Čeprav smo preiskavo opravili samo pri bolnikih, za katere smo ocenili, da so bolj ogroženi, večjega deleža bolnikov z ugotovljeno ishemijo s PSM (kot bi morda v taki skupini pričakovali) v primerjavi s predhodnim obdobjem nismo ugotovili.

Ker smo v letu 2019 v enakem obdobju ugotovili ishemijo pri 117 bolnikih, leta 2020 pa le pri 78 bolnikih, lahko sklepamo, da je zaradi epidemije pomembno število bolnikov ostalo brez ustrezne obravnave in brez prave diagnoze.

Po izboljšanju epidemiološke situacije smo pričeli bolnike naročati s čakalnega seznama po vrstnem redu. Ker so prišli na vrsto tudi več tednov kasneje, kot bi sicer, smo pred prihodom na preiskavo po telefonu poleg epidemiološke anamneze preverili podatke o koronarni boleznih in njenih simptomih ter predvsem, ali so se težave poslabšale. Nekateri bolniki so zaradi strahu pred možnostjo okužbe prihod na preiskavo odpovedali.

V drugem valu (od 15. septembra 2020 do 15. decembra 2020) nam je z reorganizacijo načina dela kljub upoštevanju vseh zaščitnih ukrepov (Slika 1) uspelo opraviti podobno število PSM kot v enakem obdobju leta 2019 (Slika 2). Bolniki, ki smo jih obravnavali jeseni 2020, so bili starejši kot leta 2019, še vedno pa smo opravili več farmakoloških obremenitev kot v letu 2019, medtem ko se v drugih kliničnih značilnostih in rezultatih PSM preiskovanci niso razlikovali (Tabela 1).

V letu 2021, ko je cepljena večina osebja in tudi veliko število bolnikov ter testiranje široko dostopno, smo lahko delo nuklearne kardiologije ponovno organizirali podobno kot pred pričetkom epidemije covid-19. Še vedno dosledno upoštevamo vse zaščitne ukrepe, vključno z rednim čiščenjem in zračenjem prostorov ter vzdrževanjem primerne razdalje med bolniki. Povečali smo delež telesnih obremenitev in tudi število preiskav. Bolniki ne odpovedujejo več preiskav zaradi strahu pred okužbo.

Tabela 1. Klinične značilnosti bolnikov in rezultati perfuzijske scintigrafije srca spomladi in jeseni 2019 in 2020.

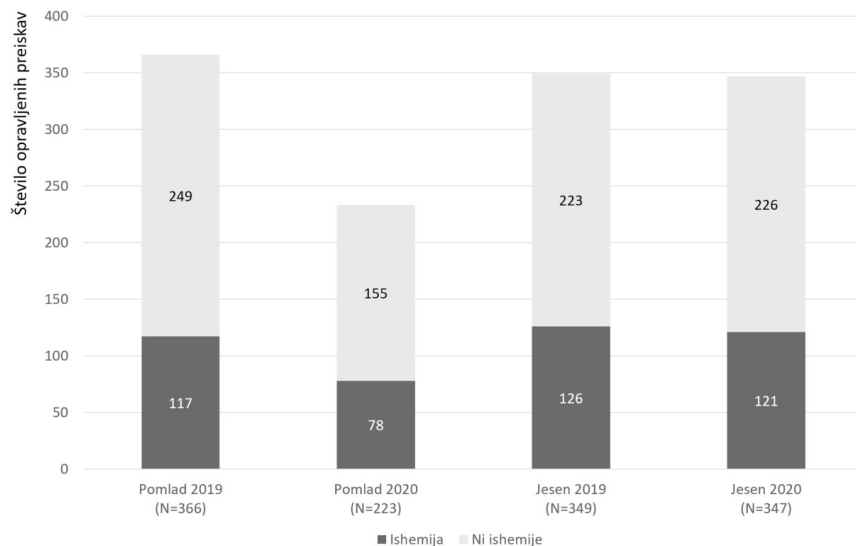
	Pomlad 2019 N = 366	Pomlad 2020 N = 223	P*	Jesen 2019 N = 349	Jesen 2020 N = 347	P**
Starost (leta $\pm$ SD)	68,7 $\pm$ 12,2	67,0 $\pm$ 11,5	0,052	66,6 $\pm$ 13,2	68,5 $\pm$ 12,2	0,022
Hospitalizirani bolniki N (%)	55 (15 %)	15 (7 %)	0,002	32 (9 %)	19 (5 %)	0,062
Arterijska hipertenzija N (%)	301 (82 %)	174 (78 %)	0,210	285 (82 %)	281 (81 %)	0,817
Sladkorna bolezen N (%)	114 (31 %)	60 (27 %)	0,273	90 (26 %)	95 (27 %)	0,635
Hiperlipidemija N (%)	246 (67 %)	141 (63 %)	0,323	201 (58 %)	222 (64 %)	0,845
Kajenje N (%)	45 (12 %)	29 (13 %)	0,801	41 (12 %)	38 (11 %)	0,740
Koronarna bolezen N (%)	93 (25 %)	67 (30 %)	0,220	86 (25 %)	98 (28 %)	0,282
Farmakološka obremenitev N (%)	230 (63 %)	211 (95 %)	< 0,001	182 (52 %)	274 (79 %)	< 0,001
Ishemija N (%)	117 (32 %)	78 (35 %)	0,450	126 (36 %)	121 (35 %)	0,734

Legenda: *primerjava pomlad 2019/2020; **primerjava jesen 2019/2020; SD – standardni odklon; N – število bolnikov.

VLOGA NUKLEARNE KARDIOLOGIJE PRI BOLNIKI, KI SO PREBOLELI COVID-19

Bolniki, ki so preboleli covid-19, pogosto navajajo prsno bolečino in dispnejo, ki sta tudi glavna simptoma pri bolnikih z ISB, zato jih v diagnostičnem postopku pogosto napotijo tudi na PSM. Tudi na naši kliniki smo v času epidemije obravnavali nekaj takih bolnikov. V literaturi

je podatkov o PSM pri bolnikih, ki so preboleli covid-19, malo. V retrospektivni raziskavi so ugotovili, da je dispneja kot razlog za napotitev na PSM pri preboleznikih bolj pogosta kot pri ostalih bolnikih, medtem ko razlik v pogostosti prsne bolečine kot vzroka za napotitev niso ugotovili. V primerjavi s kontrolno skupino je bilo pri bolnikih, ki so preboleli covid-19, pomembno več primerov ishemije kot tudi opravljenih invazivnih koronarografij in revaskularizacijskih posegov (9). V drugi raziskavi so pri majhni skupini bolnikov, ki so preboleli covid-19 s težkim potekom in so bili po enem do treh mesecih napoteni na PSM, ugotovili, da med obremenitvijo, tako farmakološko kot telesno, ni bilo pomembnih zapletov (10).



Slika 2. Število opravljenih preiskav perfuzijske scintigrafije srca v prvem in drugem valu epidemije covid-19 na Kliniki za nuklearno medicino.

ZAKLJUČEK

Epidemija covid-19 je zaradi zmanjšanja števila opravljenih preiskav pomembno vplivala na obravnavo drugih bolezni. V prvem valu smo na Kliniki za nuklearno medicino opravili manj PSM kot v enakem obdobju leta 2019, v drugem valu pa smo z reorganizacijo dela dosegli, da je bilo število opravljenih preiskav primerljivo s preteklimi leti. S tem smo poskušali zmanjšati negativen vpliv epidemije na druge bolezni, v našem primeru na ISB.

LITERATURA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–77.
2. Dolenc Novak M, Štalc M. Nuklearna kardiologija. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotrštvo Buča; 2018. p. 156–8.
3. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron CJ, Chan T, Harding CV, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res* 2021;128:1214–36.
4. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Dosegljivo 4.10.2021 na URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
5. Skali H, Murthy VL, Al-Mallah MH, Bateman TM, Beanlands R, Better N, et al. Guidance and best practices for nuclear cardiology laboratories during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An Information Statement from ASNC and SNMMI. *J Nucl Cardiol* 2020 May 15: 1–8.
6. Skali H, Murthy VL, Paez D, Choi EM, Keng FYJ, Iain MA, et al. Guidance and best practices for reestablishment of non-emergent care in nuclear cardiology laboratories during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An information statement from ASNC, IAEA, and SNMMI: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *J Nucl Cardiol* 2020 Jul 24: 1–8.
7. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, Williams MC, Villines TC, Better N, et al. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:173–85.
8. Hasnie UA, Bhambhani P, Iskandrian AE, Hage FG. Prevalence of abnormal SPECT myocardial perfusion imaging during the COVID-19 pandemic. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(8):2447–2454.
9. Araz M, Soydal C, Sütçü G, Demir B, Özkan E. Myocardial perfusion SPECT findings in postCOVID period. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2021;1–6.
10. Hasnie UA, Hawi R, Andrikopoulou E, Iskandrian AE, Hage FG. Stress testing and myocardial perfusion imaging for patients after recovery from severe COVID-19 infection requiring hospitalization: A single-center experience. *J Nucl Cardiol* 2021 Apr 26: 1–7.

COVID 19 – NADBOLEZEN, KI NI SMELA NA HEMATOLOGIJO

COVID 19 – SUPERDISEASE WITH NO ENTRY TO THE DEPARTMENT OF HEMATOLOGY

SAMO ZVER

IZVLEČEK

Covid-19 je bolezen, ki nas je presekala na dvoje. Nasekljala nas je – na tisoč koščkov. Zastali so delo z bolniki, učenje in raziskovanje v medicini. Pričujoči zapis je moje subjektivno stališče, moje razmišljanje o tej problematiki in okviren opis, kaj vse moramo storiti, da se epidemiji covid postavimo po robu. Med težje dosegljivimi uspehi je pripraviti odgovorne, da izrečejo pohvalo Kliničnemu oddelku za hematologijo, ki je »covid prosto območje« že leto in pol. Verjetno edino v Sloveniji.

Ključne besede: covid-19, hematologija, imunska pomanjkljivost, cepljenje, prenos okužbe.

ABSTRACT

COVID19 cut us on into two pieces, or even more, into thousands of them. Pedagogical and research activities are on hold. I am describing my, personal subjective standpoint and consequent measures directed against Covid 19 epidemic.

Keywords: COVID-19, hematology, immune deficiency, vaccination, infection transmission.

Konec februarja 2020, letališče. Čakam letalo. Nekateri leti odpovedani, moj k sreči še aktuelen. Polovica postopajočih v letališki stavbi nosi maske, zadržani so, hodijo daleč stran od ljudi. Polovica ne. Pot tja in nazaj je mirna. Ob pristanku nas na letališču pričaka oseba v »mega zaščitni opremi« in skafandru. Meri telesno temperaturo potnikov in zaveš se, da ni hec.

Kmalu postane jasno, da je zadeva resna, zelo resna. Umrljivost zaradi covid-19 med večino starejšimi osebami je približno 5–6 %. Pri imunsko pomanjkljivih hematoloških bolnikih, predvsem zdravljenih z alogenično in avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC), je s covid-19 povezana umrljivost mnogo večja, do 30 %. Dileme torej ni – covid-19 je življenje ogrožajoča bolezen. Zato smo v začetku marca 2020 na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana poleg zaščitnih ukrepov bolnišnice kot take uvedli tudi dodatne, strožje, predvsem pa svoje lastne, posebne oddelčne zaščitne ukrepe. Samo bolnišnični ukrepi namreč na KO za hematologijo niso bili dovolj. Bolniki z imunsko pomanjkljivostjo pač zahtevajo več! In to vemo samo tisti, ki z njimi aktivno delamo in poznamo tudi njihove navade. Uvedli smo dodaten pregled vsakega bolnika, ki vstopi v prostore ambulate in

dnevne bolnišnice – anamneza ter klinični pregled zgornjih in spodnjih dihal. Ključno je, da vsakemu bolniku že pred sprejemom na oddelek, praviloma največ 24 ur prej, odvzamemo covid bris (in tudi bris na najpogostejše respiratorne viruse) in izvid dobimo znotraj treh ur. Vse to, tako kot vedno, temelji na osebnih poznanstvih in dogovorih. Ob tem »brišemo« tudi osebe, ki ima vsakršni, tudi najmanjši znak prehlada, tudi v primeru, ko imajo znake virusne okužbe njihovi svojci, s katerimi so v stiku. Pri tem smo učinkoviti, saj virusu do zdaj ni uspelo zaiti med naše bolnike, na kliniko. Če povzamem, bolezen covid-19 jemljemo skrajno resno in zato od nas zahteva precej časa in pozornosti.

Ker gre pri bolnikih, ki se zdravijo na KOH, za močno imunsko oslajljene bolnike, smo zaradi dobrega poznavanja narave njihovega zdravljenja in strokovnih priporočil člani strokovnega kolegija KOH dne 18. 3. 2020 sprejeli sklep o tem, komu odvzeti bris, kdaj odvzeti bris in zakaj (Tabela 1).

Tabela 1. Odvzemi brisov: komu odvzeti bris, kdaj odvzeti bris in zakaj.

1.	Vsakemu bolniku, ki pride na oddelek, najprej odvzamemo bris NF za covid-19. Brise pobiramo pred zadnjim vhodom UKCLJ na odprtem prostoru "pod lipo", kjer je moder kontejner. Lastnik in uporabnik je izključno KOH.
2.	Če obstaja sum na okužbo osebja/zaposlenih ali njihovih domačih stikov, tudi slednjim odvzamemo bris na isti lokaciji. Bris odvzamemo tistemu domačemu, ki je zbolel prvi.
3.	Bolnike, ki bodo do vhoda v kliniko, ambulate in dnevno bolnišnico prišli z vročino in verjetnostjo okužbe, bomo prestregli že pred vstopom v prostore in se bodo v nadaljevanju takoj vključili v kolesje infekcijske klinike.
4.	Bolniki z imunsko pomanjkljivostjo, ki so preboleli covid-19, so lahko prenašalci virusa še zelo dolgo. Ker tega ni mogoče oceniti, za vstop v prostore KO za hematologijo potrebujejo negativen bris. Včasih traja »vironoštvo« celo 4–6 tednov.
5.	Pri osebu po stiku odvzamemo bris četrty dan in nato še desety dan. Ob kadrovski stiski »brišemo« vsak kontakt vsak drugi dan.
6.	Obiskov pri bolnikih ni. Izjema so umirajoči bolniki ali bolniki s psihiatričnimi stanji.
7.	Vsakemu obiskovalcu odvzamemo test PCR covid, ki ob negativnem izvidu omogoča obisk 48 ur.
8.	Merodajni so samo testi PCR covid. Antigenski testi nimajo veljave.
9.	Ko gre za varnost bolnikov, cena varovalnega ukrepa ni pomembna. Smo pa v prvih štirih mesecih leta 2021 za ta namen porabili kar 85.000 evrov.

Čeprav je bilo v času covid-19 ogromno neznanega, je že od prvih dni epidemije jasno eno. Covid-19 je bolezen »za zraven«. Naše bolnike ogrožajo krvne bolezni, krvni rak, motnje strjevanja krvi ... in prav tako kot covid tudi številne druge virusne, bakterijske in glivne okužbe. Ki od pojava koronavirusa niso prav nič manj številne kot ponavadi. Verjetnost, da bo naš bolnik umrl zaradi ostalih oportunističnih okužb, je mnogo večja, kot da ga bo ogrozil covid-19. In zato delujemo po enostavnem načelu: polna pozornost covid-19, nezmanjšani diagnosticiranje in zdravljenje ter seveda preprečevanje ostalih krvnih bolezni.

Zakaj smo bili uspešni in smo uspešni še naprej? Zato, ker so za vse veljala in ker za vse veljajo enaka pravila. Za vse, od strežnice do predstojnika. Enaka merila za odvzem brisa, enaka intenzivnost razkuževanja rok, enaka obveznost nošenja mask ... Obiskov bolnikov na oddelku, na primer, dejansko ni bilo. Tudi za pomembneže. Še tako »znan« zdravnik ali obiskovalec ni mogel obiskati bolnika na hematološkem oddelku. Če je vojna, je vojna za vse. Zamejili smo tudi gibanje naših zdravnikov po bolnišnici. Če je bilo mogoče, smo jih s pregovarjanjem izvzeli iz kroga dežurajočih na covid oddelkih, internistični prvi pomoči, kjer so dežurali v »blokkih«. Enako je bilo za bolnike, ...na preiskavo izven varnih neder klinike so šli samo, če je bila ta res nujna pri diagnostiki in zdravljenju.

In še nekaj je štel – visoka profesionalna zavest vseh zaposlenih zdravstvenih profilov na KO za hematologijo. Niso hodili po zabavah, ostajali so doma in tako minimalizirali možnosti prenosa okužbe.

Vemo, da bomo morali covid-19 vključiti v življenjski tokokrog. Vsak dan še vedno pretežno zgolj informacije, koliko je okuženih, kdo je na intenzivni negi, ali je kdo umrl ... Še vedno v udarnih delih poročil in dnevnikov, na naslovnica časopisov, tema posebnih oddaj. Zdi se, ne le včasih, da je to edina zdravstvena težava v državi. Nekdo, ki mu ni vseeno in se zaveda, da tudi druge bolezni »še vedno obstajajo«, bi se upravičeno vprašal: »Kako pa je z ostalimi boleznimi, ki so v nezmanjšanem obsegu med nami in se ne ozirajo na covid? Kako je s pedagoškim in raziskovalnim delom v zdravstvu, v bolnišnicah, na medicinski fakulteti? Vse poteka nemoteno? Ali ima medicinsko osebje dovolj časa za vse, kar mora opraviti, ali jih je dovolj? Moje izkušnje v tem času žal tega ne morejo potrditi. Izkazalo se je, da je osebja dovolj le za obdobje miru, ko ni ekstra izjemnih naporov. Tako smo bili v nekem obdobju zdravi samo trije zdravniki. A je bilo delo vseeno opravljeno. Enako velja za denar, s katerim kupujemo prepotrebno opremo za zdravljenje v miru, pravilneje, ko prejmemo donacijo. Gre seveda za donacije farmacevtskih tvrdk, ki v nadaljevanju zahtevajo dokazila o njihovi namenski porabi.

Beremo v časopisih »... na Ministrstvu stavijo na telemedicino ...«. Vse lepo in prav, bi se pa vprašal, ali ni osnova in edino prav, da zdravnik bolnika temeljito izpraša (anamneza) in opravi vsaj osnovni klinični pregled? Že tako pri študentih in mladih zdravnikih, govorim kot učitelj na Medicinski fakulteti, opažamo vse bolj podcenjujoč odnos do anamneze in kliničnega pregleda. V stilu »zakaj naj bi bolniku pretipal boleč trebuh, saj bo tako ali tako opravil ultrazvok trebuha«? In telemedicina? Nevarno početje, ki lahko zdravnika hitro zavede in se odrazi v neoptimalni, zavajajoči obravnavi bolnika. Telemedicina je lahko izhod v sili zgolj kratek čas, nikakor pa ne sme postati rutina. Ali bodo tudi zobozdravniki »s telemedicino« popravljali naše zobovje?

Okrogla miza o covidu-19, začetek septembra 2020. Eden od udeležencev potoži. Vse napotnice, ki jih prejmemo, so pod »zelo hitro«, napotnic pod »hitro« pravzaprav ni več! Toda, ali se kdo vpraša, zakaj? Če kot zdravnik izvajaš telemedicino, je to logični varnostni samoukrep. Če ne bi sam pregledal bolnika, bi se tudi jaz zavaroval tako, da ga pošljem k nekomu, za katerega vem, da ga bo. Zato vemo, da sta sekundarna in terciarna raven slovenskega zdravstva zasuti z napotnicami za nenujne preglede. Čakalne dobe bodo še daljše. Na KO za hematologijo nikakor nismo zmanjšali obsega ambulantnega dela. V letu covid-19 smo opravili skoraj 20.000 ambulantnih pregledov (več kot 100 na dan), 5000 aplikacij dragih zdravil in 2000 zdravljenj v dnevni bolnišnici, kar je naš plafon. Prištejmo še 1400 sprejemov na oddelek.

KAKO POSTOPAMO V AMBULANTI ?

Vsakega, ki pride v ambulanto ali dnevno bolnišnico, preverimo glede izpolnjevanja pogojev PCT. Če ni cepljen, zahtevamo test PCR. Takšno osebo vedno pogleda zdravnik specialist, ki tudi presodi, ali je pregled nujen ali ne. Če je nujen, bo kljub odsotnosti testa pregledan, a bo na vrsti zadnji, ko bodo vsi naši bolniki z imunsko pomanjkljivostjo že zapustili prostore ambulate. Na ta način lahko vsaj približno zagotovimo varnost. Če pregled ni nujen, dobi nov datum v skladu z mnenjem specialista, ki je tisti dan v ambulantni. Seveda s takšnim ravnanjem sprožimo številne pritožbe, da ne rečem besnenje, na katere potrpežljivo odgovarjam. Nikoli nisem nesramen in nikoli ne povzdignem glasu, čeprav mi vse skupaj že močno preseda. Takšnih pogovorov imam vsaj 5–10 na dan, tu in tam pa sledijo še prijave na inšpektorat oz. varuhu bolnikovih pravic.

Tabela 2. Število odvzetih brisov od 1. 3. 2020 do 30. 9. 2021.

Mesec	Negativni	Pozitivni	Skupaj	% pozitivnih
03.2020	32	0	32	
04.2020	61	0	61	
05.2020	57	0	57	
06.2020	63	0	63	
07.2020	75	0	75	
08.2020	72	0	72	
09.2020	122	2	124	1,61
10.2020	198	12	210	5,71
11.2020	256	42	298	14,09
12.2020	692	31	723	4,28
01.2021	720	8	728	1,09
02.2021	483	15	498	3,01
03.2021	401	7	408	1,71
04.2021	287	6	293	2,05
05.2021	345	12	357	3,36
06.2021	262	1	263	0,38
07.2021	153	1	154	0,65
08.2021	132	0	132	
09.2021	537	3	540	0,56
	4948	140	5088	2,75

Dostop bolnikov do osebnega zdravnika in nato tudi do drugih zdravnikov je omejen in otežen, zato moramo zagotoviti nadomestni način, kako lahko pridejo v stik z zdravstvom. Na KO za hematologijo smo to rešili z rednim obveščanjem naših bolnikov tudi preko spletnih omrežij in z »dekti«, prenosnimi bolnišničnimi telefoni z internimi številki, ki jih nosijo v žepu naši zdravniki. Ima ga vsak naš zdravnik specialist. Dekt številke smo javno objavili na naših dopisih in obvestilih, namenjenih bolnikom. Bolniki lahko kadar koli pokličejo svojega lečečega hematologa, ki bo nemudoma ocenil, ali sta pregled in ukrepanje potrebna ali ne. Zunaj delovnega časa pa je vsem bolnikom na voljo deka dežurnega hematologa, ki je dostopna 24/7. Bolnikom smo se redno javljali, praviloma z obvestili predstojnika, ki so vključevala ocene in komentar dogajanja na KO za hematologijo. Kako do hematološke ambulate, kakšni so zaščitni ukrepi pred okužbo in zdravljenje, kako s cepljenjem in številne podobne teme. Na vsa vprašanja so se preko javno objavljenih dektov, številk namreč, odzivali naši zdravniki in predstojnik klinike.

ŠTUDENTJE

Posebno poglavje so klinične vaje študentov medicine. In tu v medicini ne gre brez bolnika. Zdravih telesnih značilnosti različnih organskih sistemov (na primer poslušanja zdravih pljuč in normalnega utripanja srca s stetoskopom) se študentje lahko naučijo drug na drugem. To je osnova, ki jo moramo nadgraditi z bolezenskimi pojavnimi značilnostmi posameznih telesnih organov. Če na tej točki študent ne bo slišal bolnika in njegove pripovedi o bolezni (anamneze) ter v nadaljevanju tega bolnika ne bo telesno pregledal, se vprašam, kako bo kot zdravnik z licenco prepoznaval različne bolezenske entitete. V jeku epidemije smo delo s študenti, ki zadeva bolnike, ustavili. Sedaj s cepljenjem vred počasi vzpostavljamo prejšnje

stanje. Sledila je odpoved. Nevarnost okužbe. Ponekod je bil problematičen tudi sam jutranji oddelčni sestanek zdravnikov. Slednji je ključni del dneva, saj se pogovorimo o vsakem bolniku na kliniki, o njegovem stanju, o težavah, o ukrepanju in o načrtu zdravljenja. Sam si delovnega dne na kliniki ne predstavljam brez jutranjega sestanka.

Prav tako ni bilo seminarjev, simpozijev, kongresov, delavnic za mlade zdravnike. Nadomestili so jih webinarji. Meni osebno ustrezajo, saj mi prihranijo veliko časa. Ni popoldanskih voženj na predavanja v druge slovenske kraje, ni predavanj in novih spoznanj na mednarodnih kongresih v tujini, ni niti osebnih stikov z vrhunskimi tujimi strokovnjaki. Slednjih praktično ne vidimo več. Stike z njimi v skromnem obsegu ohranjamo preko e-pošte in občasnih telefonskih pogovorov. Najbolj so prikrajšani najmlajši kolegi, ki najbolj hrepenijo po znanju in novostih v medicini.

Rešitev, kar zadeva covid in študente, je v velikih seminarskih prostorih, velikih predavalnicah in v majhnih skupinah študentov, slušateljev ... morda individualnem delu. Seveda ob okrepitvi učiteljskega in predavateljskega segmenta. Ne smemo dopustiti, da izobraževanje postane brezosebno. Sam poznam in sem prijatelj s številnimi tujimi strokovnjaki. In ko imam težavo, potrebujem drugo mnenje. Ko ne vem, kako naprej, ne pomišljam in jih čim prej vprašam za mnenje. Ali bi bilo to v brezosebnem webinarjskem obdobju mogoče? Ne vem. Težko.

Za konec še tole. Res smo se trudili in resnično velika stvar je ostati »covid-free« klinika. No, niso pa to opazili tisti, ki veljajo za covid poznavalce. Je že tako, da gre lepa beseda ali pohvala, zaslužena, seveda, redko s slovenskega jezika. Ali gre zgolj za elementarno nevoščljivost???

CEPLJENJE V SKLOPU PREPREČEVANJA

Priporoča se cepljenje vseh bolnikov z rakavimi hematološkimi boleznimi, razen:

- v času intenzivne kemoterapije (indukcija in konsolidacija akutnih levkemij);
- < 3 mesece po končanem zdravljenju s protitelesi anti CD20;
- < 6 mesecev po končanem zdravljenju z modificiranimi limfociti CAR-T;
- < 3 mesece po zdravljenju s ATG in alemtuzumabom;
- bolnikov z akutnim GvHD gr III in gr IV.

Pričakovani odziv na cepljenje je slabši pri bolnikih:

- s primarno ali sekundarno imunsko pomanjkljivostjo;
- s funkcionalno asplenijo ali po splenektomiji;
- po zdravljenju, usmerjenemu proti B-limfocitnim populacijam (protitelesa ali učinkovanje proti CD19, CD20 in CD22 antigenom CAR-T, BTK zaviralci);
- po zdravljenju, usmerjenemu proti T-limfocitnim populacijam, prejemnikom kortikosteroidnih zdravil (> 2 mg/kg prednizona);
- po PKMC, avtologni in alogeni;
- z zavoro imunosti zaradi GvHD;
- z odpovedjo presadka krvotvornih matičnih celic.

Absolutna prednost za bolnike s krvno boleznijo, ki vstopajo v proces imunosupresivnega zdravljenja in/ali zdravljenja s kemoterapijo

Prioritetna skupina so bolniki pred začetkom imunosupresivnega zdravljenja ali zdravljenja s kemoterapijo, bolniki pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) in bolniki pred splenektomijo, če je bolezen seveda pod kontrolo in zdravljenje lahko počaka še nekaj tednov.

LITERATURA

1. Pray IW, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, et al. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses – Wisconsin, September-October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;69:1642-7.
2. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, Valesano AL, Manthei DM, Bachman MA, et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient. *J Infect Dis* 2021;223:23-7.
3. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;71:2311-3.
4. Rochwerf B, Agarwal A, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379.
5. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78.
6. 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;383:1813-26.
7. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-37.
8. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 24:ciaa1041.
9. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:1048-57.
10. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.
11. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222.
12. 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.
13. Zhu W, Wang Y, Xiao K, Zhang H, Tian Y, Clifford SP, et al. Establishing and Managing a Temporary Coronavirus Disease 2019 Specialty Hospital in Wuhan, China. *Anesthesiology* 2020;132:1339-45.
14. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;71:732-39.
15. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
16. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.

RAZISKAVA O HUMORALNEM ODZIVU NA CEPLJENJE PROTI COVIDU-19 PRI ZAPOSLENIH V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

STUDY OF HUMORAL RESPONSE TO VACCINATION AGAINST COVID-19 IN HEALTHCARE PROFESSIONALS AT THE UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA

MANCA OGRIČ¹, KATJA LAKOTA^{1,2}, POLONA ŽIGON^{1,2}, SNEŽNA SODIN-ŠEMRL^{1,2}, ŽIGA ROTAR^{1,3}, SAŠA ČUČNIK^{1,4}

IZVLEČEK

Preverjanje učinkovitosti in varnosti cepiv proti covidu-19 v realnem svetu je prav tako pomembno kot klinične raziskave podjetij, ki razvijajo cepiva. V ta namen smo v skupini zaposlenih v UKC Ljubljana ovrednotili humoralni odziv na cepljenje z mRNA cepivom BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer in BioNTech), ki nosi zapis za beljakovino bodice (*angl.* spike, S) virusa SARS-CoV-2. Vzorce preiskovancev (naivnih preiskovancev in prebolewnikov) smo zbirali pred cepljenjem in šest mesecev po njem. Določali smo koncentracije protiteles proti beljakovini S (podenoti S1) kot odziv na cepljenje in proti beljakovini nukleokapside virusa SARS-CoV-2 kot kazalnik naravne okužbe. Rezultati so pokazali, da so imeli naivni preiskovanci po prvem odmerku značilno nižje koncentracije protiteles proti S1 (mediana 253 BAU/mL) v primerjavi s prebolewniki (mediana 2928 BAU/mL), medtem ko v odzivu tri tedne po drugem odmerku nismo več zaznali razlik (mediani 3098 BAU/mL in 3567 BAU/mL). Koncentracije protiteles proti S1 so bile po treh in šestih mesecih po prvem odmerku višje pri prebolewnikih (mediani 1928 BAU/mL in 562 BAU/mL) v primerjavi z naivnimi preiskovanci (mediani 1333 BAU/mL in 359 BAU/mL). Pokazali smo tudi, da imajo mlajši v povprečju višje koncentracije protiteles proti S1 kot starejši in da imajo preiskovanci, ki so poročali o sistemskih neželenih učinkih, višje koncentracije protiteles proti S1 v primerjavi s tistimi, ki so imeli lokalne neželene učinke ali neželenih učinkov niso imeli. Z raziskavo smo dobili vpogled v humoralni odziv na cepivo BNT162b2 in trende zmanjševanja koncentracij protiteles proti S1 v 6-mesečnem obdobju po cepljenju.

Ključne besede: SARS-CoV-2, covid-19, protitelesa proti beljakovini S1, cepljenje, zaposleni v UKC Ljubljana.

ABSTRACT

In addition to clinical trials conducted by companies developing vaccines, it is very important

to test the efficacy and safety of COVID-19 vaccines in the real world. We aimed to evaluate the humoral response to the mRNA vaccine BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer and BioNTech), which contains a transcript for the SARS-CoV-2 spike protein (S), in healthcare professionals at UMC Ljubljana. Samples were collected longitudinally for 6 months after vaccination, and antibody levels to S protein (S1 subunit) (in response to vaccination) and nucleocapsid protein (indicating natural infection) were determined. Our results showed that, those who were not previously infected with SARS-CoV-2 had statistically lower anti-S1 levels (median 253 BAU/mL) after the first dose of vaccine than those who were previously infected with SARS-CoV-2 (median 2928 BAU/mL), while there were no differences in responses 3 weeks after the second dose (medians 3098 BAU/mL and 3567 BAU/mL). Three and six months after the first vaccination, anti-S1 levels were higher in those previously infected with SARS-CoV-2 (medians 1928 BAU/mL and 562 BAU/mL) than in those who were not previously infected with SARS-CoV-2 (medians 1333 BAU/mL and 359 BAU/mL). Our study also showed that anti-S1 levels were higher in younger subjects and that those who reported systemic side effects had higher anti-S1 levels than those who had local or no side effects. The study provided us with insight into the responses to BNT162b2 vaccine and the longitudinal decline in anti-S1 levels over a 6-month period.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, anti-S1 antibodies, vaccination, UMC Ljubljana healthcare professionals.

UVOD

Pandemija koronavirusne bolezni 19 (covid-19), ki jo povzroča koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (SARS-CoV-2), je močno posegla v normalno življenje posameznikov in tudi v delovanje družbe. Virus SARS-CoV-2 ima v svoji strukturi dve pomembni imunogeni beljakovini, beljakovina bodice (*angl.* spike protein, S) in beljakovina nukleokapsida (*angl.* nucleocapsid protein, N), proti katerima ob okužbi nastajajo specifična protitelesa (1). Med ključnimi dejavniki za preprečitev širjenja okužb z virusom SARS-CoV-2 med prebivalstvom sta vsekakor razvoj in uporaba varnih in učinkovitih cepiv. S cepljenjem dosežemo zaščito posameznikov in s tem zmanjšamo tveganje klinično pomembnih posledic ob morebitni okužbi. Trajanje zaščite, ki jo posameznik razvije po cepljenju ali po preboleli okužbi, je še vedno v veliki meri neznanka, vendar vemo, da se primarni imunski odziv s časom zmanjšuje (2-4). Dodatna težava pri zaščiti cepljenih in prebolevalnikov so tudi nove različice virusa, ki se pojavljajo v populaciji (5). Pri prebolevalnikih zaščito pred ponovno okužbo ocenjujemo na 89 %, medtem ko je učinkovitost cepiv po podatkih kliničnih raziskav 50–95 % (6). Največjo učinkovitost navajajo za dva odmerka cepiva BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer in BioNTech) (7-9), ki je po svoji strukturi enoverižna informacijska ribonukleinska kislina, ki se nahaja v lipidnih nanodelcih, in nosi zapis za beljakovino S virusa SARS-CoV-2 (7).

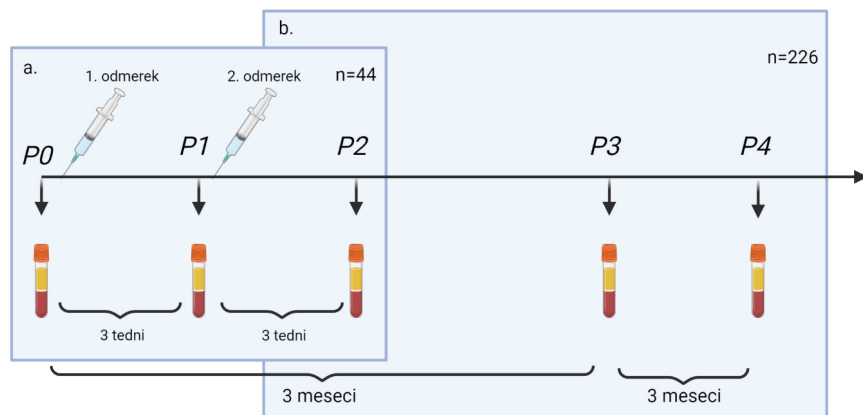
Vprašanja, s katerimi se ukvarjajo znanstveniki po svetu, da bi ustvarili kar najbolj učinkovito in varno cepivo, so kako optimizirati cepljenje v smislu števila odmerkov in intervalov med odmerki in potrebe po morebitnih pozitivnih odmerkih ter nadalje, kolikšna je dosežena zaščita po cepljenju, kakšni so podatki iz realnega sveta glede učinkovitosti, kdaj nastopi čredna imunost, kolikšna je dolgoročna varnost cepiva in ali je cepivo učinkovito tudi proti novim mutacijam virusa.

V naši raziskavi smo želeli ovrednotiti humoralni odziv na cepljenje s cepivom BNT162b2 pri zaposlenih v UKC Ljubljana. V ta namen smo:

- določali serumske koncentracij protiteles IgG, ki nastajajo po cepljenju in so usmerjena proti beljakovini S virusa SARS-CoV-2, ter serumske koncentracije protiteles IgG proti beljakovini N, ki nastajajo po okužbi;
- primerjali humoralni imunski odziv po cepljenju pri osebah, ki se z virusom SARS-CoV-2 niso okužile (pri t. i. naivnih preiskovancih), z odzivom, ki ga je moč zaznati po cepljenju pri prebolewnikih;
- proučili morebiten vpliv nekaterih lastnosti vključenih preiskovancev na serumske koncentracije omenjenih protiteles;
- preverili morebitne povezave med ravnmi protiteles in pojavi neželenih učinkov.

METODE IN MATERIALI

Serumske vzorce preiskovancev smo zbirali v več časovnih točkah, ki jih grafično predstavljamo na Sliki 1. Vzoredno smo analizirali dve skupini preiskovancev. V prvo skupino smo za analizo odziva na cepljenje vključili 44 preiskovancev, ki so oddali vse vzorce, in sicer pred cepljenjem (P0), tri tedne po prvem cepljenju (P1) in tri tedne po drugem cepljenju (P2) (Slika 1a). V drugo skupino preiskovancev, ki je omogočila analizo znižanja ravni protiteles po zaključenem cepljenju, smo vključili 226 oseb, ki so oddale vzorec tri tedne po drugem cepljenju (P2), tri mesece po prvem cepljenju (P3) in šest mesecev po prvem cepljenju (P4) (Slika 1b). Poleg podatkov o datumu cepljenja smo zbirali še podatke o starosti, spolu, indeksu telesne mase (ITM), okužbi s SARS-CoV-2 pred cepljenjem in med njim ter o pojavu neželenih učinkov po cepljenju.



Slika 1. Časovni potek odvzemov serumskih vzorcev pred cepljenjem in po cepljenju. Legenda: P0 – pred cepljenjem, P1 – tri tedne po prvem cepljenju, P2 – tri tedne po drugem cepljenju, P3 – tri mesece po prvem cepljenju, P4 – šest mesecev po prvem cepljenju, n – število vključenih.

V vseh vzorcih smo z encimsko imunsko metodo na trdnem nosilcu proizvajalca Euroimmun določili protitelesa IgG proti beljakovinama S (podenota S1) (protitelesa proti S1) in N (protitelesa proti N) virusa SARS-CoV-2. Proizvajalec je enote koncentracij protiteles proti S1 umeril s standardom Svetovne zdravstvene organizacije (*angl.* World Health Organisation, WHO) in priporoča podajanje koncentracij v enoti BAU/mL (*angl.* binding antibody units per milliliter). Pretvornik s prvotnimi enotami je naslednji: 1 RE/mL = 3,2 BAU/mL. Z določanjem protiteles proti beljakovini S1 smo ovrednotili učinkovitost cepljenja, medtem ko smo preko določanja protiteles proti beljakovini N preverjali njihovo prisotnost pri prebolewnikih in identificirali

tiste, ki so brez simptomov preboleli covid-19. Rezultati < 8 RE/mL ali $< 25,6$ BAU/mL so negativni. Negativnim vzorcem smo za potrebe statističnih izračunov pripisali vrednost 3,2 BAU/mL, ki je spodnja meja kvantifikacije.

Zbrane podatke smo statistično ovrednotili z neparametričnimi statističnimi testi (Mann-Whitneyjev test, Kruskal-Wallisov test ter Dunnov test mnogoterih primerjav) z uporabo statističnega programa GraphPad.

REZULTATI

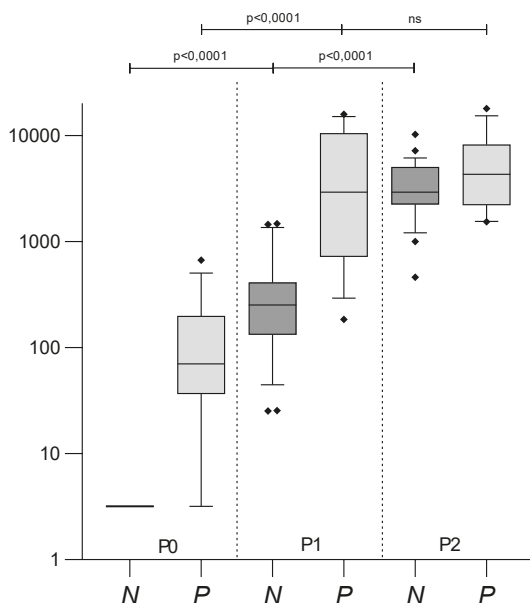
V prvem delu raziskave smo ovrednotili odziv na cepljenje z merjenjem koncentracij protiteles proti S1.

V skupino za analizo odziva na cepljenje smo vključili 44 preiskovancev. Med njimi 29 preiskovancev covid-19 ni prebolelo (naivni preiskovanci), 13 preiskovancev je covid-19 prebolelo (9 z znano okužbo s pozitivnim PCR testom pred cepljenjem in 4, ki so covid-19 preboleli brez simptomov – prisotna protitelesa proti beljakovini S ali beljakovini N pred cepljenjem), dva preiskovanca pa sta se okužila med prvim in drugim odmerkom. Rezultati primerjav med naivnimi preiskovanci in prebolezniki pred cepljenjem so zbrani v Tabeli 1. Dva preiskovanca, ki sta se okužila med cepljenjem, smo zaradi majhnega števila analizirali ločeno. Pri naivnih preiskovancih je bila pred cepljenjem mediana koncentracij protiteles proti S1 3,2 BAU/mL, po prvem cepljenju 253 BAU/mL in po drugem cepljenju 2934 BAU/mL. Pri prebolevnikih je bila pred cepljenjem mediana koncentracij protiteles proti S1 70 BAU/mL, po prvem cepljenju 2928 BAU/mL in po drugem cepljenju 4317 BAU/mL. Prebolevniki imajo tako značilno višje koncentracije protiteles proti S1 pred cepljenjem in po prvem odmerku cepiva, medtem ko po drugem cepljenju koncentracije niso značilno različne. Porast koncentracij po prvem cepljenju ni značilno različen med prebolevniki in naivnimi preiskovanci, medtem ko je porast po drugem odmerku značilno višji pri naivnih preiskovancih. Pri prebolevnikih se koncentracije po prvem cepljenju značilno zvišajo, medtem ko se po drugem cepljenju ne zvišajo. Pri naivnih preiskovancih se koncentracije značilno zvišajo tako po prvem cepljenju kot tudi po drugem cepljenju (Slika 2). Koncentracije protiteles, izmerjene pri prebolevnikih po prvem cepljenju, so primerljive s koncentracijami, izmerjenimi pri naivnih preiskovancih po drugem cepljenju ($p = 0,91$). Dva preiskovanca, ki sta se okužila po prvem odmerku sta imela po prvem cepljenju srednjo vrednost koncentracije protiteles proti S1 693 BAU/mL in po drugem cepljenju 5506 BAU/mL.

Tabela 1. Koncentracije protiteles proti S1 pred cepljenjem (P0), po prvem cepljenju (P1) in po drugem cepljenju (P2) ločeno glede na predhodno okužbo.

	Predhodna okužba		Mann Whitney; p
	ne	da	
Število vključenih (%)	29 (69 %)	13 (31 %)	
Starost, mediana (IKR)	42 (36–52)	45 (34–54)	0,86
Ženske (%)	23 (79 %)	11 (85 %)	
Moški (%)	6 (21 %)	2 (15 %)	
Protitelesa proti S1 v P0 (BAU/mL), mediana (IKR)	3,2 (3,2–3,2)	70 (37–200)	< 0,0001
Razmerje P1/P0, mediana (IKR)	79 (42–129)	46 (27–102)	0,18
Protitelesa proti S1 v P1 (BAU/mL), mediana (IKR)	253 (133–411)	2928 (721–10554)	< 0,0001
Razmerje P2/P1, mediana (IKR)	13 (8–21)	1,0 (0,7–5,0)	< 0,0001
Protitelesa proti S1 v P2 (BAU/mL), mediana (IKR)	2934 (2250–5071)	4317 (2216–8214)	0,25

Legenda: IKR – interkvartilni razmik.



Slika 2. Koncentracije protiteles proti S1 pred cepljenjem (P0), po prvem cepljenju (P1) in po drugem cepljenju (P2) ločeno za naivne preiskovance in za prebolewnike. Legenda: N – naivni preiskovanci, P – prebolewniki.

V drugem delu raziskave smo longitudinalno ovrednotili zniževanje koncentracij protiteles v 6 mesecih po cepljenju. Vključili smo 226 preiskovancev, ki so oddali vzorce tri tedne po drugem cepljenju ter tri mesece in šest mesecev po prvem cepljenju (točke P2, P3 in P4, Slika 1b) (Tabela 2, Slika 3).

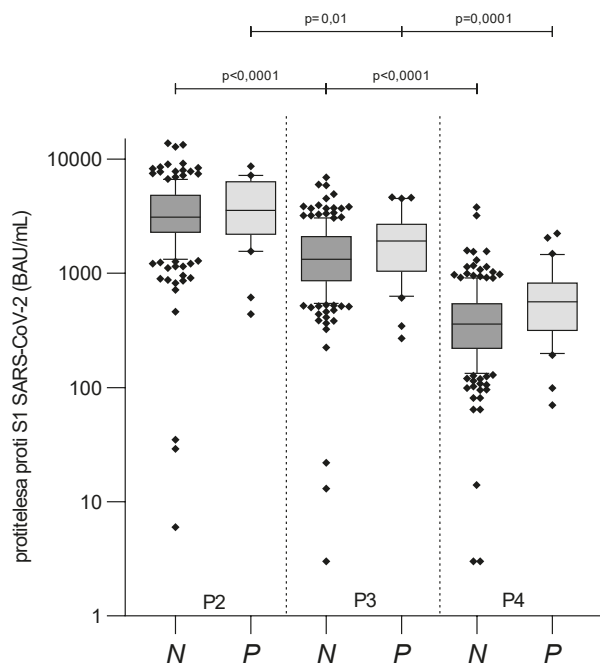
Tabela 2. Koncentracije protiteles proti S1 po drugem cepljenju (P2), tri mesece po cepljenju (P3) in šest mesecev po cepljenju (P4) ločeno glede na predhodno okužbo.

	Predhodna okužba		Mann Whitney; <i>p</i>
	ne	da	
Število vključenih (%)	196 (87 %)	30 (13 %)	
Starost, mediana (IKR)	43 (36–53)	45 (34–55)	0,67
Ženske (%) Moški (%)	156 (80 %) 40 (20 %)	23 (77 %) 7 (23 %)	
Protitelesa proti S1 v P2 (BAU/mL), mediana (IKR)	3098 (2270–4880)	3567 (2186–6400)	0,29
Razmerje P3/P2, mediana (IKR)	0,43 (0,34–0,53)	0,50 (0,37–0,65)	0,03
Protitelesa proti S1 v P3 (BAU/mL), mediana (IKR)	1333 (855–2121)	1928 (1035–2701)	0,04
Razmerje P4/P3, mediana (IKR)	0,26 (0,21–0,34)	0,32 (0,26–0,38)	0,02
Protitelesa proti S1 v P4 (BAU/mL), mediana (IKR)	359 (219–548)	562 (314–830)	0,005

Legenda: IKR – interkvartilni razmik.

Med njimi je bilo 196 naivnih preiskovancev in 30 preiskovancev, ki so preboleli covid-19 (9 oseb pred cepljenjem s pozitivnim PCR testom, 13 oseb brez simptomov, 7 okuženih po prvem odmerku in 1 okužen po drugem odmerku). V skupini naivnih preiskovancev en preiskovanec po cepljenju ni razvil protiteles proti S1 (rezultat < 25,6 BAU/mL), pri dveh naivnih

preiskovancih pa se je koncentracija protiteles proti S1 tri mesece po cepljenju znižala pod mejo 25,6 BAU/mL. Tri tedne po drugem cepljenju je bila pri naivnih preiskovancih mediana koncentracij protiteles proti S1 3098 BAU/mL. Pri 30 prebolewnikih smo določili mediano koncentracij protiteles proti S1 3567 BAU/mL tri tedne po drugem cepljenju. Mediane koncentracij protiteles proti S1, določene pri prebolewnikih in naivnih preiskovancih tri tedne po drugem cepljenju, smo določali tako v prvi kot v drugi skupini preiskovancev ločeno in med obema kohortama nismo ugotovili statistično značilnih razlik ($p = 0,73$ pri naivnih preiskovancih in $p = 0,51$ pri prebolewnikih). Pri naivnih preiskovancih je bila mediana koncentracij protiteles proti S1 tri mesece po cepljenju 1333 BAU/mL in 6 mesecev po cepljenju 359 BAU/mL. Pri prebolewnikih je bila po treh mesecih mediana koncentracij protiteles proti S1 1928 BAU/mL in šest mesecev po cepljenju 562 BAU/mL. Prebolewniki imajo tako značilno višje koncentracije protiteles proti S1 v primerjavi z naivnimi preiskovanci tri mesece po cepljenju in šest mesecev po cepljenju. Koncentracije protiteles proti S1 se po drugem cepljenju zmanjšujejo tako pri naivnih preiskovancih kot tudi pri prebolewnikih, le da se pri prebolewnikih koncentracije protiteles proti S1 zmanjšujejo v manjših deležih. Zmanjševanje koncentracij protiteles proti S1 se med naivnimi preiskovanci in prebolewniki v obeh razmerjih značilno razlikuje.



Slika 3. Koncentracije protiteles proti S1 po drugem cepljenju (P2), 3 mesece po cepljenju (P3) in 6 mesecev po cepljenju (P4), ločeno za naivne preiskovance in za prebolewnike. Legenda: N – naivni preiskovanci, P – prebolewniki.

Pokazali smo, da so koncentracije protiteles proti S1 negativno povezane s starostjo preiskovancev (naivnih preiskovancev in prebolewnikov) v vseh časovnih točkah po zaključenem cepljenju (P2; $R = -0,181$; $p = 0,006$; P3: $R = -0,159$; $p = 0,017$ in P4: $R = -0,161$; $p = 0,016$), kar pomeni, da starejši razvijejo manj protiteles. Koncentracije protiteles proti S1 se med spoloma niso statistično značilno razlikovale v nobenem od štirih odvzemov, hkrati tudi nismo ugotovili, da bi bila vrednost ITM kakor koli povezana s koncentracijo protiteles.

V tretjem delu smo iskali povezave med neželenimi učinki po zaključenem cepljenju z dvema odmerkoma in koncentracijami protiteles proti S1. Med vsemi vključenimi preiskovanci je 208/226 (92 %) oseb odgovorilo na vprašanje o pojavu neželenih učinkov. Med njimi 118/208 (57 %) preiskovancev neželenih učinkov po cepljenju ni imelo, medtem ko je 90/208 (43 %) preiskovancev poročalo o različnih neželenih učinkih (glavobol, utrujenost, mrzlica, povišana telesna temperatura, bolečine v mišicah ter bolečina oz. rdečina na mestu vboda). Posameznike z neželenimi učinki smo glede na pojav lokalnih ali sistemskih neželenih učinkov razdelili v dve skupini in koncentracije protiteles primerjali s koncentracijami protiteles proti S1 pri posameznikih brez neželenih učinkov. Glede na to, da smo v prvem delu pokazali, da se koncentracije protiteles proti S1 med prebolewniki in naivnimi preiskovanci razlikujejo, smo upoštevali tudi slednje. Ugotovili smo, da so imeli naivni preiskovanci s sistemskimi neželenimi učinki višje koncentracije protiteles proti S1 v vseh treh časovnih točkah po cepljenju (mediane 3861 BAU/mL, 1662 BAU/mL in 475 BAU/mL) v primerjavi s tistimi z lokalnimi neželenimi učinki (mediane 3034 BAU/mL, 1187 BAU/mL in 341 BAU/mL) ali brez neželenih učinkov (mediane 2783 BAU/mL, 1211 BAU/mL in 334 BAU/mL). Pri prebolewnikih nismo zabeležili razlik v koncentracijah protiteles proti S1 med posamezniki, ki so poročali o neželenih učinkih po cepljenju, in tistimi, ki jih niso.

RAZPRAVLJANJE

Z našo raziskavo smo pridobili podatke o koncentracijah protiteles proti S1 v skupini zaposlenih v UKC Ljubljana, ki so bili cepljeni z BNT162b2. Naša raziskava je ena izmed prvih longitudinalnih raziskav na svetu, ki vključuje podatke o humoralnem imunskem odzivu šest mesecev po cepljenju.

Pokazali smo, da se odzivi na cepljenje pomembno razlikujejo glede na predhodno okužbo s SARS-CoV-2. Ugotovili smo namreč, da imajo prebolewniki višje koncentracije protiteles proti S1 po prvem cepljenju (mediana 2928 BAU/mL) kot naivni preiskovanci (mediana 253 BAU/mL). To je v skladu z dejstvom, da imajo prebolewniki prisotna protitelesa proti S1 že pred cepljenjem (mediana 70 BAU/mL) in je tako pri njih prvo cepljenje pravzaprav drugi stik z virusnimi beljakovinami. Podobno visoke ravni protiteles proti S1 pri naivnih preiskovancih (mediana 2934 BAU/mL) tako zaznamo šele po drugem cepljenju. Pomembno odkritje je tudi, da drugi odmerek cepiva pri prebolewnikih ne povzroči pomembnega zvišanja koncentracij protiteles proti S1. V obeh skupinah je opazno zmanjševanje koncentracij protiteles proti S1 tri mesece in več po drugem cepljenju, le da se pri prebolewnikih koncentracije zmanjšujejo v manjših deležih kot pri tistih, ki okužbe niso preboleli.

Naše ugotovitve so v skladu z izsledki objavljenih raziskav. V klinični raziskavi o cepivu BNT162b2 so dobili podobne rezultate o koncentracijah protiteles proti S1, in sicer se je pri vključenih naivnih preiskovancih koncentracija značilno povečala po prvem cepljenju (1 v 913 (U/mL)) in po drugem cepljenju (z 913 na 6466 U/mL; tj. 7,1-kratno povečanje). Pri nas smo ugotovili 13-kratno povečanje, a rezultatov ne moremo neposredno primerjati, saj so bili vzorci analizirani z različnimi analiznimi kompleti. V omenjeni klinični raziskavi so se protitelesa po treh mesecih zmanjšala na 0,39 (7), medtem ko smo pri nas zaznali zmanjšanje na 0,43. Prav tako so različni avtorji že poročali o različnih odzivih prebolewnikov v primerjavi s tistimi, ki covid-19 niso preboleli (10). Appelman s sodelavci poroča, da se po drugem odmerku koncentracije protiteles pri naivnih preiskovancih povečajo za 4,1-krat, pri prebolewnikih pa za 0,97-krat (11). Pri nas je omenjeni porast 13- in 1,0-kraten. Zaključimo lahko, da smo tudi v naši raziskavi pokazali, da so pri prebolewnikih po prvem odmerku cepiva

koncentracije protiteles proti S1 primerljive s koncentracijami pri tistih, ki so se dvakrat cepili in pred cepljenjem niso preboleli covid-19. Zanimivo je, da čas od okužbe do cepljenja (okužba šest mesecev pred cepljenjem ali znotraj šestih mesecev pred cepljenjem) ne vpliva na odziv na prvi odmerek cepiva. Pri nas je večina preboleznikov bolezni prebolela 2–4 mesece pred cepljenjem, zato omenjenega časovnega vpliva predhodne okužbe nismo računali. Kaže, da pri preboleznikih glede na izsledke raziskav za zaščito zadošča že en spodbujevalni odmerek (10, 12–15).

Ugotovili smo, da na odziv po cepljenju vpliva starost, saj smo korelacije med starostjo in koncentracijo protiteles proti S1 opazili v vseh časovnih točkah. Podobno ugotavljajo tudi v drugih raziskavah, saj prav tako poročajo o nižjih koncentracijah protiteles proti S1 pri starejših (16). V nekaterih raziskavah ugotavljajo tudi nižje koncentracije protiteles pri moških (16), česar v naši raziskavi nismo ugotovili. Iz naših podatkov je razvidno, da je pojav neželenih učinkov povezan z zvišanimi koncentracijami protiteles proti S1, ker imajo višje koncentracije le ti s sistemskimi neželenimi učinki.

Omeniti moramo, da smo našo raziskavo opravili na pretežno zdravi populaciji, vključeni prebolezniki pa so v večini preboleli covid-19 z blagim potekom. Raziskavo bomo nadaljevali s tretjim delom, v katerem bomo analizirali vzorce, odvzete posameznikom po 9 mesecih od prvega odmerka in 3 tedne po pozitivnem odmerku, pri tistih, ki se bodo zanj odločili. Nadaljevanje raziskave nam bo tako dalo nove informacije o trajanju humoralne zaščite ter o učinku tretjega pozitivnega odmerka na humoralni ravni.

LITERATURA

1. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020;173:450-60.
2. Wheatley AK, Juno JA, Wang JJ, Selva KJ, Reynaldi A, Tan HX, et al. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nat Commun* 2021;12:1162.
3. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021;591:639-44.
4. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021;371(6529).
5. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* 2021;593:130-5.
6. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med* 2021;27:205-11.
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
8. Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clin Infect Dis* 2021:ciab438.
9. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nation-wide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021;384:1412-23.
10. Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, Gori Savellini G, Fabrizi S, Miceli GB, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. *N Engl J Med* 2021;385:90-2.
11. Appelman B, van der Straten K, Lavell AHA, Schinkel M, Slim MA, Poniman M, et al. Time since SARS-CoV-2 infection and humoral immune response following BNT162b2 mRNA vaccination. *EBioMedicine* 2021;72:103589.
12. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet* 2021;397:1057-8.
13. Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA* 2021;325:1467-9.
14. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol* 2021;6: eabi6950.
15. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med* 2021;27:981-4.
16. Nomura Y, Sawahata M, Nakamura Y, Kurihara M, Koike R, Katsube O, et al. Age and Smoking Predict Antibody Titres at 3 Months after the Second Dose of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1042.



KLINIČNA
FARMAKOLOGIJA
IN TOKSIKOLOGIJA

2/

SKRAJNOSTI V FARMAKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

ULTIMACY IN PHARMACOLOGICAL HYPERTENSIVE TREATMENT

JANA BRGULJAN HITIJ

IZVLEČEK

Neobvladana arterijska hipertenzija je pogosto vzrok usodnih srčno-žilnih dogodkov, ki močno zaznamujejo in spremenijo življenje posameznika. Poleg nefarmakološkega zdravljenja je zato zelo pomembno, da pravilno izberemo zdravilo oziroma kombinacijo zdravil, ki jo predpišemo, ter hkrati sledimo pojavu morebitnih neželenih učinkov in zdravila ustrezno prilagodimo, da to ne bi botrovalo morebitni opustitvi zdravljenja. V prvi izbiri zdravil lahko glede na smernice za zdravljenje hipertenzije izbiramo med petimi skupinami zdravil, kot so ACEi – zaviralci angiotenzinske konvertaze, ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev, CCB – kalcijevi antagonisti, BB – blokatorji beta in diuretiki. Ker ta zdravila žal pogosto ne zadoščajo za ureditev krvnega tlaka do ciljnih vrednosti, moramo poseči še po drugih skupinah zdravil, ki glede zdravljenja nimajo toliko potrjenih dokazov in tudi več neželenih učinkov, na katere moramo biti še bolj pozorni. Najbolj klinično učinkovita skupina zdravil so blokatorji alfa, sledijo metildopa in tudi ostala centralno delujoča zdravila ter vazodilatatorji in nenazadnje direktni inhibitorji renina, ki so pogosto potrebni za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka pri posamezniku. V prispevku podajamo kratek opis omenjenih skupin zdravil in njihovo klinično uporabnost.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, farmakološko zdravljenje, izbira zdravila.

ABSTRACT

Uncontrolled hypertension carries a poor prognosis and often leads to drastic changes in someone's life. Five major pharmacological classes of antihypertensive drugs are recommended as first line choice according to latest ESC/ESG guidelines such as : angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and calcium channel blockers, diuretics and beta-blockers. These drugs were tested and approved through many clinical randomised trials. However many times control of blood pressure based solely on these drugs is not possible and we are shall think of other possible drug components which are less effective and maybe with more side effects but on the other hand still effective and safe enough to reach personal target blood pressure level which is still the most important component in treating blood pressure. Therefore four additional pharmacological classes

are described to familiarise a reader with this groups of drugs. These are: alpha-adrenergic receptor blockers, centrally acting agents, and direct acting vasodilators and finally renin inhibitors. We are reporting about their pharmacological and clinical characteristics.

Keywords: Arterial hypertension, pharmacological treatment, drug choice.

UVOD

Znižanje krvnega tlaka statistično značilno zmanjša obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov (1). Večkrat se je tudi razpravljalo o pravilu polovice in danes o pravilu ene tretjine, kar pomeni, da 1/3 populacije ne ve, da ima hipertenzijo, 1/3 se zdravi, a ne dosega ciljnih vrednosti, in samo 1/3 se zdravi in dosega ciljne vrednosti (2).

Seveda so to žalostna, a realna statistična dejstva. Veliko bomo morali storiti na področju preprečevanja, da zmanjšamo njihovo razširjenost (prevalenco), povečamo zavedanje in seveda izboljšamo uspešnost zdravljenja in doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka ter tako zmanjšamo tveganje srčno-žilnih dogodkov v populaciji. Uspešnost zdravljenja hipertenzije lahko dosežemo z izbiro med velikim številom antihipertenzivnih zdravil in poskrbimo za čim manj neželenih učinkov. Zdravnik bi si moral vzeti več časa, da se z bolnikom pogovori o zdravljenju in o zdravilih, ki mu jih bo predpisal, ga opozoril na možne neželene učinke zdravil in tako vzpostavil odnos na osnovi zaupanja, ki je temelj uspešnega zdravljenja.

Glede na smernice ESC/ESH 2018 in SI 2018 lahko v prvi vrsti izbiramo med petimi skupinami zdravil, kot so ACEi, ARB, CCB, BB in diuretiki. Za vse te skupine zdravil so v randomiziranih raziskavah dokazali, da so učinkovite pri zniževanju KT in zmanjšanju števila srčno-žilnih dogodkov. Predvsem z znižanjem KT namreč zmanjšajo obolevnost in umrljivost. Omenjeno dejstvo so potrdili tudi v številnih metaanalizah.

Skupine zdravil so si enakovredne, njihova izbira pa je odvisna predvsem od fizioloških značilnosti bolnika, pridruženih bolezni in značilnosti izbranega zdravila.

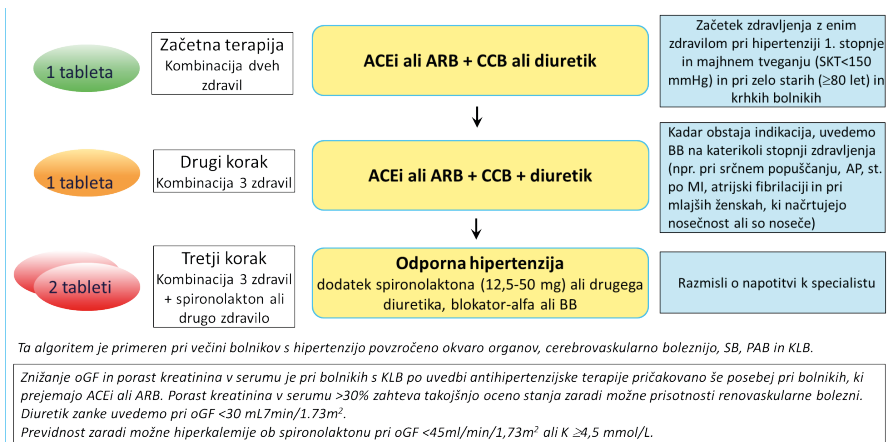
STRATEGIJA ZDRAVLJENJA NEZAPLETENE HIPERTENZIJE

Glede na zelo raznoliko etiologijo nastanka esencialne hipertenzije je zaželeno, da zdravljenje začnemo s kombinirano tableto iz dveh sestavin in nadaljujemo po spodnji shemi.

Navedeni algoritem je primeren pri večini bolnikov s hipertenzijo, pri bolnikih s hipertenzijo ali brez hipertenzije povzročeno okvaro organov ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in možganskožilno boleznijo (3).

Na sliki 1 lahko vidimo, da navadno ne moremo pri vseh ljudeh urediti krvnega tlaka le z izbiro zdravil iz prvih petih skupin in da moramo poseči tudi po drugih skupinah zdravil, ki so sicer manj raziskane ali imajo več neželenih učinkov. Ob tem je naš najpomembnejši cilj, da dosežemo ciljni krvni tlak in jih zato tudi uporabimo, a smo ob tem previdni in večkrat preverimo razvoj morebitnih neželenih učinkov.

Zunaj opisanih petih skupin zdravil zasedajo drugo mesto v izbiri antihipertenzivov alfa-blokatorji, centralno delujoča zdravila in direktni vazodilatatorji, inhibitorji renina.



Slika 1. Shema (algoritem) zdravljenja arterijske hipertenzije z zdravili. Legenda: ACEi – zaviralec angiotenzinske konvertaze, ARB – zaviralec angiotenzinskih receptorjev, CCB – kalcijev antagonist, BB – blokator beta, SKT – sistolični krvni tlak, AP – angina pektoris, Mi – miokardni infarkt, oGF – ocena glomerulne filtracije, KLB – kronična ledvična bolezen, K – kalij.

Alfa-blokatorji

Poznamo tri selektivne adrenoceptorske antagonistice alfa1receptorjev: prazosin, terazosin in doksazosin. Povzročajo vazodilatacijo in hrati tudi dilatacijo sfinktrov. Uporabljamo jih lahko tudi pri ljudeh z ledvično insuficienco. Omejuječ dejavnik je, da povzročajo lahko ortostatsko hipotenzijo in poslabšajo inkontinenco pri ženskah, olajšajo pa lahko uriniranje pri moških s hipertrofijo prostate. Zdravilo dajemo v večernih urah in v dolgodelujoči obliki, s čimer zmanjšamo tveganje ortostatske sinkope.

Dodatno bi na tem mestu omenili še urapidil, ki je kombinacija alfa-blokatorja in agonista serotonina in ga navadno uporabljamo le v nujnih stanjih, tako oralno kot tudi intravensko. Urapidil znižuje sistolični in diastolični krvni tlak z zmanjšanjem perifernega upora. Deluje periferno in centralno. Klinično moramo paziti na pojavnost ortostatske hipotenzije in na poslabšanje morebitne urinske inkontinence predvsem pri ženskah, pri moških pa je ta učinek lahko koristen pri hipertrofiji prostate. Zato so vedno potrebne meritve krvnega tlaka tudi v stoječem položaju, predvsem pri starejših in osebah s sladkorno boleznijo.

Centralno delujoča zdravila

Med centralno delujoča zdravila uvrščamo metildopo, klonidin, rilmenidin in moksonidin. Metildopo je zdravilo, ki ga uporabljamo od leta 1960, klonidin pa od leta 1970. Za primerjavo je rezerpin v uporabi od leta 1931, spironolakton od leta 1957, kaptopril od leta 1977, losartan od leta 1993, CCB verapamil od leta 1977 in aliskiren od leta 2000, beta blokator beta propranolol od leta 1973, alfa-blokator pa od leta 1975.

Med centralno delujočimi zdravili najpogosteje uporabljamo klonidin in metildopo. Centralno delujoča zdravila vplivajo na prekomerno aktivnost simpatičnega živčnega sistema. Zmanjšajo plazemsko koncentracijo noradrenalina, ki se kaže z hipotenzivnim učinkom. Klonidin znižuje krvni tlak z vplivom na utripni volumen in periferni upor. Možni neželeni učinki so lahko sedacija slabost, suha usta, zmanjšanje libida, motnje spanja in bradikardija.

Metildopa se konvertira v alfa-metil-noradrenalin, ki nadomesti noradrenalin v adrenergičnih nevronih in se izloča namesto noradrenalina. Učinek metildope so leta 1976 raziskovali na 242 ženskah, ki so prejemale Aldomet za zmerno hipertenzijo v nosečnosti, ter ugotovili uspešnost aktivnega zdravljenja in varnost zdravila (4). Od takrat naprej ga veliko uporabljamo pri ženskah v nosečnosti oziroma v času dojenja. Možni neželeni učinki so lahko enaki kot za klonidin, in sicer hepatotoksičnost in hemolitična anemija. Kontraindiciran je pri bolnikih, ki so nagnjeni k depresiji.

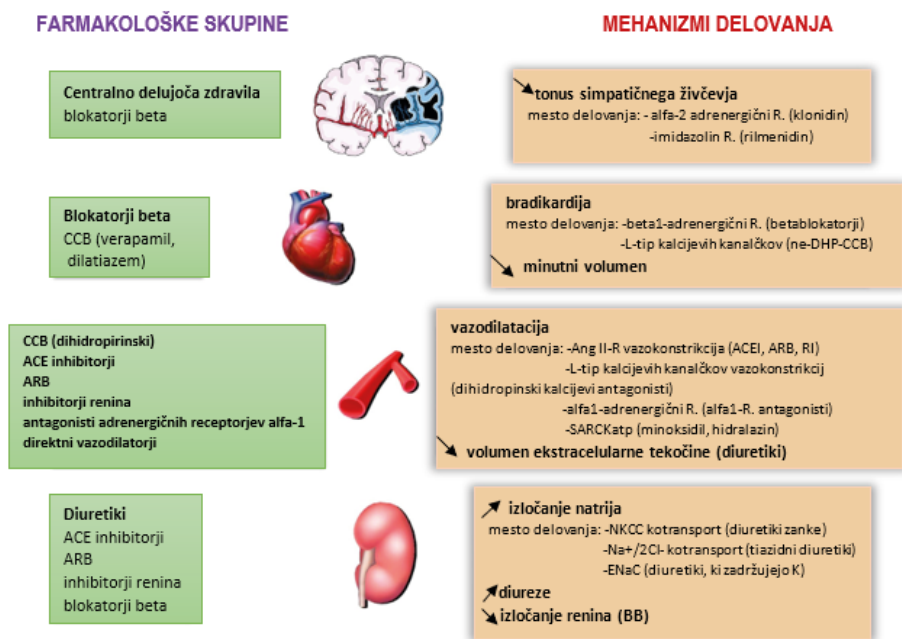
Najpogosteje jih uporabljamo v nosečnosti in v določenih hipertenzivnih krizah.

Direktni vazodilatatorji

To je raznolika skupina zdravil, katerih neželena učinka sta zadrževanje tekočine in tahikardija. V obvladovanju hipertenziji uporabljamo le minoksidil in hidralazin.

Minoksidil sulfat je aktivni metabolit minoksidila. Učinkuje na dilatacijo majhnih in velikih arterij, ne vpliva pa na dilatacijo ven. Zelo pogost neželen učinek je prekomerna poraščenost, zato ga zelo neradi uporabljamo.

Hidralazin zmanjšuje periferni upor arteriol. Neželena učinka sta predvsem zadrževanje tekočine in tahikardija. Ne uporabljamo ga več za zdravljenje kronične hipertenzije, pač pa le za spremljanje resnih nujnih stanj v nosečnosti v kombinaciji z blokatorji beta.



Slika 2. Mehanizem delovanja vseh skupin antihipertenzivov. Povzeto po (5).

Direktni inhibitorji renina

Na začetku njihovega odkritja so kot nova skupina zdravil obetali zelo veliko. Kasneje niso dokazali nobene dodatne učinkovitosti v primerjavi z ACEi in ARB, zato so glede na njihovo

ceno ostali na začetku razvoja. Služijo kot dodatna skupina zdravil za zavoro sistema RAS in se jih verjetno tudi premalo poslužujemo. Videti je, da kljub temu znanim neželenim učinkom po ACEi in ARB jih po tej skupini zdravil človek nima, seveda pa je kliničnih izkušenj z uporabo te skupine zdravil bolj malo. Edini predstavnik te skupine je aliskiren. Kontraindicirani so v nosečnosti.

ZAKLJUČEK

V osnovi zdravljenje arterijske hipertenzije pričnemo s kombinacijo zdravil iz osnovnih petih skupin zdravil, ki imajo v kliničnih raziskavah dokazano učinkovitost in ugoden učinek na zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov. Vendar z osnovnimi skupinami zdravil pogosto ne moramo doseči ciljne vrednosti krvnega tlaka in moramo zato poseči tudi po ostalih skupinah zdravil, kot so alfa-blokatorji, centralno delujoča zdravila ter direktni vazodilatatorji in inhibitorji renina. Pozorni moramo biti na morebitne neželene učinke. Pogosto so ta zdravila uporabna predvsem pri ljudeh z ledvično insuficienco ter v nosečnosti in pri različnih nujnih stanjih.

LITERATURA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560–72.
2. Lindblad U, Ek J, Eckner J, Larsson CA, Shan G, Råstam L. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension: rule of thirds in the Skaraborg project. *Scand J Prim Health Care* 2012;30:88–94.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
4. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;2:753–6.
5. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res* 2017;124:116–25.

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HIPOTIROZE

DRUGS FOR TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM

SIMONA GABERŠČEK

IZVLEČEK

Hipotiroza je sindrom in ne bolezen. Vzroki hipotiroze so raznoliki. Simptomi hipotiroze so nespecifični, zato je za prepoznavanje ključno, da pomislimo nanjo. Pri sumu na hipotirozo izmerimo serumsko koncentracijo tirotropina. Če je zvišana, bolnika napotimo k tirologu. Zlati standard zdravljenja hipotiroze je že desetletja levotiroksin. V zadnjem času se v literaturi, predvsem pa med bolniki, porajajo vprašanja, ali je levotiroksin edini ustrezen način zdravljenja za prav vse bolnike s hipotirozo. Cilj zdravljenja hipotiroze je vzpostavitev normalne serumske koncentracije tirotropina. Ustrezen odmerek levotiroksina dosežemo s skrbnim spremljanjem bolnika, pri katerem so tirologom z ePosvetom v veliko pomoč specialisti družinske medicine, in seveda z bolnikovim sodelovanjem. Približno polovica hipotirotičnih bolnikov ima koncentracijo tirotropina občasno zunaj normalnega območja. Bolniki si običajno bolj kot normalizacije serumske koncentracije tirotropina želijo izboljšanja simptomov. Ta cilj poskušajo med drugim doseči tudi s samozdravljenjem s kombinirano terapijo (levotiroksin + liotironin). Rutinsko zdravljenje s kombinirano terapijo smernice odsvetujejo, saj niso znani njeni dolgoročni učinki in tudi ni dokazov, da bi bila bolj učinkovita kot monoterapija z levotiroksinom. V Sloveniji sta registrirani dve zdravili, ki vsebujeta levotiroksin – Euthyrox® in Eltroxin®. Menimo, da je potrebna večina bolnikov s tem zadoščeno. Morebitne težave bolnikov rešujemo individualno.

Ključne besede: hipotiroza, levotiroksin, liotironin, tirotropin, telefonski posvet.

ABSTRACT

Hypothyroidism is a syndrome and not a disease. The causes of hypothyroidism are various. The symptoms of hypothyroidism are nonspecific, so, it is crucial to think about it for recognition. If hypothyroidism is suspected, the serum thyrotropin concentration is measured. If it is elevated, patient is referred to thyroidologist. For decades, the gold standard of treatment for hypothyroidism has been levothyroxine. Recently, questions have been raised in the literature, and especially among patients, as to whether levothyroxine is the only appropriate treatment for all patients with hypothyroidism. The goal of hypothyroidism treatment is to restore normal serum thyrotropin concentration. The appropriate dose of levothyroxine is achieved by careful monitoring of the patient, in which family medicine specialists are of great help to thyroidolo-

gists with e-consultation, and, of course, with the patient's cooperation. Occasionally, approximately half of hypothyroid patients have thyrotropin concentration outside the normal range. Patients, however, usually want to improve their symptoms more than normalizing their serum thyrotropin concentration. Among other things, they try to achieve this goal through self-medication with combination therapy (levothyroxine + liothyronine). Routine combination therapy is not recommended by guidelines as its long-term effects are unknown, and there is no evidence that it is more effective than levothyroxine monotherapy. Two drugs containing levothyroxine – Euthyrox® and Eltroxin® have been registered in Slovenia. We believe that the needs of most patients are met by this. Any problems of patients are solved individually.

Keywords: hypothyroidism, levothyroxine, liothyronine, thyrotropin, phone consultation.

UVOD

Razširjenost (prevalenca) hipotiroze, ki je sindrom in ne bolezen, je med 3 % in 5 %. Izsledki najboljše epidemiološke raziskave so pokazali, da ima hipotirozo približno 3,7 % ameriške populacije (1). Vzroki hipotiroze so raznoliki. Najpogostejši je avtoimunska bolezen ščitnice Hashimotov tiroiditis, hipotiroza pa lahko nastopi tudi po zdravljenju z radioaktivnim jodom ^{131} , po operaciji ščitnice, ob zdravljenju z nekaterimi zdravili (amiodaron, litij, zaviralci tirozin kinaz, imunoterapija), po zunanem obsevanju vratu, zaradi premajhnega vnosa joda, lahko pa je tudi prirojena. O subklinični ali latentni hipotirozi govorimo, ko je serumska koncentracija tirotropina (TSH) zvišana, koncentracija prostega tiroksina (pT_4) in prostega trijodtironina (pT_3) pa normalna. Za klinično ali manifestno hipotirozo sta značilni zvišana koncentracija TSH in znižana koncentracija pT_4 in/ali pT_3 . Zlati standard zdravljenja hipotiroze je že desetletja levotiroksin (L-T4). V zadnjem času se v literaturi, predvsem pa med bolniki, poraja vprašanje, ali je L-T4 edini ustrezen način zdravljenja za prav vse bolnike s hipotirozo.

SUM NA HIPOTIROZO

Simptomi hipotiroze so nespecifični. Ljudje, ki nimajo simptomov, imajo lahko hipotirozo in obratno, ljudje, ki so hipotirotični, so lahko brez simptomov. Bolniki s subklinično hipotirozo so večinoma brez simptomov, nekateri pa opažajo utrujenost, povečanje telesne mase, glavobol in pomanjkanje energije. Med laboratorijskimi izvidi sum na hipotirozo vzbudi zvišana koncentracija holesterola. Bolniki z manifestno hipotirozo imajo običajno več simptomov, ki so bolj izraženi: povečanje telesne mase, suha in hladna koža, suhi lasje, ki izpadajo, slabo prenašanje mraza, hripav glas in naglušnost. Hipotirozo zelo težko prepoznamo samo na podlagi simptomov. Bolje je, da nanjo pomislimo. Večje tveganje za pojav Hashimotovega tiroiditisa, ki je najpogostejši vzrok hipotiroze, imajo bolniki s sorodnikom s Hashimotovim tiroiditisom (ker je bolezen pretežno genetsko pogojena), bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 in bolnice s sindromom policističnih jajčnikov. Na hipotirozo moramo pomisliti tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z radioaktivnim jodom, pri bolnikih po operaciji ščitnice in pri bolnikih, ki jemljejo nekatera zdravila. Če posumimo, da ima bolnik hipotirozo, moramo izmeriti serumsko koncentracijo TSH. Bolnike z zvišano serumsko koncentracijo TSH moramo napotiti k tirologu (specialistu interne medicine ali nuklearne medicine, ki se ukvarja z boleznimi ščitnice). Tirolog potrdi ali ovrže sum na hipotirozo, opredeli njen vzrok in prične morebitno zdravljenje z L-T4.

ZDRAVLJENJE HIPOTIROZE

Zgodovinski pogled

Proti koncu 19. stoletja so pričeli hipotirozo zdraviti s podkožnim vbrizganjem izvlečka ovčje ščitnice. Kasneje so za zdravljenje hipotiroze uporabljali posušene goveje ali prašičje ščitnice. Ti pripravki so vsebovali kombinacijo T4 in T3, običajno v razmerju 4:1. Njihova velika pomanjkljivost je bila, da vsebnosti ščitničnih hormonov niso mogli natančno nadzorovati. Zdravljenje je bilo namenjeno lažšanju simptomov hipotiroze, ob tem pa so se morali izogibati hipertirozi (2). Takšen način zdravljenja je povzročal precejšnja nihanja v serumski koncentraciji T₃. Ko se je pojavil sintetski L-T4, so zdravljenje s posušeniimi živalskimi ščitnicami postopno opustili. V zadnjih desetletjih je zdravljenje z L-T4 zlati standard zdravljenja hipotiroze. Ob zdravljenju z L-T4 je serumska koncentracija pT₄, zlasti pa pT₃, bolj konstantna kot ob zdravljenju s kombinacijo T4 in T3 (3).

Cilj zdravljenja hipotiroze

Zmožnost merjenja serumske koncentracije TSH je prinesla dodaten napredek pri odmerjanju in vzdrževanju primerne odmerka L-T4. Cilj zdravljenja hipotiroze je vzpostavitev normalne serumske koncentracije TSH (3). Ta cilj pri velikem deležu bolnikov ni trajno izpolnjen. Ugotavljajo, da ima približno 53 % hipotirotičnih bolnikov koncentracijo TSH občasno zunaj normalnega območja. V raziskavah so pokazali, da sta pri hipotirotičnih bolnikih, zdravljenih z L-T4, tako zvišana kot znižana koncentracija TSH povezani z večjo umrljivostjo (4). Zvišana koncentracija TSH je povečala smrtnost za približno 5 %, znižana koncentracija TSH pa za 18 % za vsakih 6 mesecev neustrezne koncentracije TSH (4).

Bolniki si običajno bolj kot normalizacije serumske koncentracije TSH želijo izboljšanja simptomov. Določen delež bolnikov in nekateri »strokovnjaki« kljub normalni serumski koncentraciji TSH poskušajo doseči izboljšanje simptomov s samozdravljenjem, s kombiniranim zdravljenjem z L-T4 in z liotironinom (L-T3), z zdravljenjem z ekstrakti živalskih ščitnic, s prehranskimi dopolnili, z dietami in z alternativnimi načini zdravljenja (5). S takšnim načinom zdravljenja pa pogosto dosežejo prenizko koncentracijo TSH.

Levotiroksin

Približno 60–90 % odmerka L-T4 se absorbira v treh urah po zaužitju v dvanajstniku, jejunumu in ileumu. Absorpcijo lahko poslabša hkratno zaužitje kave, kalcijevega karbonata, železovega sulfata, antacidov, holestiramina in drugih. Razgrajevati se prične pri 60 °C, zato odsvetujemo jemanje L-T4 z vročimi tekočinami, kot je kava. Višja vrednost pH zmanjša raztapljanje tablet, zato lahko absorpcijo L-T4 zmanjšajo tudi zaviralci protonske črpalke. L-T4 naj bi zaužili na prazen želodec, vsaj 30 minut pred hrano in ostalimi zdravili (6). Ugotavljajo tudi, da je zaužitje L-T4 na tešče in pred spanjem (tri ure po zadnjem obroku) približno enako učinkovito. Nekoliko nepopolni so podatki o interakciji L-T4 z izdelki, ki vsebujejo sojo in vlaknine, saj naj bi zmanjšali absorpcijo L-T4. Poročajo tudi o interakciji L-T4 z mlekom, sokovi, papajo in pripravki, ki vsebujejo aluminij, vendar moramo klinični pomen še raziskati. Vitamin C naj bi pospešil absorpcijo L-T4, kar pa je prav tako še predmet raziskovanja. Če vzdržujemo ustrezen interval med zaužitjem L-T4 in hrane, tveganje za interakcije zmanjšamo (6).

Bolniki, ki jemljejo L-T4, imajo ob normalni koncentraciji TSH višjo serumsko koncentracijo pT₄ in nižjo koncentracijo pT₃ kot zdravi posamezniki (7).

Odmerjanje levotiroksina

Začetni in vzdrževalni odmerek L-T4 sta odvisna od vrste, izraženosti in hitrosti nastanka hipotiroze, preostale ščitnične funkcije, starosti bolnika, pridruženih bolezni in različnih fizioloških stanj (nosečnost, starost, načrtovanje nosečnosti). Vzdrževalnega odmerka L-T4 ob pričetku zdravljenja pogosto ne moremo napovedati. Ustreden odmerek L-T4 dosežemo s skrbnim spremljanjem bolnika, pri katerem so tirologom z ePosvetom v veliko pomoč specialisti družinske medicine, in seveda s sodelovanjem bolnika (adherenca).

Levotiroksin v starosti

Zdravljenje z L-T4 poteka pri starejših bolnikih običajno nekoliko drugače kot pri mladih (8). S starostjo se pojavnost hipotiroze povečuje. Starejši imajo več pridruženih bolezni, lahko so gibalno ovirani, naglušni in s kognitivnimi motnjami, kar vse otežuje diagnosticiranje in zdravljenje. Zdravljenje z L-T4 pogosto pričnemo z nižjimi odmerki, ki jih zvišujemo počasneje kot pri mlajših bolnikih, ker se želimo izogniti srčno-žilnim zapletom, na primer poslabšanju srčnega popuščanja ali poslabšanju ishemične bolezni srca. Vzdrževalni odmerek L-T4 je pogosto nekoliko nižji. Vendar pa ima zdravljenje z L-T4 pozitiven učinek na srčno funkcijo, saj poveča zmogljivost srca. Včasih je za optimalno izbiro zdravljenja potrebno sodelovanje tirologa z drugimi specialisti, zlasti s kardiologi. Velik izziv je tudi zdravljenje subklinične hipotiroze (8). Pri bolnikih s subklinično hipotirozo moramo najprej opredeliti vzrok hipotiroze (ščitnično bolezen) in potrditi, da gre res za hipotirozo. Šele nato se odločamo glede zdravljenja. Starejši bolniki, zdravljeni z L-T4, včasih ne jemljejo zdravil dosledno in po predpisani shemi. Na to moramo pomisliti vedno, ko koncentracija TSH ni normalna. Priporočljivo je, da pred povečanjem odmerka najprej preverimo pravilnost jemanja L-T4. Pri vodenju bolnikov, zlasti starejših, so tirologom v veliko pomoč specialisti družinske medicine. Z njimi uspešno sodelujemo s pomočjo ePosveta (9).

Levotiroksin in liotironin

Priporočila, utemeljena na medicini, podprti z dokazi, svetujejo zdravljenje hipotiroze z L-T4 (3). Rutinsko zdravljenje s kombinacijo L-T4 in L-T3 odsvetujejo, saj dolgoročnih učinkov kombinirane terapije ne poznamo in tudi ni nikakršnih dokazov, da bi bila bolj učinkovita kot monoterapija z L-T4. V večini kombiniranih pripravkov je razmerje med T4 in T3 manjše (običajno 5:1) kot fiziološko izločanje T_4 in T_3 (14:1). Zato dobijo bolniki, ki se zdravijo s kombinirano terapijo, preveliko količino T_3 . Večina T_3 fiziološko nastane iz T_4 . Razpolovna doba T_3 je kratka (0,75 dneva). Njegova koncentracija se kmalu po zaužitju poveča in se nato relativno hitro zmanjša. Razpolovna doba T_4 je precej daljša (6,7 dneva), njegova serumska koncentracija pa je stabilna. Bolniki, ki se zdravijo s kombinacijo L-T4 in L-T3, imajo lahko normalno koncentracijo TSH, ob tem pa koncentracija pT_3 precej niha, zelo pogosto navzgor. Dolgoročnih posledic takšnega nihanja pT_3 ne poznamo, vendar je zelo verjetno, da za zdravje niso koristne (10). Če s kombinirano terapijo bolnik prejme 3,25 µg, 5 µg ali 10 µg L-T3 dvakrat dnevno, serumska koncentracija pT_3 niha za 17 %, 44 % in 88 %. Če bi želeli doseči fiziološke koncentracije TSH, pT_3 in pT_{4r} , bi morali uporabljati pripravke s počasnim sproščanjem T_3 (11,12).

Kombinirane terapije ne smemo uporabljati med nosečnostjo, ker je T_4 ključen za razvoj možganov pri zarodku, kombinirani pripravki pa vsebujejo manj T_4 kot L-T4.

Urejenost hipotiroze

Nekatere raziskave kažejo, da 40–50 % bolnikov ne jemlje zdravil za bolezni ščitnice tako, kot je predpisano (13). V lastni raziskavi (14) smo ugotovili, da imajo najbolj urejeno hipotirozo bolniki, pri katerih je hipotiroza nastopila po zdravljenju s terapevtskim odmerkom radiojoda, najslabše urejeno hipotirozo pa bolniki, pri katerih je hipotiroza posledica operacije ščitnice. Vzrok je verjetno ustaljeni načina vodenja teh bolnikov, ki jih tirologi spremljamo samo tri mesece po operaciji ščitnice, takrat pa pri določenem deležu bolnikov odmerek L-T4 še ni povsem ustrezen. Kasneje serumsko koncentracijo TSH urejamo s telefonskimi posveti (ePosveti). Pri bolnikih s hipotirozo zaradi Hashimotovega tiroiditisa smo ugotovili, da so imele ženske v večjem deležu ustrezno urejeno hipotirozo kot moški. Tedenski odmerek L-T4 se med moškimi in ženskami ni razlikoval. Domnevamo, da je bila pri preiskovancih moškega spola pusta telesna masa verjetno večja kot pri preiskovankah, a raziskave nismo zasnovali tako, da bi o tem pridobili zanesljive podatke. Znano je, da je odmerek L-T4 odvisen od puste telesne mase (15), zato moramo pri odmerjanju L-T4 upoštevati tudi telesno maso. Individualni odmerek L-T4 je odvisen tudi od številnih drugih dejavnikov (vrsta in izraženost hipotiroze, preostala ščitnična funkcija, bolnikova starost, pridružene bolezni, različna fiziološka stanja). Če jih upoštevamo, lahko relativno hitro dosežemo ciljno vrednost TSH.

Registrirana in neregistrirana zdravila za zdravljenje hipotiroze

V Sloveniji sta za zdravljenje hipotiroze registrirani zdravili Euthyrox® in Eltroxin®, ki vsebujeta L-T4.

Euthyrox® je na voljo v odmerkih 25 µg, 50 µg, 100 µg in 150 µg. Poleg L-T4 vsebuje še koruzni škrob, citronsko kislino, natrijevo koks-karmelo-žo, želatino, magnezijev stearat in manitol.

Eltroxin® je na voljo v odmerku 50 µg. Poleg L-T4 vsebuje še mikrokristalno celulozo, predgelirani škrob, smukec, koloidni brezvodni silicijev dioksid in magnezijev stearat. Tablet Eltroxina® ne smemo lomiti. Če zdravilo zamenjamo, čez nekaj tednov preverimo serumsko koncentracijo TSH in po potrebi odmerek zdravila prilagodimo. Večino slovenskih bolnikov s hipotirozo uspešno zdravimo z Euthyroxom® ali Eltroxinom®.

V Sloveniji je kot neregistrirano zdravilo na voljo Novothyral 100®, ki v eni tableti vsebuje 100 µg L-T4 in 20 µg L-T3. Bolnikov, ki bi resnično potrebovali zdravljenje z Novothyralom®, je izredno malo. V Ambulanti za bolezni ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino v UKC Ljubljana ga predpišemo redkim bolnikom, vedno po predhodni natančni obravnavi in predstavitvi bolnika na tirološkem konziliju. Ti bolniki potrebujejo redne kontrolne preglede pri tirologu. Zavedati se moramo, da za zdravljenje s kombinirano terapijo ni na voljo dovolj ustrezno zasnovanih raziskav, s katerimi bi lahko zanesljivo potrdili koristi za bolnike in opredelili tveganja dolgotrajnega zdravljenja.

V Sloveniji za posamezne bolnike interventno uvažamo še Levaxin®, ki poleg L-T4 vsebuje še laktozo monohidrat, koruzni škrob, želatino, magnezijev stearat in smukec.

V sosednji Avstriji je registrirano zdravilo Thyrex®, ki vsebuje poleg L-T4 še citronsko kislino, natrijev edetat, magnezijev stearat, smukec, karboksimetil natrij in manitol.

V sosednji Italiji je registriranih več zdravil/tablet, ki vsebujejo L-T4, poleg tega pa so registrirane še mehke želatinske kapsule Tiche® in Tirosint®, ki poleg L-T4 vsebujejo še želatino, glicerol in vodo. Mehke želatinske kapsule so se *in vitro* nekoliko bolje kot tablete raztapljale pri pH nad 3. Primerjava profila raztapljanja je pokazala, da vrednost pH najbolj vpliva na

raztapljanje L-T4 v obliki tablet, manj na generični natrijev levotiroksinat, najmanj pa na L-T4 v obliki mehkih kapsul. Pri zdravih posameznikih so bile na tešče mehke želatinske kapsule bioekvivalentne s tabletami L-T4 (16). Tudi Tiche® in Tirosint® naj bi po priporočilih proizvajalca jemali na prazen želodec, pol ure do eno uro pred zajtrkom. Tako kot za tablete, ki vsebujejo L-T4, tudi za mehke želatinske kapsule opisujejo možne interakcije z absorpcijo, saj naj bi hkratno uživanje kalcijevega karbonata, železovega sulfata, antacidov (z aluminijem in magnezijem) ter holestiramina zmanjšalo absorpcijo zdravila. Zaenkrat ni na voljo dovolj kakovostnih raziskav, v katerih bi nedvoumno dokazali morebitne klinične prednosti zdravljenja z mehкими želatinskimi kapsulami, oziroma raziskav, v katerih bi zanesljivo identificirali skupine bolnikov, ki bi lahko imeli korist od tovrstnega zdravljenja.

Nekateri slovenski bolniki, ki menijo, da je za njihovo slabo počutje krivo zdravljenje z Euthyroxom® ali Eltroxinom®, želijo predpis zdravila Tiche® ali Tirosint® na beli recept. S tem receptom dobijo zdravilo, od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije pa zahtevajo delno povračilo stroškov. Zanesljivih podatkov o ceni tega zdravila ni, po dostopnih spletnih podatkih pa naj bi bilo zdravilo Tiche® vsaj desetkrat dražje od zdravila Euthyrox® (17). Menimo, da je predpisovanje zdravila Tiche® na beli recept, če za to ni utemeljenega medicinskega razloga, neodgovorno do bolnika in družbe, v kateri živimo. Razširjeni strokovni kolegij (RSK) za področje nuklearne medicine meni, da je z zdraviloma Euthyrox® in Eltroxin® potrebam večine bolnikov zadoščeno. Obstoječe stanje ne predstavlja nevarnosti za zdravje ali življenje ljudi. RSK meni, da moramo ustreznost nadomestnega zdravljenja in morebitne težave ob jemanju zdravil obravnavati individualno pri zdravnikih z ustrežno licenco in kompetenco za obravnavo bolnikov z boleznimi ščitnice.

ZADOVOLJSTVO Z ZDRAVLJENJEM

Izsledki metaanalize kažejo, da se pri bolnikih z manifestno hipotirozo počutje po treh do šestih mesecih zdravljenja z L-T4 izboljša (18). Pri bolnikih s subklinično hipotirozo rezultati niso bili enoznačni. Približno 10–15 % bolnikov z zdravljenjem z L-T4 ni zadovoljnih. Določen delež bolnikov ima kljub normalni koncentraciji TSH simptome hipotiroze, ki so seveda nespecifični. Pogosto imajo občutek, da zdravniki ne prisluhnejo dovolj njihovim težavam (7). Pri bolnikih s hipotirozo – tako kot pri ostalih posameznikih – na kakovost življenja vplivajo številni fiziološki, socialni, vedenjski in kognitivni dejavniki ter dejavniki življenjskega stila, ki niso neposredno povezani z ravniyo ščitničnih hormonov. Vzroki za nezadovoljstvo z monoterapijo z L-T4 so raznoliki: prisotnost drugih, še neprepoznanih avtoimunskih ali drugih bolezni, za posameznega bolnika neustrezna koncentracija TSH, in zavedanje bolnika, da bo moral zdravilo jemati celo življenje. Če imamo bolnika, ki ima kljub normalni serumski koncentraciji TSH simptome hipotiroze, moramo preveriti, ali nima morda kakšne druge bolezni, ki bi lahko povzročila podobne simptome.

Ali bi lahko imeli nekateri bolniki korist od kombinirane terapije z L-T4 in L-T3?

Izsledki raziskav kažejo, da kombinirano zdravljenje z L-T4 in L-T3 ni povezano z boljšo kakovostjo življenja (18). V randomiziranih kontroliranih raziskavah namreč niso ugotovili nikakršnih razlik med zdravljenjem hipotiroze z L-T4 ali s kombinacijo L-T4 in L-T3 (10).

Domnevajo, da bi lahko polimorfizmi gena za dejodazo tipa 2 (Thr92AlaD2), ki je zadolžena za pretvorbo T_4 v T_3 , povzročili neustrezno nizko koncentracijo pT_3 kljub normalni koncentraciji TSH. V raziskavah povezave med tem polimorfizmom in počutjem bolnikov niso uspeli zanesljivo potrditi, saj si rezultati nasprotujejo (19). Izsledki prospektivne dvojno slepe

randomizirane raziskave pri treh skupinah bolnikov, ki so 22 tednov jemali L-T4, kombinacijo L-T4 in L-T3 ali ekstrakt posušenih živalskih ščitnic, niso pokazali nikakršnih razlik med skupinami v koncentraciji TSH, preferenci bolnikov glede pripravka, vzroku za hipotirozo in polimorfizmu gena za Thr92AlaD2. Analiza pri podskupini bolnikov z najbolj izrazitimi simptomi pa je pokazala, da so imeli preferenco za kombinirano terapijo (20). To podskupino bolnikov so identificirali tako, da so poiskali tiste bolnike, ki so se pred randomizacijo slabo odrezali na testih, s katerimi so merili razpoloženje, kognitivne funkcije in kakovost življenja. Pri tej podskupini bolnikov vpliva vrste hipotiroze in polimorfizma Thr92AlaD2 na opazovane sprememljivke niso dokazali. Zdi se, da se na kombinirano terapijo pozitivno odzove le majhen delež bolnikov. Z raziskavo niso ugotovili povezave med serumsko koncentracijo pT_3 in opazovanimi spremenljivkami. Morda ima vlogo pri zadovoljstvu bolnikov z zdravljenjem znotrajcelični T_3 , ki ga rutinsko ne moremo meriti (21). Opisujejo, da lahko kljub relativno stalni serumski koncentraciji pT_3 znotrajcelična koncentracija T_3 zelo niha. Nanjo vplivajo količina in izraženost transportnih beljakovin za T_3 v tarčne celice, znotrajcelične dejodaze ter receptorji za T_3 v tarčni celici. Ti trije dejavniki vplivajo na vstop in znotrajcelično delovanje ščitničnih hormonov ter na njihov učinek na presnovo. Nadzirajo namreč biološko aktivnost ščitničnih hormonov v različnih obdobjih življenja, v stanju zdravja in bolezni. Če bomo bolje razumeli te mehanizme, bo to morda nekoč vplivalo tudi na zdravljenje hipotiroze.

Tudi v številnih drugih raziskavah niso dokazali prednosti kombinirane terapije pred monoterapijo (11,12). Poleg tega pa varnost dolgotrajnega zdravljenja s kombiniranimi pripravki ni dokazana (12). Kljub temu kombinirano terapijo še vedno uporabljamo. V državah, v katerih je na voljo več pripravkov z L-T3, je interes javnosti bolj usmerjen v kombinirano terapijo, napestosti med bolniki in zdravniki, ki so do tega zdravljenja zadržani, pa naraščajo (12).

Večina strokovnjakov se strinja, da so potrebne dovolj obsežne in kakovostne raziskave, v katerih bi upoštevali polimorfizme Thr92AlaD2 in polimorfizme transportnih beljakovin za ščitnične hormone, saj njihova vloga pri izbiri načina zdravljenja trenutno ni jasna. Morda v dosedanje raziskave niso vključili dovolj velikega števila bolnikov, ki bi imeli od kombinirane terapije največjo korist. Zaradi nihanja serumske koncentracije pT_3 ob kombinirani terapiji bi bilo v raziskavah bolje uporabljati pripravke s počasnim sproščanjem T_3 .

ZAKLJUČEK

Zlati standard zdravljenja različnih vrst hipotiroze je že desetletja zdravljenje z L-T4. V Sloveniji sta registrirani dve zdravili, ki vsebujeta L-T4 – Euthyrox® in Eltroxin®. Strokovnjaki menimo, da je potrebam večine bolnikov s hipotirozo s tem zadoščeno. Pri uvajanju zdravila in nadzoru odmerka upoštevamo različne dejavnike. Morebitne težave bolnikov rešujemo individualno. Odločitev za neregistrirano zdravilo naj sprejme le zdravnik z ustrezno licenco in s kompetenco za zdravljenje bolnikov z boleznimi ščitnice. Razlogi za takšno odločitev morajo biti medicinsko utemeljeni.

LITERATURA

1. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid* 2007; 17: 1211–23.

2. Schneiderhan J, Zick S. Returning to a patient-centered approach in the management of hypothyroidism. *Ann Family Med* 2020; 18:388–9.
3. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24:1670–751.
4. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with excess mortality: a register-based cohort study. *Thyroid* 2018; 28:566–74.
5. Perros P, Krishnarajah N, Hegedüs L. Recent evidence sets therapeutic targets for levothyroxine-treated patients with primary hypothyroidism based on risk of death. *Eur J Endocrinol* 2021; 184:C1–C3.
6. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements – a systematic review. *Pharmaceuticals* 2021; 14:206.
7. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with »euthyroidism« in levothyroxine monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4964–73.
8. Effraïmidis G, Watt T, Feldt-Rasmussen U. Levothyroxine therapy in elderly patients with hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:641560. doi: 10.3389/fendo.2021.641560.
9. Gaberšček S, Pirnat E, Zalete K. Model obvladovanja pogostih bolezni – organizacija tirolške službe v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. In: Fras Z, Košnik M, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, Slovensko zdravniško društvo; 2020. p. 83–90.
10. Perros P. European Thyroid Association guidelines on L-T4 + L-T3 combination for hypothyroidism: a weary step in the right direction. *Eur Thyroid J* 2012; 1:51–5.
11. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Eur Thyroid J* 2021; 10:10–38.
12. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Abdi H. LT4 and slow release T3 combination: optimum therapy for hypothyroidism? *Int J Endocrinol Metab* 2020; 18:e100870.
13. Hepp Z, Wyne K, Manthena SR, Wang S, Gossain V. Adherence to thyroid hormone replacement therapy: a retrospective, claims data-base analysis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34:1673–8.
14. Setnikar G, Samec B, Gaberšček S. Vrednotenje nadomestnega zdravljenja s ščitničnimi hormoni pri različnih vrstah hipotiroze. *Med Razgl* 2017; 56:293–304.
15. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:124–7.
16. Coluci P, D'Angelo P, Mautone G, Scarsi C, Ducharme MO. Pharmacokinetic equivalence of a levothyroxine sodium soft gel capsule manufactured using the new Food and drug administration potency guidelines in healthy volunteers under fasting conditions. *Ther Drug Monit* 2011; 33:335–61.
17. Compare prices for medication. Dosegljivo 29. 9. 2021 na URL: <https://www.gmedication.com/>.
18. Borson-Chazot F, Terra J-L, Goichot B, Caron P. What is the quality of life in patients treated with levothyroxine for hypothyroidism and how are we measuring it? A critical, narrative review. *J Clin Med* 2021; 10:1386. doi: 10.3390/jcm10071386.
19. Razvi S, Mrabeti S, Luster M. Managing symptoms in hypothyroid patients on adequate levothyroxine: a narrative review. *Endocr Connect* 2020; 9:R241–R250.
20. Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; dgab478. doi: 10.1210/clinem/dgab478.
21. Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, Ribeiro MO, Fonseca TL, Fernandes GW, et al. Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 2019; 40:1000–47.

BISFOSFONATI: V 50 LETIH OD MEHČALCEV VODE DO IMUNOMODULATORJEV

*BISPHOSPHONATES: IN 50 YEARS FROM WATER
SOFTENERS TO IMMUNOMODULATORS*

MOJCA JENSTERLE SEVER

IZVLEČEK

Bisfosfonati (BP) so kemijsko stabilni analogi anorganskega pirofosfata (PPI). Ob odkritju pred 50 leti so sprva opravljali vlogo »mehčalcev«, ki so preprečevali mineralizacijo mehkega tkiva in kosti. Opažanja, da BP ne le upočasnjujejo rast kristalov, temveč preprečujejo tudi raztapljanje hidroksiapatita, je spodbudilo raziskave o njihovi učinkovitosti pri zaviranju kostne resorpcije. Kmalu so postali glavna skupina zdravil za zdravljenje osteoporoze in bolezni s pospešeno kostno resorpcijo. Resorpcijo kosti zavirajo s selektivno adsorpcijo na površine v kosteh, kjer motijo delovanje osteoklastov. Preprostejši bisfosfonati, ki ne vsebujejo atoma dušika, se presnovno vključijo v ATP-odvisne znotrajcelične poti, medtem ko močnejši bisfosfonati, ki vsebujejo dušik, zavirajo ključne encime biosintetske poti mevalonata/holesterola. Zaradi visoke afinitete do kostnega hidroksiapatita so idealni za zdravljenje kostnih bolezni. Podatki zadnjega desetletja kažejo, da se odlagajo in delujejo tudi zunaj skeletnega tkiva. Izkazalo se je, da imajo protitumorske, imunomodulatorne, protivnetne in antidiabetične učinke, kar širi spekter njihove uporabe.

Ključne besede: bisfosfonati, kosti, rak, vnetje.

ABSTRACT

Bisphosphonates (BP) are chemically stable analogs of inorganic pyrophosphate (PPI). When discovered 50 years ago, they were initially in the role of »softeners« that prevent the mineralization of soft tissue and skeleton. Observations that BP not only slows crystal growth but also prevents the dissolution of hydroxyapatite have prompted studies on their effectiveness in inhibiting bone resorption. BP soon became the main group of drugs for the treatment of osteoporosis and diseases with accelerated bone resorption. They inhibit bone resorption because they are selectively adsorbed to mineral surfaces in the bones where they disrupt osteoclast function. Simpler nitrogen-free bisphosphonates are metabolically involved in ATP-dependent intracellular pathways, while stronger nitrogen-containing bisphosphonates inhibit key enzymes of the mevalonate/cholesterol biosynthetic pathway. Due to their high affinity for bone hydroxyapatite, they are ideal for the treatment of bone

diseases. However, data from the last decade indicate their deposition and function also outside the skeletal tissue. It has been shown that BP have antitumor, immunomodulatory, anti-inflammatory and antidiabetic effects, broadening the spectrum of their use.

Keywords: bisphosphonates, bone, cancer, inflammation.

UVOD

Kemijsko so bisfosfonati (BP) stabilni analogi anorganskega pirofosfata (PPi). Njihovo odkritje in razvoj je fascinantna zgodba, ki je paradigma uspešnega potovanja od »klopi do postelje«. Petdeset let od njihovega odkritja še vedno zasedajo ključno mesto v zdravljenju osteoporoze, skeletnih zapletov rakavih bolezni in drugih boleznih s patološko pospešeno kostno resorpcijo. Predvsem v zadnjem desetletju odkrivajo tudi njihove zunajskeletne učinke, ki širijo spekter področja uporabe (1).

MEHČALCI VODE

Prve raziskave z BP so bile usmerjene v vlogo »mehčalcev vode« v telesu pri nadzoru mineralizacije mehkega tkiva in okostja. Iskali so zaviralce kalcifikacije, ki bi se upirali hidrolizi z alkalno fosfatazo. Še danes enega izmed BP, etidronat, uporabljamo kot inhibitor ektopične mineralizacije pri bolnikih z genetsko boleznijo Pseudoexanthoma elasticum (2).

Pseudoksanthoma elasticum (PXE) ali Grönblad-Strandbergov sindrom je redka avtosomno recesivna motnja, za katero so značilne ektopične kalcifikacije vezivnega tkiva. Bolezen v večini primerov povzročijo mutacije gena ABCC6, ki povzročijo znižane ravni anorganskega PPi, kar vodi do napredujočih difuznih kalcifikacij po telesu. Histološko in radiološko ugotovljamo spremembe na koži, modih in krvnih žilah. Poleg tega opisujejo tudi histološke spremembe na očeh in možganih ter kalcifikacije jukstaartikularno, v mehkih tkivih udov in v dojkah (3). Bisfosfonat etidronat je pri bolnikih s PXE zmanjšal kalcifikacije arterij in subretinalno neovaskularizacijo (2).

ZAVIRALCI RAZTAPLJANJA KRISTALOV HIDROKSIAPATITA

Prvi vlogi bisfosfonatov kot »mehčalcev vode« so sledila opažanja, da BP ne upočasnjujejo le rasti mineralnih kristalov, pač pa upočasnjujejo tudi raztapljanje kristalov hidroksiapatita. To je spodbudilo raziskave o njihovi sposobnosti zaviranja resorpcije kosti. Izkazali so se namreč kot izjemno učinkoviti zaviralci kostne resorpcije v eksperimentalnih modelih *in vitro* in *in vivo*, sčasoma pa tudi na ljudeh (4).

ZAVIRALCI KOSTNE RESORPCIJE

Antiresorptivno delovanje BP so natančneje razjasnili šele v 90. letih prejšnjega stoletja (1). Ko so sintetizirali in preučevali močnejše antiresorptivne BP, se je namreč pokazalo, da zgolj poznavanje fizikalno-kemijskih lastnosti BP ne zadošča za razlago njihovih bioloških učinkov in da moramo v razlago mehanizma njihovega delovanja vključiti celično-molekularno delovanje.

Danes vemo, da BP zavirajo resorpcijo kosti, ker se selektivno adsorbirajo na mineralne površine v kosteh, kjer motijo delovanje osteoklastov. Osteoklasti so celice, ki so podobne

monocitom in makrofagom. Nastanejo iz krvotvornih matičnih celic in so odgovorni za razgradnjo kosti. Osteoklasti BP internalizirajo in v njih BP vplivajo na posebne biokemijske procese (1). Glede na način celičnega molekularnega delovanja lahko BP razvrstimo v dve skupini. Preprostejši BP prve generacije, ki ne vsebujejo dušikovega atoma (etidronat in klotidronat), se lahko vključijo v nehidrolizirane analoge adenozin 5' trifosfata (ATP), kjer motijo od ATP-odvisne znotrajcelične poti. Močnejši bisfosfonati druge generacije (pamidronat, alendronat) in tretje generacije (risedronat, ibandronat in zoledronat), ki vsebujejo dušik, se ne presnavljajo na enak način kot BP prve generacije, ampak zavirajo ključne encime biosintetske poti mevalonata oz. holesterola. Glavni encimski cilj za BP je farnezilpifosfat sintaza (FPPS). Z razkritjem kristalne strukture tega encima lahko pojasnimo, kako se BP druge in tretje generacije vežejo in inhibirajo na aktivnem mestu preko kritičnih dušikovih atomov. Zaviranje FPPS preprečuje biosintezo izoprenoidnih spojin, ki so potrebne za posttranslacijsko prenilacijo majhnih proteinov, ki so bistveni za znotrajcelično signalizacijo dogodkov v osteoklastih. Kopičenje presnovka izopentenil pifosfata (IPP) v zgornjem toku biosintetske poti mevalonata/holesterola nad encimskim blokom FPPS je odgovorno tudi za imunomodulacijske učinke na gama delta T-celice (γδ T-celice) in lahko vodi v proizvodnjo drugega presnovka ATP, imenovanega Apppl, ki ima znotrajcelične učinke. Pomembni so lahko tudi učinki na druge celične tarče v kosteh, tj. osteocite. Osteociti so skupaj z osteoblasti linija kostnih celic, ki nastanejo iz mezenhimskih matičnih celic in so odgovorni za izgradnjo kosti (1).

Kot širši razred imajo BP skupne lastnosti, med katerimi je najpomembnejše njihovo anti-resorptivno delovanje. Kot pri drugih razredih zdravil pa obstajajo med različnimi vrstami BP pomembne biokemijske razlike. Vsak BP ima edinstven profil v smislu mineralne vezave in celičnih učinkov, ki lahko pomagajo razložiti možne klinične razlike med BP. Poglavitno razliko ustvarja že omenjena vsebnost ali odsotnost atoma dušika, dodatno pa ima vsak BP iz druge in tretje generacije svoj profil vezave na minerale in zaviranja FPPS. Afiniteta do vezave na minerale je odvisna od kota med atomi in molekulami dušika-vodika-vodikovega oksida, moč zavore FPPS pa je odvisna od razdalje med atomom dušika in atomom kisika (1).

V farmakokinetiki so poglavitne razlike med peroralnimi in intravenskimi BP. Peroralni BP v 24 urah dosežejo največjo serumsko koncentracijo 80–250 nM, intravenski zoledronat pa serumsko koncentracijo do 1–1,2 μM. Črevesna absorpcija peroralnih BP je zelo nizka (< 1 %). Ledvice BP izločijo brez nadaljnje presnove. Vsi BP izkazujejo izjemno selektivnost za kosti, kjer lahko ostanejo dolgo, kar omogoča, da kostna koncentracija bisfosfonatov po treh letih neprekinjenega zdravljenja doseže celo 38 μM. Bisfosfonati ostanejo pritrjeni na kostno površino in jih ni mogoče sprostiti, razen če aktivni osteoklasti povzročajo zakisanje (5).

ZDRAVLJENJE KOSTNIH BOLEZNI

V preteklih letih so razvili na stotine BP, a so jih pri človeku raziskali le nekaj več kot ducat. Z leti so se BP uveljavili kot izbrana zdravila za različne bolezni s prekomerno resorpcijo kosti, vključno s Pagetovo boleznijo kosti, skeletnimi zapleti malignih bolezni in osteoporozo kot daleč najprepoznavnejšo indikacijo. Nekateri vodilni BP so dosegli status "blockbuster" z letno prodajo več kot milijarda dolarjev (1).

Zolendronska kislina je intravenski BP tretje generacije, ki v modelih *in vitro* ostane najdlje pritrjen na kostno površino. Tudi v klinični uporabi velja za najmočnejši bisfosfonat in je po protizlomni učinkovitosti primerljiva s trenutno najmočnejšim antiresorptivnim zdravilom denosumabom. Protizlomno učinkovitost zolendronske kisline so dokazali pri skoraj 8000

pomenopavznih ženskah z osteoporozo, ki so se z zolendronske kisline v odmerku 5 mg enkrat na leto zdravile tri leta. MKG se je na ledveni hrbtenici povečala za skoraj 7 %, na kolku za 6 %, na vratu kolka pa za 5 %. Tveganje za morfološki zlom vretenca se je zmanjšalo za 70 %, za zlom kolka za 41 %, za nevretenčne zlome pa za 25 % (6).

ZUNAJJSKELETNI UČINKI

Zaradi velike afinitete za kostni hidroksiapatit so BP idealni za zdravljenje kostnih bolezni. Podatki zadnjega desetletja nakazujejo, da se odlagajo in učinkujejo tudi zunaj skeletnega tkiva. Pred kratkim so odkrili tudi protitumorske, imunomodulacijske, protivnetne in antidiabetične učinke BP (5). Pri zunajskeletnem delovanju je pomemben celični privzem BP, ki je odvisen predvsem od endocitoze, zato je količina BP, ki jo celica vzame, odvisna od endocitne sposobnosti celice. Poleg osteoklastov lahko z endocitozo BP privzemajo tudi osteoklastom sorodne celice, monociti in makrofagi (7).

Protitumorski učinki

BP pri bolnikih z rakom pogosto uporabljamo za zdravljenje metastatskih bolezni kosti in bolečin v kosteh. V zadnjem času se je pojavilo veliko eksperimentalnih podatkov, ki potrjujejo, da BP niso le antiresorptivna zdravila, ampak imajo tudi učinke proti raku.

Protitumorski učinki BP so posledica neposrednega delovanja na rakave celice in posrednih sprememb v tumorskem mikrookolju. BP, ki vsebujejo dušik, *in vitro* zavirajo proliferacijo rakavih celic in inducirajo njihovo apoptozo bodisi z motnjo v mevalonatni poti ali preko receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) (8), medtem ko nedušikovi BP povzročajo apoptozo rakavih celic v nekoliko manjši meri preko kopičenja citotoksičnih analogov AppCp (8). Poleg tega so v raziskavah *in vitro* pokazali, da imajo BP protitumorski učinek z zaviralnim vplivom na angiogenezo ter na adhezijo in invazijo celic ter z aktivacijo gama delta T-celic, kar lahko privede do povečanega imunskega nadzora nad rakastimi celicami. Opozoriti moramo na številne majhne klinične nerandomizirane raziskave, v katerih so potrdili omenjene podatke *in vitro* (5,9). Za preživetje in širjenje rakavih celic je ključnega pomena tumorsko mikrookolje. Ko primarni tumor raste, rakave celice privlačijo makrofage v stromo in jih pretvorijo v tumor povezane makrofage (TAM). TAM proizvajajo številne rastne dejavnike, ki spodbujajo neovaskularizacijo, rast tumorja in zasevke. TAM lahko aktivirajo tudi normalne fibroblaste do fibroblastov, povezanih z rakom (CAF), ki so zelo pomembne sestavine tumorskega mikrookolja in pomagajo pri širjenju zasevkov in angiogenezi *de novo*. V raziskavah *in vitro* in *in vivo* so pokazali, da lahko makrofagi učinkovito internalizirajo in zadržijo BP, tudi če je BP prisoten v zelo nizkih koncentracijah (10). Bisfosfonati zavirajo tudi sposobnost endotelnih matičnih celic in tako zavirajo neovaskularizacijski proces.

Bisfosfonat zolendronska kislina ima sinergistično protitumorsko delovanje, če ga dajemo hkrati s protitumorsko terapijo. Izsledki raziskav *in vitro* kažejo, da zolendronska kislina membranam rakavih celic z vplivom na mevalonatno pot odvzame holesterol, zato so bolj dovzetne za kemoterapijo. Slednje je še posebej pomembno pri rakavih celicah, ki so odporne na več zdravil (11). *In vitro* lahko zolendronska kislina poveča protitumorski učinek zdravljenja proti EGFR pri nedrobnoceličnem pljučnem raku ali deluje kot radiosenzibilizacijsko sredstvo pri radioterapiji. Čeprav natančnih mehanizmov ne poznamo, kot možno razlago navajajo zmanjšano izražanje aktivatorja transkripcije STAT1, indukcijo oksidativnega stresa in zadrževanje celic v fazi celičnega cikla G2M (12).

Možne protitumorske učinke BP so klinično raziskali pri različnih vrstah raka. Najbolj ugodne učinke so ugotavljali pri bolnicah z rakom dojke. V metaanalizi 18.766 žensk z rakom dojke s povprečnim trajanjem zdravljenja 3,4 leta in mediano spremljanja 5,6 leta so ugotovili, da zdravljenje z BP nekoliko zmanjša tveganje ponovitve bolezni in umrljivost zaradi raka dojke (13). V analizi podskupin so ugotovili, da je vpliv zolendronske kisline na ponovitev bolezni in preživetje večji pri ženskah po menopavzi kot pri ženskah pred menopavzo. Raziskave pri zgodnjem raku dojke so pokazale manj ponovitev zasevkov v kosteh ne glede na menopavzni status. V metaanalizi randomiziranih kliničnih preskušanj o raku prostate so ugotovili, da je dodajanje BP v konvencionalno zdravljenje raka prostate izboljšalo splošno preživetje pri bolnikih z rakom prostate, občutljivim na kastracijo, in s kostnimi zasevki (14).

Imunomodulatorni učinki

Bisfosfonati lahko okrepijo ali ublažijo imunski odziv, odvisno od vrste uporabljenega BP, načina dajanja in števila dajanj BP. BP prve generacije lahko zavrejo makrofage in zmanjšujejo vrednosti označevalcev vnetja, kot so TNF- α , IL-2 in IL-6, ter odstranijo vnetje (8). Po drugi strani pa lahko dušikovi BP vnetje povečajo ali ga ublažijo. Z enkratno intravensko (IV) uporabo zolendronske kisline lahko povečamo število levkocitov in IgG ter aktiviramo $\gamma\delta$ T-celice, kar povzroči t. i. reakcijo akutne faze (8,15,16). Nasprotno pa s ponavljajočim se intravenskim dajanjem dosežemo zmanjšanje aktivacije $\gamma\delta$ T-celic in označevalcev vnetja (15).

BP so uporabili v številnih živalskih modelih avtoimunskih bolezni, kot so revmatoidni artritis, avtoimunski nevritis, luskavica in sladkorna bolezen tipa I. Dokazali so tudi ugodne učinke na aktivnost bolezni in povečano preživetje obočkov trebušne slinavke. Za oceno klinične učinkovitosti BP so opravili različne raziskavi za osteoartritis kolena (zoledronat) in ankilozirajoči spondilitis (pamidronat), ki so ga dali intraartikularno pri bolnikih z osteoartritisom kolena (klodronat), intramuskularno pri bolnikih z erozivnim osteoartritisom (klodronat) in peroralno pri bolnikih z osteoartritisom kolka (alendronat) in osteoartritisom kolena (risedronat). Na splošno so podatki pokazali, da lahko dušikovi BP zmanjšajo bolečino tudi v primeru relativne odpornosti na nesteroidna protivnetna zdravila, zmanjšajo togost in izboljšajo gibljivost prizadetih sklepov ter ne vplivajo na potek bolezni. Njihovi učinki lajšanja bolečin so bili primerljivi z učinki zdravil proti TNF- α . Bisfosfonati lahko ublažijo tudi kompleksni regionalni bolečinski sindrom tipa I in kronične bolečine v križu. Mehanizmi analgetičnega učinka še niso popolnoma pojasnjeni, a gre verjetno za protivnetno delovanje (5,16).

Znane so tudi negativne posledice imunomodulatornega delovanja BP, ki se pojavljajo kot dva neželena učinka BP. Omenili smo že aktiviranje $\gamma\delta$ T-celic, ki lahko spodbudi t. i. reakcijo akutne faze, predvsem po prvem intravenskem vbrizganju zolendronske kisline (9). Reakcija akutne faze se kaže z različnimi znaki, najpogosteje s povišano telesno temperaturo in bolečinami v mišicah (17). Vsi BP lahko v okviru reakcije akutne faze povzročijo tudi vnetne očesne bolezni, predvsem uveitis in skleritis. Obstajajo tudi poročila o drugih očesnih neželenih učinkih BP (krvavitve, horioiretinitis, makularna degeneracija), ki se ne "prilegajo" profilu reakcije akutne faze (18). Nasprotno pa je pri bolnikih s horoidno neovaskularizacijo 6-mesečno zdravljenje z BP alendronatom upočasnilo napredovanje bolezni in skoraj privedlo do izboljšanja, enakovrednega anti-VEGF zdravljenju ali fotodinamičnemu zdravljenju (19).

Presnovni učinki

Izsledki raziskav na živalskih modelih kažejo, da liposomski BP klodronat zmanjša število makrofagov v visceralnem maščobnem tkivu in zniža raven glukoze po obroku in na tešče

ter poveča občutljivost za inzulin (5). V več prospektivnih in retrospektivnih kohortnih raziskavah so ugotovili, da je dolgoročna uporaba BP povezana z manjšim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni (5). V danski nacionalni kohortni raziskavi so proučevali tveganje za razvoj sladkorne bolezni pri bolnikih, ki so prejeli zdravila proti osteoporozi ($n = 103,562$). V desetih letih se je tveganje pri bolnikih, ki so prejeli BP, v primerjavi z bolniki primerljive starosti in spola, ki BP niso prejeli, znatno zmanjšalo (20). Na zmanjšanje tveganja za sladkorno bolezen je pomembno vplivalo trajanje zdravljenja z BP. O vplivu BP na urejenost obstoječe sladkorne bolezni je malo podatkov.

Srčno-žilni učinki

V živalskih modelih so pokazali, da alendronat ugodno vpliva na profil lipidov in aterosklerozi. Pri podganah sta ibandronat in klodronat izboljšala endotelno funkcijo s povečanjem izražanja endotelne sintaze dušikovega oksida in z zmanjšanjem arterijskih makrofagov (5). Ker BP deluje preko zaviranja mevalonatne poti, bi tudi v kliničnih raziskavah pričakovali, da lahko zmanjšajo sintezo holesterola in izboljšajo lipidni profil seruma. V raziskavi na pomenopavznih ženskah, ki so se eno leto zdravile z intravenskimi dušikovimi BP (bodisi zolendronske kisline ali ibandronatom), ugotavljajo manjše razmerje LDL/HDL in povečanje HDL-holesterola. Teh pozitivnih učinkov na lipide v večini raziskav s peroralnimi BP niso potrdili (21). Uporaba BP je zmanjšala debelino karotidne intime, plake v trebušni aorti in srčno-žilne kalcifikacije. V metaanalizi iz leta 2016 o učinkih BP na srčno-žilno tveganje so pri bolnikih, ki so jemali BP, ugotovili zmanjšanje kalcifikacij aorte, a BP v primerjavi s kontrolno skupino niso zaščitili pred srčno-žilnimi dogodki (22). V novejši retrospektivni kohortni raziskavi pri bolnikih z zlomom kolka zdravljenje z alendronatom povezujejo z manjšo srčno-žilno umrljivostjo in z manjšo pojavnostjo miokardnega infarkta v prvem letu po zlomu (23). Tudi izsledki klinične raziskave o primerjavi alendronata z antisklerotinskim protitelesom romosozumabom kažejo ugoden učinek alendronata na srčno-žilne dogodke (5).

Bisfosfonati in nevrodegenerativne bolezni

Predklinični in klinični dokazi nakazujejo, da imajo bolniki z Alzheimerjevo demenco bolj 'aktivirano' mevalonatno pot. Na živalskih modelih so pokazali, da BP alendronat prehaja krvno-možgansko pregrado in zmanjša sintezo holesterola ter izboljša kognitivne funkcije (24). Tudi pri Huntingtonovi bolezni (HD), nevrodegenerativni dedni bolezni, ki vpliva na gibanje in kognitivne funkcije, ugotavljajo, da alendronat preko vpliva na prenilacijo pomembno izboljša simptome HD (5,24). Za sporadično ali družinsko kalcifikacijo možganov je značilno obsežno odlaganje kalcijevega hidroksiapatita, ki spominja na kostni hidroksiapatit. V majhni raziskavi je sedem bolnikov z možganskimi kalcifikacijami prejelo alendronat; pri treh bolnikih je prišlo do stabilizacije bolezni, pri dveh bolnikih pa do izboljšanja tremorja, zmanjšanja glavobolov in izboljšanja pareze. Presenetljivo pa slikovne analize možganskih kalcifikacij pri teh bolnikih v stopnji kalcifikacij niso pokazale nobenih razlik (25). Hutchinson-Gilfordov progerijski sindrom (HGPS) je redka bolezen z mutacijami na genu *LMNA*, ki kodira jedrski strukturni beljakovini lamin A in lamin C, kar vodi do mutiranega proteina, imenovanega progerin (26). V posttranslacijskih procesih ostane progerin farneziliran. Kopičenje farneziliranega progerina je zelo toksično za celice. Zdravljenje HGPS temelji na zdravljenju, ki prekinejo pot mevalonata (26). Kot najučinkovitejše zdravljenje *in vitro* se je izkazala kombinacija zaviralca farneziltransferaze (lonafarnib), zolendronske kisline in statina (pravastatin) (26). V živalskih modelih je kombinacija zolendronske kisline s pravastatinom privedla do izboljšanja simptomov HGPS (5). V klinični praksi poročajo le o majhni raziskavi s trojim

zdravljenjem pri bolnikih s HGPS. Primerjavo so opravili pri bolnikih, predhodno zdravljenih z monoterapijo z lona-farnibom. Trojna kombinacija je ugodno vplivala na gostoto kosti, medtem ko kliničnih koristi glede izboljšanja ostalega fenotipa bolezni v primerjavi s samim lona-farnibom ni bilo (27). Podatke o možnih koristnih učinkih BP pri nevroloških in degenerativnih motnjah moramo torej še nadgraditi in jih dodatno ovrednotiti.

ZAKLJUČEK

Čeprav se je uveljavljenim bisfosfonatom iztekla njihova »patentna doba«, se bo njihova uporaba, verjetno predvsem v obliki generičnih zdravil, pri zdravljenju kostnih bolezni nadaljevala še vrsto let. Na številnih področjih, npr. pri zdravljenju raka, način njihove uporabe še daleč ni izčrpan. Še naprej izdelujejo nove, modificirane oblike BP in razvijajo nove sisteme za prenos BP znotraj organizma z liposomi, nanodelci in hidrogeli, da bi njihovo klinično uporabo razširili na zunajskeletna tkiva ter povečali njihov terapevtski spekter in njihovo učinkovitost. Nekaj zanimivih potencialnih možnosti uporabe BP povzemamo v Tabeli 1. Zdi se, da pustolovščina, ki se je začela pred več kot 50 leti, še ni končana.

Tabela 1. Povzetek nekaterih kazalcev zunajskeletnih učinkov bisfosfonatov.

Protitumorski učinki	Presnovni učinki	Srčno-žilni učinki
vpliv na VEGF izražanje	število makrofagov	LDL
neovaskularizacija	občutljivost na insulin	debelina intime medie
ponovitev raka	Preživetje otcikov trebušne slinovke	kalcifikacije
umrljivost	glikiran hemoglobin	miokardni infarkt
-	Pojavnost sladkorne bolezni	umrljivost

Legenda: VEGF – žilni endotelni rastni dejavnik, LDL – *angl.* low density lipoprotein.

LITERATURA

1. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011;49:2–19.
2. Kranenburg G, de Jong PA, Bartstra JW, Lagerweij SJ, Lam MG, Ossewaarde-van Norel J, et al. Etidronate for Prevention of Ectopic Mineralization in Patients With Pseudoxanthoma Elasticum. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1117–26.
3. Vos A, Kranenburg G, de Jong PA. The amount of calcifications in pseudoxanthoma elasticum patients is underestimated in computed tomographic imaging; a post-mortem correlation of histological and computed tomographic findings in two cases. *Insights Imaging* 2018;9:493–8.
4. Russell RG, Kislig AM, Casey PA, Fleisch H, Thornton J, Schenk R, et al. Effect of diphosphonates and calcitonin on the chemistry and quantitative histology of rat bone. *Calcif Tissue Res* 1973;11:179–95.
5. Panagiotakou A, Yavropoulou M, Nasiri-Ansari N, Makras P, Basdra EK, Papavassiliou AG, et al. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism* 2020;110:154–264.
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
7. Roelofs AJ, Coxon FP, Ebetino FH, Lundy MW, Henneman ZJ, Nancollas GH, et al. Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. *J Bone Miner Res* 2010;25:606–1.

8. Sousa S, Auriola S, Monkkinen J, Maatta J. Liposome encapsulated zoledronate favours M1-like behaviour in murine macrophages cultured with soluble factors from breast cancer cells. *BMC Cancer* 2015;15:4.
9. Santini D, Martini F, Fratto ME, Galluzzo S, Vincenzi B, Agrati C, et al. In vivo effects of zoledronic acid on peripheral gammadelta T lymphocytes in early breast cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:31–8.
10. Ali N, Jurczyk J, Shay G, Tnimov Z, Alexandrov K, Munoz MA, et al. A highly sensitive prenylation assay reveals in vivo effects of bisphosphonate drug on the Rab prenylome of macrophages outside the skeleton. *Small GTPases* 2015;6:202–11.
11. Riganti C, Massaia M. Inhibition of the mevalonate pathway to override chemoresistance and promote the immunogenic demise of cancer cells: Killing two birds with one stone. *Oncoimmunology* 2013;2:e25770.
12. Kijima T, Koga F, Fujii Y, Yoshida S, Tatokoro M, Kihara K. Zoledronic acid sensitizes renal cell carcinoma cells to radiation by downregulating STAT1. *PLoS One* 2013;8:e64615.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353–61.
14. Wu C, Chen W, Wu J, Zhang X, Huang X, Lin R, et al. Effect of bisphosphonates on overall survival in subgroups of patients with prostate cancer. *Clin Exp Metastasis* 2019;36:199–209.
15. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Ortolani R, Vella A, et al. Long-term effects of amino-bisphosphonates on circulating gammadelta T cells. *Calcif Tissue Int* 2012;91:395–9.
16. Patntirapong S, Poolgesorn M. Alteration of macrophage viability, differentiation, and function by bisphosphonates. *Oral Dis* 2018;24:1294–302.
17. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, Lakatos P, Black DM. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4380–7.
18. Hassan M, Maleki A, Ying Q, Nguyen N, Halim MS, Sepah YJ, et al. Alendronate induced chorioretinitis: The importance of meticulous assessments. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019;14:21–5.
19. Honda S, Nagai T, Kondo N, Fukuda M, Kusahara S, Tsukahara Y, et al. Therapeutic effect of oral bisphosphonates on choroidal neovascularization in the human eye. *J Ophthalmol* 2010; 2010:206837.
20. Vestergaard P. Risk of newly diagnosed type 2 diabetes is reduced in users of alendronate. *Calcif Tissue Int* 2011;89:265–70.
21. Gonnelli S, Caffarelli A, Tanzilli L, Pondrelli C, Lucani B, Franci BM, et al. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women. *Bone* 2014;61:27–32.
22. Kranenburg G, Bartstra JW, Weijmans M, de Jong PA, Mali WP, Verhaar HJ, et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;252:106–15.
23. Sing CW, Wong AY, Kiel DP, Cheung EY, Lam JK, Cheung TT, et al. Association of Alendronate and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Hip Fracture. *J Bone Miner Res* 2018;33:1422–34.
24. Zameer S, Najmi AK, Vohora D, Akhtar M. Bisphosphonates: Future perspective for neurological disorders. *Pharmacol Rep* 2018;70:900–7.
25. Oliveira JR, Oliveira MF. Primary brain calcification in patients undergoing treatment with the biphosphanate alendronate. *Sci Rep* 2016;6:22961.
26. Bikkul MU, Clements CS, Godwin LS, Goldberg MW, Kill IR, Bridger JM. Farnesyltransferase inhibitor and rapamycin correct aberrant genome organisation and decrease DNA damage respectively, in Hutchinson-Gilford progeria syndrome fibroblasts. *Biogerontology* 2018;19:579–602.
27. Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, D'Agostino RB, Sr., Shappell H, Gerhard-Herman M, et al. Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Circulation* 2016;134:114–25.

ALKOHOLNI MAČEK – ZDRAVSTVENI IN DRUŽBENOEKONOMSKI IZZIV

HANGOVER - A HEALTH AND SOCIO-ECONOMIC CHALLENGE

LUCIJA ŠARC¹, LENART DEMŠAR², BORIS PODOBNIK²,
MIRAN BRVAR^{1,2}

IZVLEČEK

Veisalgija ali alkoholni maček je najpogosteje uporabljan sinonim za negativne izkušnje po zaužitju alkohola. Velik nabor vključenih simptomov in izsledki dosedanjih raziskav kažejo, da so v etiopatogenezo vključeni številni procesi, njihovo izraznost pa dodatno modificirajo lastnosti posameznika, kot so spol, telesna masa in genetski dejavniki. Zaključki sicer maloštevilnih raziskav že dalj časa opozarjajo na veliko epidemiološko in družbenoekonomsko razsežnost problematike, ki je ne smemo več marginalizirati z oznako »neprijetno«, ampak moramo razširiti strokovne analize in ustrezne raziskave za bolj natančno proučevanje patofizioloških procesov v stanju alkoholnega mačka. Vse to bo podlaga za načrtovanje preventivnih programov in tudi za načrtovanje preprečevanja oz. zdravljenja s pripravki z dokazano varnostjo in učinkovitostjo pri preprečevanju oz. zdravljenju alkoholnega mačka.

Ključne besede: alkoholni maček, patofiziologija, preprečevanje, zdravljenje, družbenoekonomsko breme.

ABSTRACT

Veisalgia or the hangover is the most commonly used synonym for negative experiences after alcohol consumption. The wide range of symptoms involved, and previous research show that many processes are involved in etiopathogenesis. Hangover severity is further modified by individual characteristics such as gender, body weight, genetic factors. The conclusions of a small number of studies have pointed to the epidemiological and socioeconomic dimension of the problem, which should no longer be marginalized as unpleasant, but expand expert analysis and relevant studies to clarifying key pathophysiological processes in the hangover, which will be the basis for planning prevention programs as well as prevention/treatment with products that will have proven safety and efficacy for hangover prevention/treatment.

Keywords: hangover, pathophysiology, prevention, treatment, socioeconomic burden.

UVOD

Alkoholni maček ali veisalgija (iz norveške besede *kveis* ali »nelagodje po razuzdanosti« in grške besede *algia* ali »bolečina«) je izkušnja negativnih duševnih in telesnih simptomov,

ki se lahko pojavijo po eni epizodi uživanja prekomernih količin alkohola, potem ko se koncentracija alkohola v krvi že približa nič, kar je približno 10 ur po trenutku najvišje vsebnosti etanola v krvi. Najpogostejši simptomi so slabost, glavobol, utrujenost, žeja, apatija, motnje koncentracije, motnje vedenja, upad kognitivnih funkcij in druge nevrokognitivne motnje, povezane z izvršilno funkcijo. Sicer k alkoholnemu mačku uvrščamo vsaj 47 simptomov in znakov (1). Skrajno obliko alkoholnega mačka, tj. psihično disociacijo ali Elpenorjev sindrom, je opisal že Homer. Pripoveduje, da se je Odisejev najmlajši spremljevalec Elpenor prebudil iz pijanega spanca, vstal in skočil s strehe ter umrl, ker si je zlomil tilnik (2). To je tudi prvi opisan primer, kako imajo zmanjšane vidno-prostorske sposobnosti in spretnosti ter kognitivne motnje v sklopu veisalgije usodne posledice in so lahko tudi pomembno družbenoekonomsko breme (3).

SOCIOEKONOMSKI IN EPIDEMIOLOŠKI IN VIDIK VEISALGIJE

Ni povsem jasno, zakaj je veisalgija še vedno precej obrobna tema, saj dostopni podatki raziskav že dolgo časa opozarjajo na veliko razširjenost in družbeno-ekonomsko breme škodljivih posledic uživanja alkohola, pri čemer je presenetljivo, da je kronični alkoholizem odgovoren le za majhen delež skupnih družbenih stroškov, povezanih z uživanjem alkohola (4). Zaradi zmanjšane vidno-prostorske sposobnosti in spretnosti alkoholni maček prinaša povečano tveganje za poškodbe ter zmanjšani produktivnost in uspešnost pri delu ter tudi večjo odsotnost z dela (5). Prizadene tudi populacijo, ki naj bi bila sicer v dobri psihofizični kondiciji. Slabost zaradi mačka so eksperimentalno dokazali pri pilotih (6), šoferjih (7) in smučarjih (8). Negativno vpliva tudi na vodstvene sposobnosti in izvajanje drugih nalog (9,10). V britanski raziskavi so ugotovili, da uživanje alkohola predstavlja 3,3 milijarde USD izgubljenih plač vsako leto, od katerih je večina posledica izpadlega dela zaradi alkoholnega mačka (11). Izsledki raziskav v drugih državah ponujajo podobne ocene letnih stroškov uživanja alkohola: Avstralija – 3,8 milijarde USD (12); Nova Zelandija – 331 milijonov USD (13) in ZDA – 148 milijard USD (5). Greenfield je nedavno ocenil, da so povprečni letni oportunitetni stroški zaradi mačka 2000 USD na zaposleno odraslo osebo (5). Na Finskem, ki ima 5 milijonov prebivalcev, zaradi mačka vsako leto izgubijo več kot 1 milijon delovnih dni (15). Lahki do zmerni uživalci alkohola (0–3 pijače na dan za moške in 0–1 pijača na dan za ženske) povzročajo večino izgubljenih stroškov dela, ker predstavljajo večino delovne sile (16). Primarna obolevnost, ki prizadene lahke do zmerne pive, je maček in ne dolgoročne posledice zlorabe alkohola, kot sta ciroza in kardiomiopatija (20). Najbolj zaskrbljujoč podatek o veisalgiji je njena visoka razširjenost zlasti med mladimi. V raziskavi na populaciji študentov je 25 % študentov poročalo, da so v preteklem tednu imeli mačka, 29 % pa je izgubilo čas šolanja za okrevanje (17). Več kot 75 % moških in žensk, ki so uživali alkohol, poroča, da so vsaj enkrat doživeli mačka (18), 15 % pa vsaj enkrat na mesec.

Zgolj v veisalgijo usmerjenih podatkov za Slovenijo nimamo. Če izhajamo iz primerjalnih podatkov za celotno alkoholno breme, po katerih se denimo Slovenija uvršča v sam vrh držav članic EU zaradi posledic škodljivega uživanja alkohola, evropska regija pa je po tovrstnih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije na samem vrhu, smo seveda lahko upravičeno zaskrbljeni. Po statističnih podatkih so pri nas veliko bolj vključeni moški ter prebivalci vzhodne in spodnjeposavske regije. Izstopamo zlasti s podatkom o tveganem pitju med mladoletniki, saj več kot četrtina 15-letnikov pije alkohol vsaj enkrat na teden, kar je nad mednarodnim povprečjem. Nad mednarodno povprečje se žal uvrščamo tudi po opitosti in prvem poskusu pitja alkohola v starosti 13 let ali manj. Pri mladih se razlika v udeleženiosti med

spoloma izgublja. Mladim je alkohol relativno lahko dostopen, medtem ko so pitje staršev oziroma slab starševski nadzor in tolerantna stališča mladih do alkohola dodatni dejavniki tveganja za škodljivo pitje alkohola (19).

Alkoholni maček je tako s srčnimi, nevrološkimi in duševnimi učinki veliko več kot le nadloga. Je stanje, ki tudi zaradi velike razširjenosti in družbenoekonomske razsežnosti zahteva strokovno obravnavo in raziskovalno podporo tako pri preprečevanju kot tudi blaženju oziroma zdravljenju. Za načrtovanje uspešnega preprečevanja oziroma zdravljenja alkoholnega mačka je ključnega pomena dobro poznavanje mehanizma njegovega nastanka.

PRESNOVA ETANOLA IN PATOFIZIOLOGIJA VEISALGIJE

Velik nabor simptomov in izsledki raziskav nakazujejo, da so v etiopatogenezo verjetno vključeni številni procesi, njihovo izraznost pa dodatno modificirajo lastnosti posameznika, kot so spol, telesna masa, genetski dejavniki, pomankanje spanca, kajenje, zdravstveno stanje in dodatni vključki v alkoholnih pijačah oziroma vrsta alkoholne pijače (20).

Na podlagi dosedanjih analiz in opazovanj sprememb bioloških parametrov, ki se dogajajo v stanju alkoholnega mačka, in eksperimentalnih raziskav se je oblikovalo več hipotez, a še nobene niso potrdili za poglaviten mehanizem nastanka alkoholnega mačka. Sprva so prevladovalе hipoteze, da je veisalgija povezana z variacijami biomarkerjev, ki so v veliki meri povezane z dehidracijo oziroma so posledica akutne zastupitve z alkoholom (21). Analize vzorcev krvi, sline in urina kažejo, da koncentracije različnih hormonov, elektrolitov, prostih maščobnih kislin, trigliceridov, laktata, ketonskih teles, kortizola, glukoze in biomarkerjev dehidracije niso povezane z resnostjo simptomov mačka (22).

V zadnjem času se je pojavila skupina hipotez, ki stopnjo veisalgije povezujejo z neposrednim učinkom presnove alkohola, črevesno disbiozo, oksidativnim stresom in vnetnim odzivom telesa (2). Dokazali so, da je, gledano skupinsko, višja raven alkohola v krvi povezana z močnejšim občutkom veisalgije, medtem ko je individualno raven alkohola v krvi slab kazalnik moči veisalgije, saj nanjo vplivajo številni drugi dejavniki. V raziskavi, ki so jo opravili na relativno majhnem vzorcu, so pokazali, da je hitrost eliminacije alkohola iz telesa statistično značilno povezana z resnostjo veisalgije (23).

Zakaj se organizem ob prevelikem odmerku etanola odzove z množico negativnih simptomov in znakov, bo verjetno treba iskati prav v presnovi etanola. Gledano evolucijsko se biokemijske reakcije presnove etanola niso razvile kot mehanizem za pridobivanje življenjske energije, ampak kot detoksifikacijski sistem za majhne količine etanola, ki nastanejo pri bakterijski fermentaciji hrane v debelem črevesu (približno 3 g dnevno), kar pomeni, da ima oksidacija alkohola prednost pred drugimi hranilnimi snovmi ter za razliko od oksidacije ogljikovih hidratov in maščobnih kislin presnova alkohola nima negativne kontrole. Etanol, ki ga zaužijemo, se kot nenabita, v maščobi topna molekula z difuzijo hitro absorbira skozi steno prebavil (večinoma v jejunumu) in se porazdeli po telesnih tekočinah (24). Hitrost absorpcije je odvisna od prisotnosti drugih hranil v prebavilih: maščobe in sladkorji upočasnijo absorpcijo etanola, voda in CO₂ pa pospešijo.

Presnova etanola poteka skoraj v celoti v jetrih (jetra 70 kg težkega človeka zmorejo v eni uri razgraditi do 10 ml (8 g) alkohola). Tu se več kot 90 % etanola, ki vstopi v telo, popolnoma oksidira do acetata. Ostanek etanola se ne presnovi, ampak se postopno izloča (8–10 ur) v izdihanem zraku, znoju in seču.

Pri procesu razgradnje je ključna citosolna alkoholna dehidrogenaza (ADh), encim, ki prevladuje v hepatocitih in katalizira pretvorbo etanola v acetaldehid. Acetaldehid se nato z aldehydno dehidrogenazo oksidira do etanojske (ocetne) kisline. Pri višjih koncentracijah etanola in alkoholizmu presnova etanola v jetrih poteka tudi z mikrosomsko oksidazo z mešano funkcijo, imenovano citokrom P450 (CYP), kjer ima pomembno vlogo podtip CYP2E1 (25).

Etanol zaradi svojih lastnosti prosto prehaja krvno-možgansko pregrado, kar pa ne velja za acetaldehid, ki nastane pri periferni presnovi etanola. Ta težko prehaja v možgane zaradi presnovne pregrade, ki jo predstavljata ADh in aldehydna dehidrogenaza (ALDh). Mesto in pomen presnove etanola v možganih še vedno nista povsem pojasnjena. Možgani odraslih sesalcev imajo vse tri encimske sisteme za oksidacijo etanola v acetaldehid, tj. CYP, katalazo in ADh (26).

Acetaldehid je vmesni produkt presnove alkohola in sam po sebi povzroča podobne simptome kot pri veisalgiji, a vse kaže, da med samo veisalgijo njegova raven v serumu ni povišana. Morda gre za učinek, ki se pokaže z latenco. To hipotezo podpira dejstvo, da sredstva, ki pospešijo presnovo alkohola, zmanjšajo moč veisalgije. Acetaldehid potencialno vpliva tudi na samo raven oksidacijskega stresa.

Presnova večjih količin etanola vodi do povečane produkcije reaktivnih kisikovih spojin (ROS). Prav tako je ob uživanju alkohola okvarjena sposobnost telesa, da odstranjuje ROS. Oksidativni stres privede do aktivacije nespecifičnega vnetnega odziva. Manjše koncentracije kazalnikov oksidacijskega stresa so povezane z manjšo veisalgijo; izsledki novejših raziskav namreč kažejo, da višje vrednosti oksidacijskega stresa v prvih urah zaužitja alkohola povzročijo manjši občutek veisalgije kot višje vrednosti kasneje, že med samo veisalgijo.

Dokazali so, da v obdobju po uživanju alkohola pride do sprememb v ravni citokinov IL-6, IL-10 in IL-12 ter INF-gama in TNF-alfa, vendar statistično značilnih korelacij glede spremembe, povezane z biomarkerji presnove alkohola in oksidacijskega stresa, ni. Aktivacija imunskega sistema je povezana s simptomi, kot so občutek slabosti, glavobol, anksioznost, slabši verbalni in neverbalni spomin ter t. i. bolezensko vedenje. Zaradi vzporednic z veisalgijo bi bil možen vzrok imunski odziv. Tudi izsledki nekaterih raziskav kažejo, da lahko resnost veisalgije zmanjšamo z dajanjem zaviralcev ciklooksigenaze (2).

PREPREČEVANJE, BLAŽENJE OZIROMA ZDRAVLJENJE ALKOHOLNEGA MAČKA

Raziskav o učinkovitosti preprečevanja alkoholnega mačka ni veliko ter so tudi opravljene na majhnih vzorcih preiskovancev in s pomanjkljivimi metodami raziskovanja. Število raziskav o alkoholnem mačku se je začelo povečevati šele v zadnjih letih. Pregledna analiza randomiziranih kontrolnih raziskav kliničnih dokazov o učinkovitosti katere koli medicinske intervencije za preprečevanje ali zdravljenje alkoholnega mačka je vključevala petnajst potencialno pomembnih preskušanj. Testirana sredstva, ki naj bi preprečevala oz. zdravila simptome alkoholnega mačka, so bila propranolol, tropisetron, tolfenamična kislina, fruktoza ali glukoza in prehransko dopolnilo *Borago officinalis* (zdravilna boraga), *Cynara scolymus* (artičoka), *Opuntia ficus indica* (opuncija, indijska figa) in pripravek na osnovi kvasa. Vse raziskave so bile dvojno slepe. O pomembnih medskupinskih razlikah glede na skupne ocene simptomov in posamezne simptome alkoholnega mačka so poročali le za tolfenamsko kislino, gamalinolensko kislino iz *B. officinalis* in za pripravek na osnovi kvasa. Zaključili so, da ni prepričljivih dokazov, da je kateri koli običajen ali komplementaren poseg

učinkovit pri preprečevanju ali zdravljenju alkoholnega mačka (27). Pogosto uporabljana zdravila, kot so antacidi, antiemetiki in paracetamol, blažijo le posamezne simptome. Tako kljub »velikim potrebam trga« trenutno ni zdravila, ki bi temeljijo na dokazih o učinkovitosti. Prav to pomanjkanje na eni strani in velike potrebe na drugi strani so »voda na mlin« trženju nepreverjenih izdelkov. Čeprav ni dokazov, se na svetovnem spletu trži več izdelkov, registriranih kot prehranska dopolnila, ki »preprečujejo oz. zmanjšujejo resnost simptomov mačka«. V nedavni raziskavi (28), objavljeni v publikaciji *Addictive behaviors*, so identificirali 82 pripravkov, ki so jih v decembru 2019 na Amazonu (www.amazon.com, območje 10.001 NY) tržili kot prehranska dopolnila za blaženje alkoholnega mačka. V teh pripravkih je bilo skupaj 215 različnih vitaminov, mineralov, »naravnih« sestavin (npr. rastlinskih izvlečkov) in sintetičnih organskih kemikalij. Daleč najpogostejše zastopani so bili vitamini skupine B, vitamin C, izvleček pegastega badlja (silimarin), dihidromiricetin (DHM) in N-acetil cistein (NAC).

V zadnjem času v poskusih blaženja veisalgije veliko upanja polagajo v NAC, ki ima že znano vlogo pri regeneraciji glutationa in mukolizi dihal. Poleg tega ima vlogo pri stabilizaciji proteinov in DNK, vezavi prostih radikalov, protivnetnih mehanizmi, modulaciji glutamata in dopamina ter vezavi težkih kovin in imunomodulaciji (29). NAC je FDA 14. septembra 1963 odobrila kot mukolitično zdravilo za zdravljenje kroničnih bolezni dihal, zato njegova vključitev v prehranska dopolnila ni dovoljena. Po drugi strani pa kot zdravilo seveda ni registrirano za zdravljenje veisalgije. Kljub priljubljenosti NAC kot sestavine pripravkov za blaženje alkoholnega mačka ni strokovno neizpodbitnih pregledanih objavljenih podatkov o njegovi učinkovitosti, najdemo celo nasprotujoče si zaključke.

RAZPRAVA O ETIČNOSTI ZDRAVLJENJA MAČKA

Nabolj učinkovit način preprečevanja alkoholnega mačka je seveda abstinenca oziroma zmernost pri uživanju alkohola, ki pa je po izsledkih epidemioloških raziskav slabo uporabljan in neuspešen. Pri ozaveščanju in preprečevanju ima pomembno nalogo stroka. Načini, kako alkoholni maček vpliva na skupno uživanje alkohola, še niso podrobno raziskani. Številni ljudje verjamejo, da je maček kazen in »naravni obrambni mehanizem«, ki odvrča od zlorabe alkohola. Vendar v raziskavah niso potrdili, da bi alkoholni maček učinkovito odvrčal od uživanja alkohola, prav tako tudi ni dokazov, da bi ublažitev simptomov mačka spodbujala zlorabo alkohola (30). Nasprotno, nelagodje pri simptomih mačka lahko povzroči nadaljnji vnos alkohola (na primer »odpirač oči«), torej po principu »klin se s klinom zbija«. Izsledki raziskave s 178 preiskovanci so pokazali, da se »tisti, ki imajo bolj izražene simptome alkoholnega mačka, večkrat odločijo za nadaljevanje uživanja alkohola, da bi ublažili te škodljive učinke« (10). Uspešno zdravljenje mačka bi lahko celo zmanjšalo skupno porabo alkohola. Standardni pregledi, povezani z alkoholom, ki se osredotočajo na odkrivanje odvisnosti od alkohola, le redko obravnavajo pogostost alkoholnega mačka in njegovo resnost. Presejanje resnosti in pogostosti mačka bi lahko uporabili za povečanje učinkovitosti strategij za zgodnje odkrivanje odvisnosti od alkohola (31). Newlin in Pretorius (32) poročata, da imajo sinovi staršev alkoholikov, pri katerih obstaja večje tveganje za alkoholizem, bolj pogosto in bolj izraženo obliko alkoholnega mačka ter da so bolniki s pogostim mačkom v nevarnosti za nadaljnjo odvisnost od alkohola. Tudi depresija in druge psihološke motnje so bolj pogoste pri tistih bolnikih, ki imajo pogosto alkoholnega mačka (33).

ZAKLJUČEK

Nedvomno moramo problematiko alkoholnega mačka spraviti z obrobja. Spregovoriti moramo o omejenih terapevtskih možnostih zdravljenja in opozoriti na neučinkovitost ali celo nevarnost potencialnih pripravkov, ki se brez strokovne podlage tržijo za blaženje alkoholnega mačka. V samo žarišče alkoholnega mačka je nujno postaviti preventivno ozaveščanje predvsem mladih in delovne populacije. Ljudi moramo ozaveščati in jim povedati, da zaužitje približno 1,5 g etanola/kg telesne mase (približno 5–6 pijač za 80-kilogramskega moškega in 3–5 pijač za 60-kilogramsko ženska) skoraj vedno vodi do alkoholnega mačka. Bolnike moramo poučiti tudi o fizioloških učinkih mačka. Večina sicer splošne simptome, ki so značilni za akutno zastrupitev z alkoholom, dobro razume, le redki pa prepoznajo in so kritični do kognitivne in vidno-prostorske motnje, ki lahko spremlja veisalgijo. Na to moramo opozoriti predvsem tiste, ki delajo s težko opremo ali so vključeni v prevoz in druga dela, pri katerih je velika verjetnost poškodb in delovnih nesreč (34,35).

LITERATURA

1. Penning R, McKinney, Verster JC. Curr Drug Abuse Alcohol hangover symptoms and their contribution to the overall hangover severity. *Alcohol Alcohol* 2012;47:248–52.
2. Palmer E, Tyacke R, Sastre M, Lingford-Hughes A, Nutt D, Ward RJ. Alcohol Hangover: Underlying Biochemical, Inflammatory and Neurochemical Mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2019;54:196–203.
3. Van Schrojenstein Lantman M, Mackus M, van de Loo AJAE, Verster JC. The impact of alcohol hangover symptoms on cognitive and physical functioning, and mood. *Hum Psychopharmacol* 2017;32:1–5.
4. Damrau F, Goldberg AH. Adsorption of whisky congeners by activated charcoal. Chemical and clinical studies related to hangover. *Southwest Med* 1971;52:179–82.
5. Stockwell T. Towards guidelines for low-risk drinking: quantifying the short- and long-term costs of hazardous alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22:Suppl 2:63S–69S.
6. Yesavage JA, Dolhert N, Taylor JL. Flight simulator performance of younger and older pilots: effects of age and alcohol. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:577–82.
7. Seppala T, Leino T, Linnoila M, Huttunen M, Ylikahri R. Effects of hangover on psychomotor skills related to driving: modification by fructose and glucose. *Acta Pharmacol Toxicol Copenh* 1976;38:209–18.
8. Cherpitel CJ, Meyers AR, Perrine MW. Alcohol consumption, sensation seeking and ski injury: a case-control study. *J Stud Alcohol* 1998;59:216–21.
9. Lemon J, Cheshier G, Fox A, Greeley J, Nabke C. Investigation of the "hangover" effects of an acute dose of alcohol on psychomotor performance. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:665–8.
10. Streufert S, Pogash R, Braig D, Gingrich D, Kantner A, Landis R, et al. Alcohol hangover and managerial effectiveness. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1141–6.

11. Crofton J. Extent and costs of alcohol problems in employment: a review of British data. *Alcohol Alcohol* 1987;22:321–5.
12. Collins D, Lapsley H. Estimating the Economic Costs of Drug Abuse in Australia. National Campaign against Drug Abuse. Monograph no. 15. 1996.
13. Devlin NJ, Scuffham PA, Bunt LJ. The social costs of alcohol abuse in New Zealand. *Addiction* 1997;92:1491–505.
15. Jarvilehto T, Laakso ML, Virsu V. Human auditory evoked responses during hangover. *Psychopharmacologia* 1975;42:173–7.
16. Single E, Robson L, Xie X, Rehm J. The economic costs of alcohol, tobacco and illicit drugs in Canada, 1992. *Addiction* 1998;93:991–1006.
17. Meilman PW, Stone JE, Gaylor MS, Turco JH. Alcohol consumption by college undergraduates: current use and 10-year trends. *J Stud Alcohol* 1990;51:389–95.
18. Harburg E, Gunn R, Gleiberman L, DiFranceisco W, Schork A. Psychosocial factors, alcohol use, and hangover signs among social drinkers: a reappraisal. *J Clin Epidemiol* 1993;46:413–22.
19. Zorko M, et al. *Alkohol v Sloveniji*. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014.
20. Penning R, van Nuland M, Fliervoet LA, Olivier B, Verster JC. The pathology of alcohol hangover. *Curr Drug Abuse Rev* 2010;3:68–75.
21. Wiese JG, Shlipak MG, Browner WS. The alcohol hangover. *Ann Intern Med* 2000;132:897–902.
22. Swift R, Davidson D. Alcohol hangover: mechanisms and mediators. *Alcohol Health Res World* 1998;22:54–60.
23. Howland J, Rohsenow DJ, Edwards EM. Are some drinkers resistant to hangover? A literature review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:42–6.
24. Šarc L. Toksičnost etanola in acetaldehida za astrocite v primarni kulturi in njun vpliv na sproščanje nekaterih citokinov: doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2010.
25. Lieber CS. Alcohol metabolism: general aspects. In: Preedy VR, ed. *Comprehensive handbook of alcohol related pathology*. Amsterdam: Elsevier; 2005. p.15–24.
26. Hunt WA. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain—a review. *Alcohol* 1996;13:147–51.
27. Jayawardena R, Thejani T, Ranasinghe P, Fernando D, Verster JC. Interventions for treatment and/or prevention of alcohol hangover: Systematic review. *Hum Psychopharmacol* 2017;32.
28. Verster JC, van Rossum CJI, Scholey A. Unknown safety and efficacy of alcohol hangover treatments puts consumers at risk. *Addict Behav* 2021;122:107029.
29. Schwalfenberg GK. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab* 2021;2021:ID:9949453.
30. Earleywine M. Hangover moderates the association between personality and drinking problems. *Addict Behav* 1993;18:291–7.
31. Harburg E, Gleiberman L, DiFranceisco W, Peele S. Towards a concept of sensible drinking and an illustration of measure. *Alcohol Alcohol* 1994;29:439–50.
32. Newlin DB, Pretorius MB. Sons of alcoholics report greater hangover symptoms than sons of nonalcoholics: a pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14:713–6.
33. Watson CG, Tilleskjor C, Jacobs L. The construct validity of an aftereffect-based subtyping system for alcoholics. *J Clin Psychol* 1990;46:507–17.
34. Collins WE, Chiles WD. Laboratory performance during acute alcohol intoxication and hangover. *Hum Factors* 1980;22:445–62.
35. Yesavage JA, Leirer VO. Hangover effects on aircraft pilots 14 hours after alcohol ingestion: a preliminary report. *Am J Psych* 1986;143:1546–50.

INTERNISTIČNE BOLEZNI IN ONESNAŽENO OKOLJE V SLOVENIJI

INTERNAL DISEASES AND THE POLLUTED ENVIRONMENT IN SLOVENIA

MIRAN BRVAR

IZVLEČEK

Onesnaženje okolja s kemikalijami povzroča kognitivne, reproduktivne in razvojne motnje ter prezgodnje smrti ljudi. Med onesnaževalci iz okolja ima najpomembnejši vpliv na javno zdravje onesnažen zrak, saj mu je izpostavljenih daleč največ ljudi. V Sloveniji je zrak najbolj onesnažen v slabo prevetrenih kotlinah, Ljubljana pa se uvršča med četrtno najbolj onesnaženih mest v Evropi. V Sloveniji imamo tudi številna in obsežna področja z onesnaženo zemljo in vodo, npr. s PCB, atrazinom, nitrati, kromom, svincem, živim srebrom itn. Umrljivost zaradi onesnaženega zraka sovпада s koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ v zraku, večina smrti zaradi izpostavljenosti delcem $PM_{2,5}$ pa je posledica ateroskleroze in ishemične bolezni srca. Kratkotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ povzroči akutno poslabšanje astme in KOPB, medtem ko dolgotrajno dihanje onesnaženega zraka lahko privede do razvoja astme in KOPB ter pljučnega raka. Onesnažen zrak povzroča motnje v razvoju možganov pri otrocih in različne nevrološke bolezni odraslih, kot so možganska kap, Alzheimerjeva demenca in druge demence ter Parkinsonova bolezen. Izsledki raziskav kažejo, da moramo nujno znižati mejne vrednosti za onesnaževala v okolju in da se moramo zavedati, da varnega praga onesnaženosti ni. Zdravniki moramo večkrat pomisliti, da je vzrok bolnikovih težav morda onesnaženo okolje, in sodelovati v prizadevanjih za bolj čisto in zdravo okolje.

Ključne besede: onesnaženo okolje, ateroskleroza, hipertenzija, miokardni infarkt, možganska kap, astma, KOPB, pljučni rak, demenca, Slovenija.

ABSTRACT

There is increasing evidence of cognitive, reproductive and developmental disorders and premature deaths caused by chemical contamination of the human living environment. Ambient air pollution is the single most important environmental risk factor globally, as by far the most people are exposed to it. In Slovenia, ambient air is most polluted in poorly ventilated basins and Ljubljana ranks among the quarter most polluted cities in Europe. In Slovenia, we also have numerous and broad areas with contaminated soil and water, e.g. with PCBs, atrazine, nitrates, chromium, lead, mercury, etc. The strongest association between mortality and polluted ambient air is for the particulate matter $PM_{2,5}$ component of air pollution. The preponderant majority of deaths due to $PM_{2,5}$ are a result of atherosclerotic cardiovascular disease. Exposures to fine particulate matter $PM_{2,5}$ in polluted air over the short-term contribute to inc-

reased asthma and COPD exacerbations, whereas over the long-term, they may promote the incidence of asthma, COPD and lung cancer. Air pollution can also cause neurodevelopmental disorders in children and various neurological diseases in adults, such as stroke, Alzheimer's dementia and related disorders, and Parkinson's disease. Recent studies have revealed that we urgently need to reduce the thresholds and limits for key pollutants that pose health risks and that we need to be aware that there is no safe threshold for pollution. Healthcare professionals have an ethical responsibility to advocate and collaborate for a healthy environment.

Keywords: polluted environment, arthrosclerosis, hypertension, myocardial infarction, stroke, asthma, COPD, lung cancer, dementia, Slovenia.

UVOD

Koristi sintetičnih kemikalij v vsakdanjem življenju so nesporne, žal pa je posledica gospodarskega razvoja tudi namerno in nenamerno sproščanje kemikalij v okolje. Ljudje smo sintetizirali že več kot 350.000 kemikalij, ki jih pred tem na Zemlji ni bilo. Samo v ZDA na leto proizvedejo približno 1500 novih snovi in za številne kmalu postane jasno, da so toksične že v majhnih odmerkih ali pa so toksični njihovi razgradni produkti, ki nastanejo v biosferi in geosferi (1). Poleg tega so še vedno skoraj povsem neraziskani toksični učinki mešanic kemikalij, čeprav že dolgo vemo, da je učinek mešanic bolj pomemben od učinka posameznih kemikalij, ki ga žal še vedno kot edinega upoštevamo pri regulaciji in zakonodaji kemikalij (1).

Človeštvo letno sprostí v okolje 220 milijard ton kemikalij in le 20 % so toplogredni plini, ki jih najpogosteje omenjajo v javnih medijih (1). Ob tem moramo upoštevati tudi, da se kemikalije v veliki meri kopičijo v okolju. Kemikalije, ki jih je proizvedel človek, tako lahko najdemo vsepovsod, v najvišjih plasteh atmosfere in najglobljih točkah oceanov. Kemikalije so v zemlji, vodi in zraku ter tudi v prehranjevalni verigi živali in ljudi. Industrijske kemikalije, vključno s kancerogenimi snovmi in njihovimi ostanki, so zaznali v bioloških vzorcih vseh preiskovanih ljudi, tudi v še nerojenih plodovih in dojenčkih ter materinemu mleku (1).

Onesnažen zrak, zemlja in voda so tako vzrok več kot 10 milijonov prezgodnjih smrti na leto, kar pomeni, da na leto zaradi kemikalij umre pomembno več ljudi, kot jih je umrlo med drugo svetovno vojno ali jih umre danes zaradi epidemije covid-19. Poleg tega kemikalije v okolju povzročajo katastrofalne pomore prostoživečih živali, predvsem žuželk in živali, ki se z njimi hranijo, in uničenja celih ekosistemov, ki opravljajo naloge, kot sta opravljanje rastlin in čiščenje voda, od česar je odvisen tudi obstoj človeštva (1).

Kemikalije ogrožajo človeštvo tudi s škodljivim vplivom na naše razmnoževanje. To povzročajo predvsem dioksini, policiklični aromatski ogljikovodiki, bromirani zaviralci gorenja in drugi hormonski motilci, ki jih pogosto uporabljamo ali zavestno izpuščamo v okolje (npr. iz sežigalnic odpadkov). Izsledki številnih raziskav po svetu kažejo, da se je plodnost moških prepolovila, saj se je število spermijev pri moških v Evropi, ZDA in v Aziji zmanjšalo za kar polovico (1). Vzroka bi lahko bila izpostavljenost kemikalijam že med nosečnostjo in vpliv kemikalij na razvoj moških spolovil pri plodu v maternici (1). Izpostavljenost kemikalijam nosečnic povzroča tudi teratogene okvare in kognitivne okvare otrok (1).

V zadnjih desetletjih smo zbrali ogromno dokazov, da onesnaženje okolja s kemikalijami povzroča kognitivne, reproduktivne in razvojne motnje ter prezgodnje smrti ljudi (1). V Sloveniji imamo o tem nekaj lastnih podatkov in objav, predvsem o vplivu onesnaženega

zraka. V objavljenih prispevkih izstopa industrijsko onesnaženo Zasavje. V Trbovljah in Zagorju ob Savi je v prvem desetletju 21. stoletja koncentracija delcev PM_{10} v onesnaženem zraku sovpadala s pogostostjo obiskov zdravnika zaradi bolezni dihal pri otrocih (2). Otroci v onesnaženih Trbovljah, Zagorju ob Savi in Hrastniku so imeli trikrat pogostejše kronične pljučne bolezni in dvakrat pogostejše akutne dihalne simptome kot otroci v manj onesnaženih predelih Slovenije (3). Otroci v Zagorju ob Savi so leta 2005 imeli 3,5-pogostejše kronični bronhitis, 1,3-krat pogostejše astmo in 1,6-krat pogostejše alergije (4). Zaradi propada industrije in aktivnosti okoljevarstvene organizacije Eko krog se je stanje v Zasavju izboljšalo, zato bi bilo zanimivo opisane raziskave ponoviti. Zavedati pa se moramo, da so bili v letu 2020 vsi slovenski otroci izpostavljeni koncentracijam PM_{10} od $21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ do $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ v zraku, kar presega priporočeno mejno vrednost Svetovne zdravstvene organizacije ($15 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Najvišjo letno vrednost delcev $PM_{2,5}$ ($29 \mu\text{g}/\text{m}^3$) so v letu 2020 izmerili v Ljubljani, kar je pričakovano glede na gost promet in lego v kotlini (5). V Kopru so pri otrocih ugotovili tudi sovpadanje povišanih koncentracij ozona v onesnaženem zraku s poslabšanji astme (6). V raziskavi, ki je zajela prebivalce 210 občin v obdobju 2010–2014, so ugotovili, da v Sloveniji umrljivost zaradi vseh naravnih vzrokov sovпада s koncentracijo delcev PM_{10} v zraku in da se poveča za približno 1 % ob porastu koncentracije delcev PM_{10} v zraku za $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (7). Sovpadanje med koncentracijo delcev PM_{10} v zraku in umrljivostjo so ugotovili za umrljivost zaradi rakavih, srčno-žilnih in pljučnih bolezni (7). V zadnjem času postaja očitno, da so v onesnaženem zraku pomembni tudi ultrafini delci oziroma nanodelci. V dveletni raziskavi v Ljubljani so tako ugotovili časovno ujemanje med umrljivostjo zaradi pljučnih bolezni in koncentracijo ultrafinih delcev v zunanjem zraku (8). V evropski raziskavi, ki je vključevala bolnike v Ljubljani, so za Ljubljano potrdili sovpadanje povišanih koncentracij ultrafinih delcev v zraku s pogostostjo hospitalizacij zaradi pljučnih bolezni in sovpadanje povišanih koncentracij delcev $PM_{2,5}$ s hospitalizacijami zaradi srčno-žilnih in pljučnih bolezni (9). Z onesnaženostjo zraka sovпада tudi pogostost rakavih bolezni. Tako je obolevnost zaradi pljučnega raka v Zasavju sovpadala z oddaljenostjo od glavnih industrijskih onesnaževalcev zraka (cementarna, termoelektrarna) (10). V okolici Anhovega pa obolevnost zaradi malignega mezotelioma sovпада z izpostavljenostjo azbestu (11).

Poleg vpliva onesnaženega zraka na zdravje obstajajo tudi slovenski podatki o vplivu onesnažene zemlje na zdravje, a je teh raziskav veliko manj. Za industrijsko onesnaženo Zasavje so tako ugotovili, da koncentracija policikličnih aromatskih ogljikovodikov v zemlji mejno sovпада s prezigodnjo insuficienco jajčnikov, ki je lahko vzrok neplodnosti (12).

Pri oceni stanja v Sloveniji si lahko pomagamo tudi s podatki in raziskavami, objavljenimi v tuji strokovni literaturi, v katerih so proučevali vpliv onesnaženega okolja na Evropejce in so vključili tudi Slovence. V evropski raziskavi, opravljeni na osnovi podatkov iz leta 2015, so ocenili, da bi v Ljubljani umrlo 45–87 ljudi/100.000 prebivalcev manj, če bi bila koncentracija delcev $PM_{2,5}$ v zraku v Ljubljani takrat pod priporočeno vrednostjo SZO ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (13). Če pa bi v Ljubljani takrat dihali zrak, kot so ga dihali v evropskem mestu z najbolj čistim zrakom (koncentracija delcev $PM_{2,5}$ $3,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$), bi tisto leto v Ljubljani umrlo 82–158 / 100000 prebivalcev manj, kar bi za Ljubljano pomenilo letno 230–440 manj umrlih meščanov (leta 2015 je imela Ljubljana 280.000 prebivalcev) (13). Ob tem je žalostno, da je mejna vrednost za delce $PM_{2,5}$ v zraku v EU še vedno $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$, medtem ko je SZO priporočeno mejno povprečno letno vrednost delcev $PM_{2,5}$ letos znižala že na $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (14). V številnih raziskavah so namreč ugotovili, da se poveča umrljivost prebivalstva tudi pri dihanju osnaženega zraka s koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ pod dosedanje mejno vrednostjo ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (13).

Odrasel človek dnevno vdihne 12 kg zraka, ob telesnem naporu pa se lahko količina vdihnjenega zraka dodatno poveča. V primerjavi s količino dnevno zaužite hrane (1,5 kg) ali vode (2 kg) je očitno, da je vdihnjeni zrak glavni izvor možne izpostavitve okoljskim toksinom. Glavni tarčni organ vdihnjenih toksinov so pljuča, vdihnjeni toksini pa se hkrati tudi porazdelijo po celem telesu in povzročijo sistemsko zastrupitev. V onesnaženem zraku so zelo nevarni majhni delci PM, ki so lahko tekoče ali trdne snovi z 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, dioksin, furani), ki v telesu delujejo sinergistično in v zelo majhnih odmerkih. Toksičnost delcev je odvisna od njihove kemijske sestave, npr. deleža prehodnih kovin, kot so baker, železo, nikelj, mangan in cink, ter žvepla, in njihovega oksidativnega potenciala ter ne le od njihove koncentracije oziroma skupne mase v kubičnem metru zraka. To je tudi razlog, zakaj se lahko rezultati raziskav razlikujejo glede na mesto oziroma lokacijo izvedbe, saj je kemijska sestava delcev PM odvisna predvsem od lokalnega vira onesnaženja.

Med onesnaževali iz okolja ima najpomembnejši vpliv na javno zdravje onesnažen zrak, saj mu je izpostavljenih daleč največ ljudi. Zrak v Sloveniji najbolj onesnažujejo promet, individualna kurišča in industrija. Pomemben vir toksičnih kemikalij je tudi onesnažena voda, vendar je onesnaženi vodi izpostavljen manjši delež ljudi, saj gre večinoma za lokalna ali regijska onesnaženja. Podobno je tudi z onesnaženo zemljo. Zelo pomembna je tudi izpostavljenost kemikalijam preko hrane, saj kemikalije iz zemlje, površinskih in podzemnih voda ter zraka prehajajo v sadje, zelenjavo, žita in živino (1). Kemikalije pa dodajamo hrani tudi med njeno predelavo in po njej.

ONESNAŽENO OKOLJE V SLOVENIJI

V Sloveniji imamo številne onesnažene predele z nevarnimi kemikalijami:

- Ljubljana, Maribor, Celje, Kranj, Murska Sobota, Novo mesto, Zagorje ob Savi, Trbovlje in Hrastnik (onesnažen zrak z delci PM, NO_x, SO₂ itn.);
- Bela krajina (PCB);
- Celjska kotlina (kadmij, svinec, cink, arzen, živo srebro, talij v zemlji);
- Dravsko polje (atrazin in nitrati v vodi);
- Savinjska kotlina (nitrati in lahkohlapni halogenirani ogljikovodiki, npr. tetrakloreten v podzemni vodi);
- Mursko polje (atrazin, nitrati, lahkohlapni halogenirani ogljikovodiki, npr. tetrakloreten v podzemni vodi);
- Krška kotlina (nitrati v podzemni vodi);
- Soška dolina, Kanal ob Soči (azbest, onesnažen zrak iz sosežigalnice, krom v vodi);
- Tržaški zaliv (živo srebro, PCB, mikroplastika v morju);
- Maribor, Jelšane, Sodražica, Koper (odlagališča azbesta);
- Vrhnika (krom, kadmij, policiklični aromatski ogljikovodiki v zemlji);
- Škofja Loka (formaldehid, fenol);
- Moravska dolina (kadmij, cink, arzen, fenol, formaldehid v vodi pod odlagališčem);
- Hoče (baker, cink, in svinec v vodi pod odlagališčem komunalnega blata);
- Zalog pri Ljubljani, Šentjur (odlagališča komunalnega blata in elektrofiltrskega pepela);
- Ljubljansko barje (ilegalna odlagališča odpadkov; težke kovine, azbest);
- Mežiška dolina (svinec v zemlji; svinec, arzen, molibden, kadmij, cink, barij, baker, živo srebro v sedimentu vodotoka pod odlagališčem rudnika; kadmij, svinec, cink v reki Meži);

- Zagorje ob Savi (arzen);
- Ilirska Bistrica (formaldehid v zraku);
- Markovci, Laguna v Šturmovcih (cink, kadmij, svinec, baker, krom, mineralna olja v mulju);
- Idrija (živo srebro v sedimentu vodotoka pod odlagališčem rudnika);
- Litija (barij, živo srebro, svinec, cink v sedimentu vodotoka pod odlagališčem rudnika; cink in svinec v vodi);
- Pleše v bližini Škofljice (barij, svinec, kadmij, živo srebro, cink v sedimentu vodotoka pod odlagališčem rudnika);
- Ljubljana, Maribor, Kranj, Naklo, Vrhnika, Jesenice, Ljutomer, Zalog pri Novem mestu, Suhadole pri Komendi, Lenart (požari skladišč in odlagališč odpadkov: dioksini, poliklorirani aromatski ogljikovodiki, težke kovine v zraku in zemlji);
- področja ob večjih prometnicah in mestnih vpadnicah (benzen, NOx v zraku);
- vinogradniška območja (baker v zemlji).

V prispevku predstavljamo le nekaj najbolj znanih onesnaženih predelov Slovenije, verjetno pa obstaja še veliko manjših in lokalnih onesnaženj zraka, zemlje in vode, katerih vzrok so lokalna industrija ali ilegalna odlagališča odpadkov. Zavedati se moramo, da so toksične snovi hkrati prisotne v zraku, vodi in zemlji ter da se učinki seštevajo. Poleg tega se številne toksične snovi kopičijo in delujejo dolgo časa in v zelo nizkih odmerkih. Takšni so npr. hormonski motilci (1).

DIHANJE ONESNAŽENEGA ZRAKA

Onesnažen zrak je najpomembnejši globalni okoljski dejavnik tveganja obolevnosti in umrljivosti in povzroči več smrti kot vsi ostali okoljski dejavniki in običajne okužbe skupaj (15,16). Najmočnejša povezava umrljivosti zaradi onesnaženega zraka je s koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ v zraku in večina smrti zaradi izpostavljenosti delcem $PM_{2,5}$ je posledica ateroskleroze in ishemične bolezni srca (do 75 %) (15). Srčno-žilni dogodki zaradi onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ zlasti ogrožajo bolnike z že prisotnimi srčno-žilnimi in pljučnimi boleznimi (16).

Po ocenah je v Evropi leta 2016 zaradi dihanja onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ umrlo 400.000 ljudi (7 % vseh smrti v Evropi), zaradi onesnaženega zraka s povišanimi koncentracijami NO_2 pa je umrlo več kot 70.000 ljudi (1 % vseh smrti v Evropi) (13). V evropski raziskavi okoljskih podatkov o 969 mestih in 47 velemedstih, zbranih leta 2015, so ugotovili, da kar 84 % prebivalcev evropskih mest diha onesnažen zrak s koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ nad priporočeno koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ s strani SZO in da 9 % prebivalcev teh mest diha zrak s previsoko koncentracijo NO_2 glede na priporočeno vrednost SZO (13). Ob tem moramo poudariti, da se umrljivost zaradi dihanja onesnaženega zraka poveča že pri nižjih koncentracijah delcev $PM_{2,5}$ in NO_2 v zraku, kot jih priporočata EU in SZO (13). Na žalost v Sloveniji zelo veliko ljudi diha onesnažen zrak, predvsem v zaprtih dolinah v zimskem času, ko nastopi temperaturna inverzija in je onesnažen zrak ujet v kotlinah daljši čas. Onesnažen zrak tako dihamo zlasti v Ljubljani, Mariboru, Celju, Kranju, Murski Soboti, Novem mestu, Zagorju ob Savi, Trbovljah in Hrastniku. Izgradnja sežigalnic odpadkov ali komunalnega blata v teh dolinah bi bila katastrofalna napaka. Onesnažen zrak je namreč vzrok številnih zdravstvenih težav, kot so srčno-žilne bolezni (npr. miokardni infarkt), nevrološke bolezni (npr. demenca), presnovne bolezni (npr. sladkorna bolezen), alergijske bolezni (npr. rinitis), ledvične bolezni, vnetne in avtoimunske bolezni, okužbe (npr. okužbe spodnjih dihal) in rakave bolezni (npr. rak pljuč) (16).

SRČNO-ŽILNE BOLEZNI ZARADI DIHANJA ONESNAŽENEGA ZRAKA

Onesnažen zrak je vzrok številnih akutnih in kroničnih srčno-žilnih bolezni (17). Dihanje onesnaženega zraka sproži škodljive mehanizme, kot sta oksidativni stres in sistemsko vnetje, kar lahko privede do pogostejših miokardnih infarktov, arterijske hipertenzije in srčnega popuščanja (17). Pomembno vlogo pri nastanku srčno-žilnih bolezni zaradi vdihovanja onesnaženega zraka imajo tudi epigenetske spremembe, kot so metilacija DNK, modifikacija histonov in regulacija genov preko nekodirajoče RNK (17). Akutni in kronični srčno-žilni dogodki in bolezni ob vdihovanju onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ so tako posledica disfunkcije žil, porasta krvnega tlaka, presnovnih motenj (npr. odpornost na inzulin), povečane trombogenosti in koagulabilnosti krvi ter aritmogenosti. Poleg tega delci $PM_{2,5}$ pospešujejo aterogenezo in vulnerabilnost aterosklerotičnih plakov (16).

Znano je, da je poleg dolgotrajnega dihanja onesnaženega zraka škodljivo tudi kratkotrajno dihanje onesnaženega zraka. Kratkotrajno vdihovanje onesnaženega zraka s povišano koncentracijo trdih delcev $PM_{2,5}$ poveča tveganje miokardnega infarkta, srčnega popuščanja in nenadne srčne smrti (16). Ob kratkotrajnem povečanju koncentracije delcev $PM_{2,5}$ v zraku za $10 \mu g/m^3$ se poveča verjetnost srčno-žilnega dogodka v naslednjih dneh za 1–2 % (16). Dolgotrajno večmesečno ali večletno vdihovanje onesnaženega zraka s povišano koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ pa poveča tveganje srčno-žilnih dogodkov za več kot 10 % ob porastu koncentracije delcev $PM_{2,5}$ za $10 \mu g/m^3$ (16). Poleg tega dolgotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ poslabša tudi kronične srčno-žilne bolezni (16), npr. napredovanje ateroskleroze. Ob tem je zelo pomembno, da krivulja izpostavitve in tveganja srčno-žilnih dogodkov nakazuje, da »varna« koncentracija delcev $PM_{2,5}$ v zraku ne obstaja (celo, če se spustimo do 2–3 $\mu g/m^3$) (16). Na drugi strani krivulje, v območju zelo onesnaženega zraka s koncentracijami delcev $PM_{2,5}$ med $50 \mu g/m^3$ in $100 \mu g/m^3$, pa so ljudje izpostavljeni pomembno večjemu tveganju srčno-žilnih bolezni (16). Posebej ogroženi so starejši in posamezniki s kroničnimi pljučnimi in srčno-žilnimi boleznimi. Tveganje za srčno-žilni dogodek zaradi vdihovanja zraka s povišano koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ je tako veliko večje pri bolnikih, ki so že preboleli miokardni infarkt (20–60 % za porast koncentracije delcev $PM_{2,5}$ za $10 \mu g/m^3$), kot to velja za ostale ljudi (16).

Ateroskleroza

Onesnažen zrak s povišano koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ lahko povzroči nastanek ateroskleroze in rast plakov, vključno z njihovim razpokom. Najbolj raziskani in potrjeni mehanizmi so disfunkcija oziroma okvara endotela, oksidacijski stres in vnetje, povišana koagulabilnost in trombogenost krvi s trombozami, vazokonstrikcija in povišan krvni tlak ter lokalno vnetje v aterosklerotičnih plakih zaradi prisotnosti nanodelcev iz zraka (15). Koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ v zraku bi morali zato vključiti med dejavnike tveganja ateroskleroze in srčno-žilnih bolezni (15).

Miokardni infarkt

V metaanalizi raziskav izpostavljenosti onesnaženemu zraku z delci $PM_{2,5}$ in miokardnemu infarktu, ki je bila objavljena leta 2021, so potrdili povezanost dolgotrajnega dihanja onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$ s pogostejšimi miokardnimi infarkti in tudi višjo umrljivostjo po miokardnem infarktu (18). Ker mora zelo veliko ljudi dihati onesnažen zrak s povišano koncentracijo delcev PM , je pomembno, da v prihodnje poskrbimo za bolj čist zrak, npr. v Ljubljani, ki se glede onesnaženosti zraka uvršča med četrtino najbolj onesnaženih mest v Evropi.

V veliki evropski raziskavi, objavljeni leta 2021, so potrdili večjo pogostost koronarne bolezni tudi pri ljudeh, ki dihaajo onesnažen zrak z NO_2 (19), in to celo pod mejno vrednostjo, določeno za NO_2 v EU ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Poleg tega NO_2 nima »prazne« vrednosti, pod katero bi bilo vdihovanje NO_2 neškodljivo (19). Dušikovim oksidom so izpostavljeni predvsem prebivalci mest, ki živijo ob večjih cestah, npr. v bližini obvoznic in mestnih vpadnic, zato je zelo pomembno, da v prihodnje čim bolj omejimo promet v večjih mestih (npr. v Ljubljani).

Aritmije

Ob dihanju onesnaženega zraka so pogostejše motnje srčnega ritma (20), kar so potrdili z analizo zapisov srčnega ritma pri bolnikih z vgrajenimi kardioverterji in defibrilatorji, ki so se pogostejše prožili ob povišanih koncentracijah delcev $\text{PM}_{2,5}$ v zraku (20). Mehanizmi še niso v celoti pojasnjeni, a lahko kratkotrajno in dolgotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $\text{PM}_{2,5}$ in PM_{10} doprinese k nastanku aritmij preko oksidativnega stresa, vnetja, motenj koagulacije in disfunkcije avtonomnega živčevja (20). Kratkotrajna izpostavljenost onesnaženemu zraku tako poveča tveganje za nastanek paroksizma atrijske fibrilacije. Prebivalci mest, ki živijo ob večjih cestah in dihaajo zrak z višjo koncentracijo NO_2 , imajo pogostejše atrijsko fibrilacijo (21).

Arterijska hipertenzija

Dihanje onesnaženega zraka lahko povzroči arterijsko hipertenzijo. Najbolj raziskani mehanizmi so oksidativni stres, sistemsko vnetje in okvara endotela (22). Rezultati raziskav o vplivu onesnaženega zraka na arterijsko hipertenzijo se razlikujejo, vendar le glede toksične snovi v zraku, ki naj bi bila odgovorna za nastanek arterijske hipertenzije (22). Povezava med dihanjem onesnaženega zraka in arterijsko hipertenzijo je najbolj zanesljiva za delce $\text{PM}_{2,5}$, čeprav so v najnovejši metaanalizi 57 raziskav potrdili povečano tveganje za arterijsko hipertenzijo tudi ob dolgotrajnem dihanju onesnaženega zraka z delci PM_{10} in SO_2 poleg delcev $\text{PM}_{2,5}$, medtem ko je bila za dušikove okside povezava neznčilna (22). V metaanalizah raziskav o vplivu onesnaženega zraka na tveganje za arterijsko hipertenzijo pri otrocih in najstnikih so potrdili, da dolgotrajno dihanje delcev PM_{10} pomembno poveča tveganje arterijske hipertenzije v odraslosti (22,23). Zaradi velikega števila ljudi, ki so izpostavljeni onesnaženemu zraku, moramo nujno poskrbeti za bolj čist zrak, saj ima arterijska hipertenzija pomembne zdravstvene in družbene posledice.

PLJUČNE BOLEZNI ZARADI DIHANJA ONESNAŽENEGA ZRAKA

KOPB

Pri odraslih nekadilcih kratkotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $\text{PM}_{2,5}$, NO_2 in ozonom povzroči znižanje FEV_1 in FVC (24). Dolgotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $\text{PM}_{2,5}$ in življenje ob večjih cestah je pri zdravih odraslih nekadilcih povezano s postopnim upadom pljučne funkcije (FEV_1 in FVC), kar je primerljivo z upadom pljučne funkcije pri bivših kadilcih (24).

V veliki evropski raziskavi ELAPSE, objavljeni leta 2021, so pokazali, da je dolgotrajna izpostavljenost onesnaženemu zraku, celo s koncentracijami $\text{PM}_{2,5}$ in NO_2 pod mejnimi koncentracijami, ki so določene v EU, povezana s pogostejšim nastankom KOPB (25). Poleg tega so v raziskavi ugotovili, da varnega praga za izpostavljenost delcem $\text{PM}_{2,5}$ ni (25). V leta 2021 objavljeni metaanalizi evropskih, azijskih in ameriških raziskav o vplivu onesnaženega zraka na KOPB, so potrdili, da dihanje onesnaženega zraka z delci $\text{PM}_{2,5}$ in NO_2 povzroči porast

pojavnosti KOPB, hkrati pa so z raziskavo nakazali, da lahko na pojavnost KOPB vplivamo z izboljšanjem kakovosti zraka (26).

Bolnikom s KOPB se pljučna funkcija poslabšuje hitreje ob ponavljajočih akutnih poslabšanjih. Dihanje onesnaženega zraka povzroča pogostejša poslabšanja KOPB, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje (27). Z metaanalizo 18 raziskav so tako potrdili skoraj 3-odstotni porast sprejemov v bolnišnico zaradi akutnega poslabšanja KOPB ob porastu koncentracije delcev PM za $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ v zraku (27).

Zaključimo lahko, da kratkotrajno dihanje onesnaženega zraka z delci $\text{PM}_{2,5}$ povzroči akutno poslabšanje KOPB, medtem ko dolgotrajno dihanje onesnaženega zraka lahko privede do KOPB (16).

Astma

Onesnažen zrak v pljučih povzroči vnetje in občutljivost za okužbe ter sproži oženje majhnih dihalnih poti (28). V zgodnjem otroštvu onesnažen zrak moti razvoj pljuč in imunskega sistema (28). Pri otrocih dihanje onesnaženega zraka, predvsem ob velikih cestah, povzroči nastanek astme in sproži akutna poslabšanja (28). V metaanalizi 26 raziskav, objavljeni 2021, so potrdili, da je dihanje onesnaženega zraka ob cestah med nosečnostjo in tudi v prvih dveh letih po rojstvu (prvih 1000 dni življenja) povezano s pogostejšim razvojem astme pri otrocih in mladostnikih (29). Povezava je bila najmočnejša za dihanje onesnaženega zraka z delci $\text{PM}_{2,5}$ in NO_x (29). V metaanalizi 22 raziskav, opravljeni leta 2017, so pokazali povezanost onesnaženega zraka z delci $\text{PM}_{2,5}$, NO_2 , CO in ozonom ter akutnimi poslabšanji astme pri otrocih in odraslih, ki so potrebovali nujno zdravljenje v bolnišnici (29).

Pri odraslih nastanek astme ob dihanju onesnaženega zraka še ni nedvoumno potrjen (30). Ne glede na to pa izpostavljenost onesnaženemu zunanjemu zraku (O_3 , NO_2 , SO_2 in PM) pri odraslih povzroči simptome, značilne za astmo, poslabšanja astme in hospitalizacije zaradi astme ter zmanjšanje pljučne funkcije. Vse naštetje je povezano s stopno onesnaženja oziroma koncentracijami onesnaževal v zraku ter trajanjem dihanja onesnaženega zraka (30).

Alergijski rinitis

Onesnažen zrak je pri otrocih dejavnik tveganja za alergijski rinitis (31). Razširjenost (prevalenca) alergijskega rinitisa pri otrocih se povečuje in sovпада s povečano koncentracijo NO_2 , SO_2 , $\text{PM}_{2,5}$ in PM_{10} v onesnaženem zraku (31). V veliki francoski raziskavi so potrdili tudi povezavo med alergijskim in nealergijskim rinitisom ter onesnaženim zrakom z delci $\text{PM}_{2,5}$, črnim ogljikom in NO_2 pri odraslih (32).

Pri nastanku rinitisa zaradi onesnaženega zraka so pomembni trije prepletajoči se mehanizmi: vnetje, oksidativni stres in alergije (32). Vnetje zaradi onesnaženega zraka z delci PM, črnim ogljikom in NO_2 poveča prepustnost nosnega epitela, kar olajša vstop alergenov do imunskega sistema. Poleg tega lahko onesnaževala iz zraka, zlasti delci nafte, delujejo adjuvantno in sinergistično z alergeni, kar sproži alergijski odgovor in vnetje (32).

Pljučni rak

Onesnažen zrak je Mednarodna agencija za raziskovanje raka razvrstila med kancerogene snovi (33). V leta 2021 objavljeni metaanalizi raziskav, ki je upoštevala le raziskave z vključenimi ostalimi dejavniki tveganja, objavljenimi po letu 2014, so potrdili povezanost delcev $\text{PM}_{2,5}$ in PM_{10} v zraku s pljučnim rakom (34). Relativno tveganje za nastanek pljučnega raka se

ob porastu koncentracije delcev $PM_{2,5}$ v zraku za $10 \mu g/m^3$ poveča za 16 %, ob enakem porastu koncentracije delcev PM_{10} pa za 23 % (34).

BOLEZNI ŽIVČEVJA ZARADI DIHANJA ONESNAŽENEGA ZRAKA

Onesnažen zrak lahko povzroči motnje v razvoju možganov pri otrocih (1) in različne nevrološke bolezni odraslih, kot so možganska kap, Alzheimerjeva demenca in druge demence, Parkinsonova bolezen itn.

Možganska kap

V nedavni evropski raziskavi so potrdili sovpadanje možganske kapi in dolgotrajnega dihanja onesnaženega zraka z delci $PM_{2,5}$, NO_2 in črnim ogljikom (19). V leta 2019 objavljeni metaanalizi 80 raziskav so pokazali za 1 % večje tveganje možganske kapi ob kratkotrajnem porastu koncentracije delcev $PM_{2,5}$ v zraku za $10 \mu g/m^3$ in 15-odstotni porast tveganja za možgansko kap ob dolgotrajnem dihanju zraka z $10 \mu g/m^3$ višjo koncentracijo delcev $PM_{2,5}$ (15,35). Povezava med možgansko kapjo in delci $PM_{2,5}$ v zraku je močnejša za ishemično kap kot za hemoragično kap (15,35).

Nevrodegenerativne bolezni

Povezavo med dihanjem onesnaženega zraka in zmanjšanjem kognitivne funkcije in parkinsonizmom so potrdili v številnih raziskavah. Onesnažen zrak sproži in pospeši razvoj nevrodegenerativnih procesov preko mehanizmov, kot sta oksidativni stres in vnetje (36). Delci $PM_{2,5}$ in ultrafini delci prehajajo krvno-možgansko pregrado in v možganih povzročijo vnetje, oksidativno poškodbo in nalaganje amiloida beta ter hiperfosforilacijo proteina tau, kar sovпада s patogenezo Alzheimerjeve demence in drugih nevrodegenerativnih bolezni (36). Pri nastanku nevrodegenerativnih bolezni zaradi vplivov okolja bi lahko imele pomembno vlogo težke kovine, vezane na vdihnjene nanodelce v zraku, ki lahko neposredno preidejo v možgane, zato naj bi bile nevrodegenerativne bolezni bolj pogoste v mestnem okolju, kjer je zrak bolj onesnažen z delci, ki vsebujejo kovine (36).

V ZDA so v veliki epidemiološki raziskavi, ki je zajela celotne ZDA, pokazali, da je izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ povezana s tveganjem bolnišničnega zdravljenja zaradi Parkinsonove bolezni ter Alzheimerjeve demence in podobnih demenc (36). Tveganje za prvi sprejem v bolnišnico zaradi nevrodegenerativnih bolezni je linearno naraščalo z naraščanjem koncentracije delcev $PM_{2,5}$ v zraku, in to celo pri koncentracijah, nižjih od dovoljenega letnega povprečja za delce $PM_{2,5}$ v ZDA ($12 \mu g/m^3$), kar potrjuje, da varna oziroma pražna vrednost za delce $PM_{2,5}$ v onesnaženem zraku ne obstaja (36). Zavedati se moramo, da je v Sloveniji dovoljena letna povprečna koncentracija delcev $PM_{2,5}$ v zraku še vedno $20 \mu g/m^3$, kar je nerazumljivo visoko glede na podatke iz ZDA, in da v Ljubljani povprečna letna koncentracija delcev $PM_{2,5}$ presega priporočila SZO.

RAKAVE BOLEZNI ZARADI DIHANJA ONESNAŽENEGA ZRAKA

Onesnažen zrak je poln rakotvornih snovi in je glede na veliko število izpostavljenih ljudi najpomembnejši okoljski dejavnik tveganja za nastanek raka in umrljivost zaradi rakavih bolezni (33). Onesnažen zrak povzroča raka pljuč, dojke in želodca, za ostale rakave bolezni, kot so rak prostate, mehurja, možganov, materničnega vratu in jeter, pa so rezultati nasprotujoči,

pomen onesnaženega zraka pa še ni potrjen (33). Potrjena pa je povezanost med izpusti sežigalnic odpadkov in rakavimi boleznimi lokalnega prebivalstva, kot so ne-Hodgkinov limfom, sarkom, rak črevesa in pljučni rak (37).

Onesnažen zrak vsebuje težke kovine, npr. svinec, krom (VI), arzen in kadmij, ki so rakotvorne. Izpostavljenost svincu povezujejo s tveganjem pljučnega raka, izpostavljenost kromu (VI) z rakom pljuč, nosu in sinusov, izpostavljenost arzenu z rakom mehurja, jeter, pljuč, prostate in kože ter izpostavljenost kadmiju s pljučnim rakom in tudi z rakom prostate, ledvic, mehurja, trebušne slinavke in dojk.

V onesnaženem zraku je tudi veliko različnih toksičnih ogljikovodikov, vključno s policikličnimi aromatskimi ogljikovodiki, dioksini in furani. Policiklični aromatski ogljikovodiki in njihovi presnovki delujejo kancerogeno. Benzo(a)piren sodi po klasifikaciji Mednarodne agencije za raziskave raka med kancerogene snovi 1. skupine. Dioksini so teratogeni in prav tako kancerogene snovi 1. skupine po klasifikaciji Mednarodne agencije za raziskave raka. Rakotvorni policiklični aromatski ogljikovodiki, dioksini in furani se na primer tvorijo ob sežiganju komunalnih odpadkov v sežigalnicah in se lahko sproščajo v okolje z dimnimi plini ter se kopičijo v finem elektrofitrskem pepelu. Izpostavljenost dioksinom je možen dejavnik tveganja za razvoj nekaterih nevrodegenerativnih bolezni in možganskih tumorjev. Izpostavljenost dioksinom v zgodnjem življenjskem obdobju je povezana tudi z motnjami razvoja osrednjega živčnega sistema in negativno vpliva na pomembne višje kognitivne funkcije (spomin, koordinacija, vedenje, čustvovanje).

Pljučni rak in mezoteliom

Pljučni rak zaradi onesnaženega zraka so potrdili v Zasavju (10). Veliko pljučnih rakov in mezoteliomov zaradi izpostavljenosti azbestu imamo v Soški dolini (11). Pljučni rak povzroča tudi formaldehid, ki ga sproščajo v okolje tovarne, npr. v Škofji Loki in Ilirski Bistrici.

Krvni raki

Vzroka levkemije pogosto ostaja neznan, zato je pomemben rezultat letošnje metaanalize, v kateri so ugotovili povezavo med izpostavljenostjo onesnaženemu zraku in levkemijami (38). Povezava z levkemijo je bila pomembna za izpostavljenost NO_2 in benzenu med nosečnostjo.

Za krvne rake pri otrocih so z metaanalizo raziskav leta 2019 pokazali, da onesnažen zrak zaradi prometa, predvsem z benzenom, sovpada s povečanim tveganjem za razvoj levkemije, zlasti AML (39). Pomembno je tudi, da varne izpostavitve benzenu niso našli, kar pomeni, da nobena predpisana koncentracija benzena v okolju ne varuje pred nastankom levkemij (39). Povezava med levkemijo pri otrocih in dihanjem onesnaženega zraka z NO_x in delci PM je bila šibka in se je pokazala le pri visoki izpostavljenosti (39).

Benzen poleg mieloične levkemije verjetno povzroča tudi ne-Hodgkinov limfom, saj so v nedavni metaanalizi potrdili povezavo med ne-Hodgkinovim limfomom in izpostavljenostjo benzenu (40). Uspeli so pokazati celo povezanost med obsegom izpostavljenosti benzenu in tveganjem za nastanek limfoma (40). Ob vsem tem je skorajda neverjetno, da so se v nekaterih toplicah v Prekmurju še do nedavnega namakali v bazenih s tudi tisočkrat prekoračeno koncentracijo rakotvornega benzena.

V Sloveniji se pojavnost levkemij in ne-Hodgkinovega limfoma povečuje, zato bi bilo smiselno ponovno razmisliti o dovoljenih mejnih vrednostih izpusta benzena v okolje, zlasti ob podatku, da imajo cementarne s sosežigom odpadkov v Sloveniji dovoljene večje izpuste

benzena, kot to velja za ostale naprave. V Sloveniji spustimo v zrak ogromne količine rakotvornega benzena tudi v prometu, celo več tisoč ton letno, saj je bilo leta 2019 prodanih več kot pol milijona litrov bencina z vmešanimi 3000 tonami benzena. Po podatkih ARSO so z benzenom najbolj obremenjena področja mestnih vpadnic in večje ceste.

Hormonsko odvisni raki

Številne sintetične kemikalije v okolju delujejo kot hormonski motilci, ki posnemajo, zavirajo in motijo hormonski sistem ter povečajo tveganje od hormonov odvisnih vrst raka, kot sta rak dojke in rak prostate. Med kemijske povzročitelje hormonskih motenj iz okolja uvrščamo težke kovine (npr. svinec, živo srebro in kadmij), pesticide (npr. atrazin) in toksične ogljikovodike (npr. dioksine in poliklične aromatske ogljikovodike).

Med boleznimi, povezane s hormonskimi motilci, lahko poleg rakavih bolezni uvrstimo še debelost, sladkorno bolezen, motnje ženske plodnosti in motnje moške plodnosti, motnje v delovanju ščitnice ter motnje razvoja živčevja in nevroendokrinega sistema.

ONESNAŽENA VODA

V Sloveniji je zaradi pretekle rudarske dejavnosti veliko **živega srebra** v Idriji in reki Idrijci. Živo srebro prehaja iz Idrijce v Sočo in na koncu v Jadransko morje. Živo srebro iz vode lahko zaužijemo tudi s hrano, npr. z ribami. Elementarno živo srebro ($\text{Hg}[0]$) in anorgansko živo srebro ($\text{Hg}[II]$) se sproščata v okolje tudi v termoelektrarnah in ob sežiganju odpadkov, npr. v Šoštanju in Anhovem, in ju lahko vdihnemo ali zaužijemo s hrano ali vodo, ko se usedeta na tla. Elementarno živo srebro se namreč lahko dolgo zadržuje v atmosferi, se zato kasneje odloži in s tem onesnaži tudi zelo oddaljene pokrajine. Živo srebro je toksično za živčevje, srce in ožilje, povzroča pa tudi epigenetske spremembe in deluje kot hormonski motilec. Otroci nosečnic, ki so bile izpostavljene živemu srebru iz termoelektrarn na premog, imajo lahko nižji inteligenčni količnik in upočasnen nevrološki razvoj (41). Izpostavljenost živemu srebru je povezana tudi z arterijsko hipertenzijo, aterosklerozo, možgansko kapjo, miokardnim infarktom in motnjami srčnega ritma (42). Živo srebro je šibek posnemovalec estrogena ter pri živalih povzroči feminizacijo samcev in zmanjšuje plodnost samic (43).

V občini Kanal ob Soči so leta 2021 v vodovodni vodi odkrili veliko koncentracijo šestvalentnega **kroma**, ki je močan oksidant in potrjeno rakotvorna snov za ljudi (44). Mednarodna agencija za raziskave raka je krom (VI) uvrstila v 1. skupino rakotvornih snovi za ljudi. Krom (VI) pri ljudeh povzroča raka pljuč, nosu in sinusov (44). Krom (VI) škodljivo vpliva tudi na razmnoževanje, saj pri moških moti nastajanje semenčic. Onesnaženje s kromom je zaradi nekdanje usnjarske industrije prisotno tudi na Vrhniki. Krom so prav tako našli v gramoznicah pri reki Dravi.

V vzhodni Sloveniji, predvsem na Dravskem in Murskem polju, podzemne vode vsebujejo prepovedani pesticid **atrazin**, ki je hormonski motilec in povzroča moško neplodnost.

V podzemnih vodah na Dravskem polju in Murskem polju ter v Savinjski in Krški kotlini je zaradi prekomerne uporabe umetnih in naravnih gnojil ter komunalnih odplak preveč **nitratov**. Nitrati in njihovi presnovki so verjetno rakotvorne snovi in povzročajo rakave bolezni prebavil, predvsem raka želodca, debelega črevesa in rektuma, celo pod trenutnimi mejnimi vrednostmi (45).

V Beli krajini je voda že desetletja onesnažena z rakotvornimi **polikloriranimi bifenili (PCB)**,

prav tako je s PCB zelo onesnaženo slovensko morje, saj so potrdili, da PCB moti razmnoževanje delfinov. PCB pri otrocih moti razvoj možganov, pri odraslih pa povzroča bolezni ščitnice in neplodnost. PCB poveča tveganje srčno-žilnih in jetrnih bolezni ter sladkorne bolezni.

Zaradi svinčenih vodovodnih cevi marsikje v Sloveniji pitna voda vsebuje **svinec**.

ONESNAŽENA ZEMLJA

Objavljenih raziskav o kemikalijah v zemlji na zdravje prebivalcev je zelo malo. V raziskavi na Severnem Irskem so primerjali pojavnost rakavih bolezni in prisotnost toksičnih elementov v zemlji ter ugotovili sovpadanje med rakom želodca in nemelanomski rakom kože ter koncentracijo arzena v zemlji in koncentracijo radona (46).

Onesnaženost zemlje s **svincem** v Mežiški in Celjski dolini je posledica rudarjenja in industrije. Prebivalci Mežiške doline so izpostavljeni predvsem vdihovanju svinca, ki se nahaja v zemeljskem prahu. To najbolj ogroža otroke, saj je svinec nevrotoksičen in okvarja razvoj možganov. Zavedati se moramo, da varne izpostavljenosti svincu ni. Posledice izpostavljenosti nizkim ravnom svinca v okolju so nevrovedenjske motnje in motnje višjih miselnih dejavnosti, kot so razmišljanje, presojanje, predstavljanje, pomnjenje, zaznavanje, odločanje, pozornost in ustvarjanje, ter nižji inteligenčni količnik (47). Dolgotrajna izpostavljenost nizkim koncentracijam svinca, ki so lahko nižje od predpisanih mejnih koncentracij, povečuje tudi obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni, saj svinec pospešuje razvoj arterijske hipertenzije, ateroskleroze in nastajanje krvnih strdkov (48). Pri dolgotrajnejši izpostavljenosti nizki koncentraciji povzroča škodljive učinke na moško plodnost z vplivanjem na hormonski sistem, kar škodljivo vpliva na delovanje testisov in spermatogenezo (49).

Onesnaženost zemlje z **arzenom** so potrdili v Celjski kotlini in Zagorju ob Savi, veliko arzena pa so našli tudi v vodi v Moravški dolini. Arzen se nahaja še v onesnaženem zraku in je lahko vezan na delce PM. Arzen je rakotvoren element in povzroča raka mehurja, jeter, pljuč, prostate in kože. Mednarodna agencija za raziskave raka je arzen zato uvrstila v 1. skupino rakotvornih snovi za ljudi. Dolgotrajna izpostavljenost arzenu povečuje tudi tveganje drugih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, povišan krvni tlak in sladkorna bolezen.

S **kadmijem** je onesnažena zemlja v Celjski kotlini in na Vrhniki, najdemo pa ga tudi v mulju gramoznic v bližini reke Drave ter v vodi v Moravški dolini. Kadmij je Mednarodna agencija za raziskave raka 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.

Celjska kotlina je onesnažena še s **talijem**, ki je sicer prisoten tudi v izpuhkih cementarn in termoelektrarn. Nima znane fiziološke vloge in velja za eno najbolj strupenih težkih kovin. 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.

Obširna vinogradniška območja v Sloveniji so zaradi uporabe bakrenih protiglivičnih pripravkov onesnažena z **bakrom**.

Toksične kemikalije iz zemlje lahko preidejo v rastline in nato v živali, zato smo izpostavljeni nevarnim kemikalijam iz zemlje tudi preko uživanja hrane. V Sloveniji so to na primer potrdili pri vrtninah v Celjski kotlini in tudi v Zagorju ob Savi. Poleg tega toksične kemikalije

uporabljamo pri gojenju rastlin in živali (pesticidi, antibiotiki) ter na koncu pri pripravi živil oziroma hrane (konzervansi, sladila, stabilizatorji, barvila). Po podatkih Evropske agencije za hrano (EFSA) je leta 2019 v Sloveniji 40 % hrane vsebovalo merljive količine kemikalij oziroma ostankov pesticidov, približno 3 % so presegali mejno vrednost. Pri tem se moramo zavedati, da morebitne nizke koncentracije kemikalij v hrani niso povsem nenevarne, saj se kemikalije kopičijo v telesu, npr. maščobotopni pesticidi učinkujejo v majhnih količinah in sinergistično, kar pomeni, da se njihovi učinki lahko celo pomnožujejo, zato nas ne sme zavesti podatek, da je posameznih nevarnih kemikalij v hrani malo oziroma so pod trenutno določeno dovoljeno mejno vrednostjo.

V Sloveniji že obstajajo temne lise, kjer prebivalcem zaradi onesnaženega okolja odsvetujejo pridelovanje vrtnin, kot so korenje, rdeča pesa, endivija, čebula, krompir in radič (npr. v Celjski kotlini, ki je onesnažena s kadmijem in svincem) (50,51).

ZAKLJUČEK

Onesnaženo okolje je vzrok številnih bolezni in ljudem povzroča veliko trpljenja in nesreče, poleg tega pa povzroča velike stroške tudi celotni družbi in zmanjšuje kakovost življenja. Raziskave kažejo, da moramo mejne vrednosti za onesnaževala nujno znižati in da se moramo zavedati, da varnega praga onesnaženosti ni. Bitke z rakavimi boleznimi ne bomo nikoli dobili, če ne bomo iz okolja odstranili povzročiteljev. Onesnažen zrak bi morali uvrstiti tudi med dejavnike tveganja za srčno-žilne in možganske bolezni.

Zdravniki pri kliničnem delu pogosto ne prepoznamo povezave med bolnikovo boleznijo in njegovim življenjskim okoljem, ki je lahko vzrok bolezni ali njenega poslabšanja. Na žalost je znanje zdravnikov o vplivu okolja na zdravje pomanjkljivo, kar je posledica nezadostnega izobraževanja.

Čeprav pri zavzemanju za bolj čisto okolje štejejo vsi glasovi, zdravniški glas šteje več. Tega se moramo zdravniki zavedati in zato še toliko bolj sodelovati v prizadevanjih za čisto in zdravo okolje. To je še toliko bolj pomembno, saj obstajajo številni dokazi, da izboljšanje okolja podaljša življenje.

LITERATURA

1. Naidu R, Biswas B, Willett IR, Cribb J, Kumar Singh B, Paul Nathanail C, et al. Chemical pollution: A growing peril and potential catastrophic risk to humanity. *Environ Int* 2021;156:106616.
2. Kučec A, Erzen I, Farkas J, Zaletel Kragelj L. Impact of air pollution with PM₁₀ on primary health care consultations for respiratory diseases in children in Zasavje, Slovenia: a time-trend study. *Zdrav Var* 2014;53:55–68.
3. Kučec A, Farkas J, Erzen I, Zaletel-Kragelj J. A Prevalence Study on Outdoor Air Pollution and Respiratory Diseases in Children in Zasavje, Slovenia, as a Lever to Trigger Evidence-based Environmental Health Activities. *Arh Hig Rada Toksikol* 2013;64:9–22.
4. Erzen I, Vertacnik G, Podkrajsek D, Juricic M, Ursic A, Zadnik V, Zaletel-Kragelj L. Proučevanje vpliva okolja na pojav določenih bolezni in povečano stopnjo umrljivosti prebivalcev na območju občine Zagorje ob Savi. Zaključno poročilo. Celje: Regional Institute of Public Health Celje;2006.
5. Perčič S, Otorepec P, Bitenc K. Izpostavljenost prebivalcev in otrok onesnaženemu zraku zaradi delcev PM₁₀. ARSO. 2021. Dosegljivo 24.10.2021 na URL: <http://kazalci.arso.gov.si/sl/content/clone-izpostavljenost-prebivalcev-otrok-onesnazenemu-zraku-zaradi-delcev-pm10?tid=7>.
6. Rems Novak MM, Kučec A, Krek M, Šomen Joksić A, Zaletel-Kragelj L. Effects of ozone on consultations for asthma in children in Koper municipality: a time trend study. *Sanitarno inženirstvo* 2014;8:4–15.
7. Kučec A, Percic S, Erzen I, Zaletel-Kragelj L, Otorepec P, Cadum E, et al. Association between PM₁₀ and mortality at municipalities' level in Slovenia: ecological spatial study (LIFE MED HISS LIFE12 ENV/IT/000834). In: Old and new risks : challenges for environmental epidemiology. 28th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology, 1-4 September 2016, Rim.
8. Kranjec N, Galičič A, Erzen I, Kučec A. The impact of ultrafine particles on daily counts of deaths from respiratory diseases in the municipality of Ljubljana: a temporal variability study. *Sanitarno inženirstvo* 2016;10:35–47.
9. Lanzinger S, Schneider A, Breitner S, Stafoggia M, Erzen I, UFIREG study group. Ultrafine and Fine Particles and Hospital Admissions in Central Europe. Results from the UFIREG Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1233–41.
10. Zadnik V, Primc Žakelj M, Žagar T. Razširjenost rakavih bolezni v Sloveniji in Zasavju: zaključno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2008.
11. Vudrag M, Rihtar T, Vegnuti M. Mesothelioma Risk Associated with Asbestos Production in Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2010;61:45–52.
12. Geršak ŽM, Geršak K, Rejc T, Perharič L, Zaletel-Kragelj L, Kučec A. Mapping premature ovarian insufficiency and potential environmental factors: A tool for triggering in-depth research of the problem in Slovenia. *Geospat Health* 2020;15:109–16.

13. Khomenko S, Cirach M, Pereira-Barboza E, Mueller N, Barrera-Gómez J, Rojas-Rueda D, et al. Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment. *Lancet Planet Health* 2021;5:e121–34.
14. WHO Air Quality Guidelines. Dosegljivo 23. 10. 2021 na URL: https://www.c40knowledgehub.org/s/article/WHO-Air-Quality-Guidelines?language=en_US.
15. Bevan GH, Al-Kindi SG, Brook RD, Münzel T, Rajagopalan S. Ambient air pollution and atherosclerosis: insights into dose, time, and mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:628–37.
16. Newman JD, Bhatt DL, Rajagopalan S, Balmes JR, Brauer M, Breyse PN, et al. Cardiopulmonary impact of particulate air pollution in high-risk populations: JACC State of the Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2878–94.
17. Micheu MM, Birsan MV, Szép R, Keresztesi Á, Nita IA. From air pollution to cardiovascular diseases: the emerging role of epigenetics. *Mol Biol Rep* 2020;47:5559–67.
18. Zhu W, Cai J, Hu Y, Zhang H, Han X, Zheng H, Wu J. Long-term exposure to fine particulate matter relates with incident myocardial infarction (MI) risks and post-MI mortality: A meta-analysis. *Chemosphere* 2021;267:128903.
19. Wolf K, Hoffmann B, Andersen ZJ, Atkinson RW, Bauwelinck M, Bellander T, et al. Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health* 2021;5:e620–32.
20. Shahrbaf MA, Akbarzadeh MA, Tabary M, Khareshi I. Air pollution and cardiac arrhythmias: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100649.
21. Hart JE, Hohensee C, Laden F, Holland I, Whitsel EA, Wellenius GA, et al. Long-term exposures to air pollution and the risk of atrial fibrillation in the women's health initiative cohort. *Environ Health Perspect* 2021;129:97007.
22. Qin P, Luo X, Zeng Y, Zhang Y, Li Y, Wu Y, et al. Long-term association of ambient air pollution and hypertension in adults and in children: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2021;796:148620.
23. Yan M, Xu J, Li C, Guo P, Yang X, Tang NJ. Associations between ambient air pollutants and blood pressure among children and adolescents: A systemic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2021;785:147279.
24. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Dorans KS, Gold DR, Schwartz J, et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:656–64.
25. Liu S, Jørgensen JT, Ljungman P, Pershagen G, Bellander T, Leander K, et al. Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of chronic obstructive pulmonary disease: The ELAPSE project. *Environ Int* 2021;146:106267.
26. Park J, Kim HJ, Lee CH, Lee CH, Lee HW. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021;194:110703.
27. Hogeia SP, Tudorache E, Fildan AP, Fira-Mladinescu O, Marc M, Oancea C. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Respir J* 2020;14:183–97.
28. Pfeiffer PE, Mudway IS, Grigg J. Air Pollution and Asthma: Mechanisms of Harm and Considerations for Clinical Interventions. *Chest* 2021;159:1346–55.
29. Bettiol A, Gelain E, Milanesio E, Asta F, Rusconi F. The first 1000 days of life: traffic-related air pollution and development of wheezing and asthma in childhood. A systematic review of birth cohort studies. *Environ Health* 2021;20:46.
30. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, Kowal K. Impact of Air pollution on asthma outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:6212.

31. Zou QY, Shen Y, Ke X, Hong SL, Kang HY. Exposure to air pollution and risk of prevalence of childhood allergic rhinitis: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;112:82–90.
32. Savouré M, Lequy É, Bousquet J, Chen J, de Hoogh K, Goldberg M, et al. Long-term exposures to PM_{2.5}, black carbon and NO₂ and prevalence of current rhinitis in French adults: The Constances Cohort. *Environ Int* 2021;157:106839.
33. Pourvakhshoori N, Khankeh HR, Stueck M, Farrokhi M. The association between air pollution and cancers: controversial evidence of a systematic review. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020;27:38491–500.
34. Ciabattini M, Rizzello E, Lucaroni F, Palombi L, Boffetta P. Systematic review and meta-analysis of recent high-quality studies on exposure to particulate matter and risk of lung cancer. *Environ Res* 2021;196:110440.
35. Fu P, Guo X, Cheung FMH, Yung KKL. The association between PM_{2.5} exposure and neurological disorders: a systematic review and metaanalysis. *Sci Total Environ* 2019;655:1240–8.
36. Shi L, Wu X, Danesh Yazdi M, Braun D, Abu Awad Y, Wei Y, et al. Long-term effects of PM_{2.5} on neurological disorders in the American Medicare population: a longitudinal cohort study. *Lancet Planet Health* 2020;4:e557–65.
37. Tait PW, Brew J, Che A, Costanzo A, Danyluk A, Davis M, et al. The health impacts of waste incineration: a systematic review. *Aust NZ J Public Health* 2020;44:40–8.
38. Wei T, Jiao R, Nakyeeyune R, Zang Z, Shao Y, Shen Y, et al. Exposure to outdoor air pollution at different periods and the risk of leukemia: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28:35376–91.
39. Filippini T, Hatch EE, Rothman KJ, Heck JE, Park AS, Crippa A, et al. Association between outdoor air pollution and childhood leukemia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2019;127:46002.
40. Rana I, Dahlberg S, Steinmaus C, Zhang L. Benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of human studies. *Lancet Planet Health* 2021;5:e633–43.
41. 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.
42. Genchi G, Sinicropi MS, Carocci A, Lauria G, Catalano A. Mercury exposure and heart diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:74.
43. 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.
44. 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.
45. Schullehner J, Hansen B, Thygesen M, Pedersen CB, Sigsgaard T. Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cancer* 2018;143:73–9.
46. McKinley JM, Ofterdinger U, Youngc M, Barsby A, Gavinet A. Investigating local relationships between trace elements in soils and cancer data. *Spatial Statistics* 2013;5:25–41.
47. 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.
48. 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:e177–84.
49. Vigeh M, Smith DR, Hsu P-C. How does lead induce male infertility? *Ir J Reprod Med* 2011;9:1–8.
50. Eržen I, Bošnjak K, Uršič S. Kadmij in svinec v živilih rastlinskega izvora, pridelanih na območju Teharij in Medloga (MO Celje) - kazalca onesnaženosti okolja. *Zdravstveno varstvo* 2005;2:85–92.
51. Bešter PK, Lobnik F, Eržen I, Kastelec D, Zupan M. Prediction of cadmium concentration in selected home-produced vegetables. *Ecotoxicol Environ Saf* 2013;96:182–90.



**STAROSTNIK V
INTERNI MEDICINI**

3 /

OBRAVNAVA STAROSTNIKA V INTERNISTIČNI MEDICINI

MANAGEMENT OF THE ELDERLY PATIENTS IN INTERNAL MEDICINE

MIŠO ŠABOVIĆ

IZVLEČEK

Delež starostnikov med internističnimi bolniki je čedalje večji. Obravnava starostnika bi se morala razlikovati od obravnave mlajših bolnikov, kar pa se v praksi zaenkrat žal še ne izvaja v zadostni meri. To pogosto vodi v večjo stopnjo zapletov med bolnišničnim zdravljenjem, slabši izid zdravljenja in poslabšanje izhodiščnega stanja starostnika. Obravnava starostnikov v internističnih ambulantah, na internističnih oddelkih in na internističnih urgencah bi morala biti usmerjena tudi v prepoznavo funkcionalnega in kognitivnega upada, oceno tveganja za zaplete ter razvoj oz. poslabšanje geriatričnih sindromov. To bi lahko dosegli z uporabo kratkih, enostavnih vprašalnikov in testov, ki so preverjeni v klinični praksi. Naslednji korak bi bil poudarek na standardiziranih in izvedljivih ukrepih, s katerimi zmanjšamo pogostost zapletov in poslabšanj med zdravljenjem. Ob odpustu bi morali geriatrično stanje starostnika ustrezno zapisati, kar bi bilo v pomoč pri nadaljnji obravnavi starostnika. Omenjene ukrepe bi bilo smiselno uvesti racionalno, da ne bi predstavljali večjega bremena za zdravstveno osebje, hkrati pa bi z njimi izboljšali izid zdravljenja starostnikov.

Ključne besede: starostnik, interna medicina, obravnava, zapleti, preventivni pristop.

ABSTRACT

The proportion of the elderly patients in internal practice is increasing. Their treatment should be different compared to younger patients. The treatment commonly results in a higher rate of complications during hospitalization, poorer treatment outcome, and worsening of the elderly's baseline condition, therefore new approaches are needed. Management of the elderly should also be aimed at identifying functional and cognitive decline, risk assessment for complications and for development or exacerbation of geriatric syndromes. This could be achieved by using short, simple questionnaires and tests that are validated in clinical practice. The next step would be the standardized and feasible measures that reduce complications during hospitalizations. Finally, at the time of discharge, the geriatric condition of the elderly patient should be properly described, which would help in the further management and treatment of the elderly person. It would be reasonable to introduce these measures rationally, so as not to place a greater burden on medical staff, and at the same time, the selected measures would improve the treatment outcomes of the elderly.

Keywords: elderly, internal medicine, treatment, complications, preventive approach.

UVOD – POTREBNO JE UKREPANJE

S staranjem prebivalstva se povečuje delež starostnikov med internističnimi bolniki. To velja tako za bolnike v internističnih ambulantah kot za bolnike na internističnih oddelkih in internističnih urgencah. Delež starostnikov se bo v prihodnosti še povečeval. Obravnava in zdravljenje starostnikov se razlikujeta od obravnave in zdravljenja mlajših oseb. Pri starostnikih se pogosto srečujemo s funkcionalnim in kognitivnim upadom, številnimi kroničnimi boleznimi in geriatričnimi sindromi. Cilj zdravljenja starostnika je predvsem zagotavljanje kakovosti življenja, ohranjanje funkcionalno-kognitivnega stanja, samostojnosti in pokretnosti ter v manjši meri podaljšanje življenja. Bolnišnično zdravljenje in akutna bolezen sta dejavnika tveganja za poslabšanje stanja starostnika, funkcionalni in kognitivni upad, namestitvev v ustanovi, poslabšanje samostojnosti in pokretnosti ter za padce, delirij in inkontinenco. Zato so potrebni sistemski ukrepi za izboljšanje obravnave in zdravljenja starostnikov, ki jih do sedaj na internističnih oddelkih in v ambulantah še nismo sistemsko uvedli. Prvi korak je prepoznava starostnikov z velikim tveganjem za zaplete. V ta namen so smiselni in koristni hitri presejalni vprašalniki, ki so preizkušeni v klinični praksi in jih lahko izpolnimo že v sprejemnih ambulantah ali na urgentnih oddelkih. Drugi korak je skrajšan geriatrični pregled, ki bi ga opravili ob sprejemu na bolnišnični oddelek in bi razkril področja, na katerih je potrebno ukrepanje. Tretji korak so ukrepi v bolnišnici, s katerimi zmanjšamo tveganje geriatričnih zapletov, kot so zgodnja mobilizacija, fizioterapija, prijazno okolje, sodelovanje svojcev, preprečevanje in ustrezna obravnava delirija, ugotavljanje morebitnih neustreznih zdravil itd. Optimalno bi bilo, da bi bili ukrepi standardizirani in tako postopno postali del rutinske obravnave. Četrty ukrep je ocena stanja starostnika ob odpustu in poročanje v standardizirani obliki. Idealno bi bilo, da bi bil na oddelku za svetovanje na voljo tudi konziliarni specialist geriater. Ob obravnavi starostnika v internistični ambulanti bi idealno imeli na voljo podatke standardiziranega geriatričnega pregleda, ki bi ga po možnosti in seveda v skladu s splošnim dogovorom znotraj zdravstvenega sistema, opravil specialist družinske medicine, saj starostnika najbolje pozna. Omenjeni ukrepi še niso sestavni del kliničnega dela s starostniki v sklopu interne medicine (pa tudi ne v drugih panogah), čeprav so nedvomno že nujno potrebni. Torej, potrebno je čim prejšnje ukrepanje.

POSEBNOSTI OBRAVNAVE STAROSTNIKA Z INTERNISTIČNIMI BOLEZNIMI

Drugačni cilji zdravljenja

Med starostniki in mlajšimi obstajajo pomembne razlike v obravnavi bolezni. Najpomembnejše se obravnava pri mlajših in starejših razlikuje v cilju zdravljenja. Ti so pri starostnikih drugačni – pri zdravljenju se trudimo izboljšati kakovost življenja in zagotoviti čim boljše funkcionalnost, samostojnost in pokretnost. Podaljšanje življenja neupoštevajoč kakovost življenja tu ni v ospredju. V ospredju zdravljenja je konkreten starostnik z vsemi medicinskimi, funkcionalnimi, psihološkimi in socialnimi značilnostmi, ki starostnika individualno opredeljujejo, medtem ko je pri mlajših bolnikih v ospredju zdravljenja bolezen.

Slabša učinkovitost zdravljenja

S staranjem pride v vseh organskih sistemih do sprememb, ki pomembno vplivajo na pojav, napredovanje in izid bolezni. Učinkovitost zdravljenja kroničnih in akutnih bolezni pri starostnikih je pogosto slabša kot pri mlajših, zapleti zdravljenja pa so bolj pogosti. Za neuspeh

zdravljenja ne velja samo neobvladovanje osnovne bolezni, temveč tudi poslabšanje celotnega stanja starostnika, od funkcionalnega do kognitivnega stanja in pojav ali poslabšanje geriatričnih sindromov. Na učinkovitost zdravljenja poleg bolezni pomembno vplivajo tudi funkcionalne, kognitivne in socialne značilnosti. To specifično dejstvo je osnova ustrezne obravnave starostnika. Osnovni koncepti obravnave starostnika torej upoštevajo, da so bolezni ter funkcionalne, kognitivne in socialne značilnosti kompleksno prepletene in jih moramo zato nujno v čim večji meri obravnavati enotno in skupaj. To velja v vseh obdobjih starostniške obravnave, od začetnih težav do napredovale slike staranja ter v vseh okoljih, od ambulantne obravnave do bolnišničnega zdravljenja.

Majhno število »z dokazi podprtih« priporočil za zdravljenje

Zdravljenje večine internističnih bolezni temelji na dokazih kliničnih raziskavah oz. »z dokazi podprte medicine« ter na mednarodnih in domačih priporočilih za obravnavo in zdravljenje bolezni. Starostniki zelo pogosto v velike klinične raziskave, ki so osnova za priporočila in smernice, niso vključeni, zlasti ne starostniki s številnimi boleznimi ali funkcionalnim in/ali kognitivnim upadom. Zato se pri zdravljenju starostnikov zdravniki pogosto odločajo na osnovi individualne presoje. Priporočil za mlajše bolnike ni mogoče enostavno prenesti na starostnike. Običajno je individualna presoja starostnika subjektivna in ne temelji na objektivni oceni stanja starostnika in vseh njegovih značilnostih. Število raziskav, ki obravnavajo starostnike, se vztrajno povečuje, zato bo v prihodnosti dostopnih več navodil za obravnavo bolezni pri starostnikih, ki so podprta tudi z dokazi. Idealen pristop k zdravljenju starostnika je individualna obravnava, ki upošteva heterogenost starostnikov, njihovo funkcionalno, kognitivno in socialno stanje, njihove želje ter temelji na medicini, podprti z dokazi.

Neznačilna klinična slika

Klinična slika bolezni se pri starostnikih lahko izrazito razlikuje od klinične slike enake bolezni pri mlajših bolnikih. Medtem ko imajo mlajši bolniki praviloma jasno opredeljene simptome in znake, pa imajo starostniki pogosto neznačilno in/ali zabrisano klinično sliko, ki ni neposredno povezana s primarno prizadetim organskim sistemom. V klinični sliki so pogosto v ospredju neznačilne težave, kot so upad funkcionalnih in kognitivnih sposobnosti ter razvoj ali poslabšanje geriatričnih sindromov, medtem ko so specifični znaki bolezni lahko zabrisani ali jih sploh ni. Tako se pogosto tipični simptomi in znaki bolezni ne pokažejo takoj, ampak se najprej pokažejo znaki v okviru geriatričnih sindromov in to tistih, ki so pri starostniku najmanj odporni na stres, povzročen z akutno boleznijo. Najpogostejši šibki členi, kjer se pojavijo znaki, so možgani (delirij), kostno-mišični sistem (padci) in sečila (inkontinenca). Vsak nov pojav ali akutno poslabšanje geriatričnih sindromov pri starostniku mora vzbuditi sum na akutno bolezen.

Prisotnost številnih kroničnih bolezni

Običajno imajo starostniki več kroničnih bolezni hkrati. Pogosto je ob internističnem zdravljenju v ospredju pozornosti bolezen, ki je bila vzrok bolnišničnega zdravljenja ali pregleda, medtem ko ostalim boleznim posvečamo manj pozornosti. Pri starostnikih se stanje kroničnih bolezni hitreje spreminja in bistveno bolj vpliva na primarno bolezen, zato moramo več pozornosti posvetiti spremljajočim boleznim in opredeliti, ali so se poslabšale, ali je zdravljenje ustrezno itd. Pri obravnavi akutno bolnega starostnika z več kroničnimi boleznimi moramo upoštevati, da so različni simptomi in znaki lahko posledica več bolezni in običajno nimajo skupnega imenovalca. Hkratna obravnava več kroničnih bolezni, občasno tudi nove

akutne bolezni ali akutnega poslabšanja kronične bolezni, zahteva celovit pogled na bolezen in zdravstveno stanje starostnika ter oceno koristi in tveganj za konkretnega starostnika v okviru njegovih medicinskih, funkcionalnih, kognitivnih in socialnih značilnosti. Najpogostejše bolezni pri starostniku so arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, sladkorna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, depresija, osteoporoza, osteoartroza, hiperholesterolemija, kronična atrijska fibrilacija, karotidna ateroskleroza, periferna arterijska bolezen, anevrizma abdominalne aorte ipd. Najpogostejši vzrok bolnišničnega zdravljenja je srčno popuščanje, najpogostejši razlog umrljivosti pa koronarna bolezen. Priporočamo, da pri obravnavi starostnika sestavimo seznam vseh kroničnih bolezni in zgodovino akutnih poslabšanj ter seznam redno preverjamo. Tako kot pri celotni obravnavi starostnika je tudi tu potrebna sistematičnost.

Polifarmacija

Za starostnike je značilno, da jemljejo številna zdravila. Po eni strani so zdravila potrebna zaradi številnih bolezni, po drugi strani pa so pri starostnikih med številnimi zdravili, ki jih jemljejo, možne negativne interakcije. Neredko se izkaže, da imajo starostniki predpisana zdravila, ki jim ne koristijo. Za starostnike je značilno neredno jemanje ali opustitev jemanja zdravil, kar je v primeru opustitve nedvomno koristnih zdravil vzrok večje obolevnosti in umrljivosti. Posebna težava so zdravila, ki lahko neugodno vplivajo na specifične starostnikove težave, kot so funkcionalno in kognitivno stanje ter geriatrični sindromi. Izkazalo se je, da je pri polifarmaciji najbolj učinkovit pristop uporaba specializiranih podatkovnih baz, s katerimi lahko hitro prepoznamo zdravila in kombinacije zdravil, ki morda negativno vplivajo na starostnika, in jih nadomestimo z drugimi. Po drugi strani pa je potrebno ugotoviti, katera zdravila mora starostnik redno jemati, saj imajo zanj pomembno korist.

Prisotnost funkcionalnega in kognitivnega upada

V primeru funkcionalnega ali kognitivnega upada je potrebna posebna pozornost, da med bolnišničnim zdravljenjem ne bi prišlo do poslabšanja. Tudi v okviru ambulantne obravnave bi bilo potrebno ob obdobjih pregledih oceniti funkcionalno in kognitivno stanje. Ta namreč vplivata na uspešnost zdravljenja in tudi na način zdravljenja, hkrati pa lahko (ne)ustrezno zdravljenje vpliva na poslabšanje ali vzdrževanje funkcionalnega in kognitivnega stanja. Da bi lahko ocenili vpliv zdravljenja na funkcionalno in kognitivno stanje, moramo imeti na voljo njuno objektivno oceno. Ta temelji na podatkih enostavnega, standardiziranega vprašalnika in kliničnemu pregledu, ki ne zahteva veliko časa, a dovolj zanesljivo opredeli funkcionalno in kognitivno stanje.

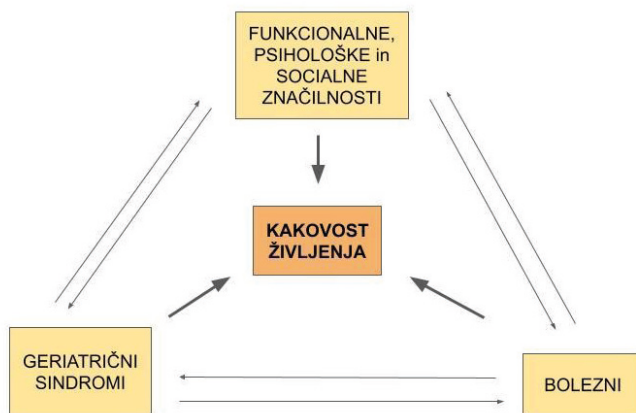
Prisotnost geriatričnih sindromov

Prisotnost geriatričnih sindromov se s starostjo povečuje in pomembno vpliva na potek in izid zdravljenja. Geriatrični sindromi vključujejo zdravstvene težave, ki ne sodijo v opredeljene bolezenske kategorije. Medtem ko se klasični medicinski sindromi kažejo s skupki značilnih simptomov in znakov, ki jih običajno povzroča posamezna dobro opredeljena motnja, pa so za geriatrične sindrome značilni številni vzročni dejavniki in mehanizmi, a enotna klinična slika. Razvijejo se, ko zaradi številnih razlogov okrnjeni kompenzacijski mehanizmi ne morejo več nadzorovati določene funkcije. Za geriatrične sindrome so značilni kronični potek s poslabšanji, izguba neodvisnosti posameznika in povečano tveganje za neugodni izid. Obravnava geriatričnih sindromov ni enostavna in zahteva večplastno obravnavo. Pri starostnikih se praviloma hkrati manifestira več geriatričnih sindromov, ki se med seboj

prepletajo. Med geriatrične sindrome uvrščamo krhkost, padce, delirij, inkontinenco, preležanine, sarkopenijo, depresijo, nestabilno hojo, omotičnost, nespečnost, kronično bolečino, hujšanje itd. Ključni geriatrični sindromi so krhkost, padci, delirij, inkontinenca in preležanine. Med bolnišničnim zdravljenjem se najpogosteje pojavijo delirij, padci in inkontinenca. Zato je nujno, da že takoj ob sprejemu v bolnišnico opredelimo tveganje za razvoj geriatričnih sindromov ali njihovo poslabšanje ter takoj pričnemo z izvajanjem standardiziranih ukrepov za njihovo preprečevanje. V optimalnih razmerah bi morali pri bolnikih s povečanim tveganjem, ugotovljenim s standardiziranim, kratkim pregledom, izvesti ukrepe za preprečevanje zapletov. Te so npr. zgodnja mobilizacija in fizioterapija, uporaba pomagala pri hoji, prijazno okolje, izogibanje zdravilom, ki lahko vplivajo na zaplete (zlasti delirija), prisotnost pripomočkov, ki jih bolnik uporablja doma (slušni aparat, očala, zobna proteza, itd.).

Specifična povezanost med kroničnimi boleznimi, geriatričnimi sindromi in funkcionalno-kognitivnim stanjem

Med kroničnimi boleznimi, geriatričnimi sindromi in funkcionalno-kognitivnim stanjem pri starostnikih obstaja kompleksno, a slabo stabilno ravnovesje (Slika 1). Motnja v enem dejavniku namreč povzroči motnje v drugih dveh dejavnikih, ki se nato dodatno med seboj pospešujejo in vodijo v neugoden izid. Zato moramo, če je le možno, aktivno poiskati možnosti za izboljšavo oziroma okrepitev v vseh treh dejavnikih še v stabilni fazi in s tem preprečiti neugoden izid ob akutnem poslabšanju. Raziskave kažejo, da je pogosto mogoče vse tri dejavnike in šibko ravnovesje celo okrepiti.



Slika 1. Specifična povezanost med kroničnimi boleznimi, geriatričnimi sindromi in funkcionalno-kognitivnim stanjem.

Pogostejši zapleti med zdravljenjem

Starostniki imajo med bolnišničnim zdravljenjem veliko več zapletov kot mlajši bolniki. Akutna bolezen in bolnišnično zdravljenje sta za starostnika akuten stres, za katerega pogosto nima ustreznih kompenzatornih mehanizmov. Stanje še poslabšajo tuje, za starostnika pogosto neprijazno okolje, ležanje in zmanjšana pomičnost, odvisnost od pomoči drugih, odsotnost najbližjih, moteno spanje, neustrezna prehrana itd. Med bolnišničnim zdravljenjem pogosto pride do delirija, padcev, inkontinence, bolnišničnih okužb, preležanin ter funkcionalnega in kognitivnega upada. Bolj pogosti so neželeni učinki zdravljenja in tudi

interakcije med zdravili. Poslabšanja kognitivnega stanja pogosto ne prepoznamo, kot tudi ne depresije in anksioznosti. Podatki kažejo, da skoraj tretjina starostnikov po bolnišničnem zdravljenju več ne zmore opravljati vsaj ene izmed osnovnih dnevnih dejavnosti. Pri približno petini starostnikov pa je zaradi izgube neodvisnosti pri vsakodnevnih dejavnostih, do kataere pride med bolnišničnim zdravljenjem, potrebna namestitev v ustanovi za dolgotrajno oskrbo. Prepoznavanje starostnikov z velikim tveganjem za zaplete bi moralo biti nujni del obravnave starostnika ob sprejemu v bolnišnico. Pomemben je tudi čas po odpustu iz bolnišnice, saj se tudi takrat lahko poslabša splošno stanje starostnika. Bolnišnično zdravljenje ne sme biti predolgo in tudi ne prekratko, saj je cilj hiter odpust, a le, ko so zanj zagotovljeni pogoji. V domačem okolju morajo biti zagotovljeni pogoji za podporo, ohranjanje in krepitev samostojnosti in pokretnosti ter nadaljnja obravnava pri specialistu družinske medicine. V resničnem življenju pogoji, v katere se vrne starostnik, žal neredko niso optimalni.

CELOVIT GERIATRIČNI PREGLED – ALI GA JE JE MOGOČE OPRAVITI V ČASOVNO OMEJENI KLINIČNI PRAKSI?

Celovita geriatrična ocena (CGO) je natančen diagnostični postopek, s katerim ugotavljamo medicinsko, funkcionalno, psihološko in socialno stanje starostnika. Je osnovna metoda geriatrične medicine, ki zahteva tako čas kot tudi ustrezno izobraženega zdravnika s poznavanjem geriatrične medicine. Za oceno vseh področij oz. domen, ki vplivajo na stanje starostnika, torej bolezni, funkcionalnega stanja, kognitivnega stanja in socialne vpetosti, sta potrebna natančen in sistematičen pristop ter pregled. S sistematičnim pregledom zberemo in preučimo podatke vseh interesnih področij, da bi ugotovili, ali obstajajo področja, ki jih je mogoče izboljšati, in okvare, ki jih je mogoče odpraviti, kompenzirati ali zmanjšati. Izsledki raziskav kažejo, da s sistematičnim pristopom pogosto prepoznamo področja, na katerih so izboljšanja možna in izvedljiva (1). Celovit pregled omogoča tudi vpogled v napoved izida in omogoča tudi oceno tveganja za zaplete ob posegih ali zdravljenjih, pri katerih je tveganje za zaplete veliko. V praksi celovite geriatrične obravnave ne izvajamo dosledno, predvsem zaradi pomanjkanja strokovnjakov in tudi pomanjkanja časa. Zato iščemo nove možnosti, predvsem skrajšane oblike celovitega geriatričnega pregleda, ki ne zahtevajo obsežnega dodatnega znanja in časa, ki bi jih lahko izvajali vsi zdravstveni delavci in tolmačili vsi zdravniki. Tako bi bil pregled dostopen velikemu številu starostnikov, rezultati takšnega testiranja pa bi imeli bistveno večjo vlogo pri zdravljenju in izidu zdravljenja.

KAKO IZBOLJŠATI OBRAVNAVO STAROSTNIKA NA INTERNISTIČNIH ODDELKIH – DRUGAČEN PRISTOP?

Obravnava starostnikov nedvomno zahteva sistematičen in standardiziran pristop, da bi prepoznali starostnike z velikim tveganjem za zaplete, ki bi jim z namenom zmanjšanja tveganja zapletov morali zagotoviti ustrezne standardizirane pogoje v bolnišnici. Pristop, ki ne bi smel biti zamuden, prezahteven in tudi ne stroškovno obremenjujoč, bi moral postopno postati sestavni del obravnave starostnika. Pristop oz. njegovi deli bi morali biti preizkušeni in potrjeno učinkoviti ter v skladu s podatki iz literature. Pomembno bi se morali zmanjšati zapleti med bolnišničnim zdravljenjem in po njem, prav tako pa bi se morali pomembno izboljšati tudi izidi zdravljenja predvsem v funkcionalno-kognitivnem sklopu. Po drugi strani bi standardiziran pristop omogočil redno preverjanje in izboljšave. Tudi v sklopu ambulantnega zdravljenja bi bilo smiselno uvesti standardiziran, enostaven, hiter in poveden postopek

za oceno stanja starostnika, ki bi pomembno vplival na zdravljenje. V ambulantnem delu je potrebno tesno sodelovanje s specialistom družinske medicine. Verjetno bi bilo bolj smiselno, da bi omenjeni pregled opravili pri specialistu družinske medicine, ki starostnika, njegovo stanje, socialno vpetost in okolico najboljše pozna. Podatki o geriatričnem stanju starostnika bi bili tako vedno dostopni lečečim zdravnikom in bi se redno dopolnjevali. Razumljivo, da bi ta pristop zahteval spremembe dela in nove obveznosti. A bi bile koristi, če bi bil smiselno zasnovan, nedvomno mnogo večje od vložka. Zasnova takšnega pristopa pa bi zahtevala sodelovanje številnih deležnikov.

KLJUČNI POUDARKI NOVEGA PRISTOPA

Prepoznavanje starostnikov z velikim tveganjem zapletov med bolnišničnim zdravljenjem

Ob sprejemu v bolnišnico oz. na internistične oddelke je smiselno opraviti kratko oceno tveganja za pojav zapletov med bolnišničnim zdravljenjem, vključno z večjo umrljivostjo, daljšo ležalno dobo, poslabšanjem funkcionalnega in kognitivnega stanja ter večjo verjetnostjo za namestitvev v ustanovi za dolgotrajno oskrbo. V literaturi opisujejo različne preizkušene vprašalnike, ki zahtevajo le nekaj minut dela, npr. APOP screener (*angl.* Acutely Presenting Older Patient screener) (2), ISAR (*angl.* Identification of Seniors at Risk) (3), TRST (*angl.* Triage Screening Tool) (4) in številni drugi. Vprašalnik APOP screener obsega devet področij oz. vprašanj in ga lahko v nekaj minutah izpolni medicinska sestra ali zdravnik (starost, spol, ali gre za urgentni sprejem, ali potrebuje starostnik redno pomoč pri dnevnih aktivnostih, ali potrebuje pomoč pri osebni negi in kopanju, ali se je v zadnjih šestih mesecih zdravil v bolnišnici, ali ima diagnosticirano demenco, ali pravilno odgovori na vprašanje, katero leto je, in ali lahko našteje mesece v letu v obratnem vrstnem redu. Test s precejšnjo zanesljivostjo prepozna starostnike z velikim tveganjem za zaplete (2). Vprašalnik ISAR obsega šest vprašanj, na katere je možen pritrdilen ali odklonilen odgovor ter se nanašajo na funkcionalno stanje in pomoč pri vsakodnevni opravi, spominske motnje, polifarmacijo, bolnišnično zdravljenje v zadnjih šestih mesecih ter motnje vida (3). Raziskave kažejo, da je z omenjenimi vprašalniki mogoče ob minimalni porabi časa prepoznati starostnike z velikim tveganjem, ki predstavljajo približno 50–60 % starostnikov, starejših od 70 let (5). Kateri vprašalnik je najbolj uporaben, je stvar razmisleka, pregleda podatkov iz literature in dobrih praks.

Natančna opredelitev stanja starostnika s tveganjem za zaplete

Naslednji smiselni korak je poenostavljen celovit geriatrični pregled starostnikov z velikim tveganjem. Vprašanje, kakšen točno naj bo optimalen pregled, je zaenkrat neodgovorjeno, vsekakor pa bi moral nasloviti vse glavne domene geriatrične ocene (medicinsko, funkcionalno, psihološko in socialno stanje) in dodatno tveganje za razvoj najpogostejših geriatričnih sindromov, ki se pojavijo med bolnišničnim zdravljenjem (tj. padci, delirij in inkontinenca). Smiselni, dovolj racionalen in kratek pregled bi tako npr. vseboval: i) oceno osnovnih in instrumentalnih funkcionalnih dnevnih aktivnosti, ii) oceno prehranjenosti, iii) oceno krhkosti, iv) oceno pokretnosti, v) kognitivno oceno in vi) oceno depresivnosti. Za vsa omenjena področja bi uporabili enostavne presejalne teste, ki zahtevajo manjšo porabo časa in osnovno predznanje ter bi ga izvedli zdravstveni delavci na bolnišničnem oddelku. Seveda bi bilo možno pregled tudi skrajšati npr. na oceno funkcionalne aktivnosti, pokretnosti in kognitivno oceno. Namen je torej standardiziran pregled, ki bi za najmanj porabljenega časa ponudil največ klinično uporabnih podatkov. Za oceno tveganja navedenih geriatričnih sindromov bi verjetno zadoščal odgovor na vprašanje, ali ste kdaj padli in ali kdaj niste mogli nadzirati odvajanja

urina in blata. V primeru nejasnosti pri oceni starostnika ali potrebe po bolj natančnih podatkih bi celovit geriatrični pregled opravil zdravnik geriater, ki bi bil v idealnih razmerah vedno dostopen v bolnišnici. Postopek bi moral biti natančno dogovorjen, testi standardizirani in tako primerljivi med različnimi ustanovami, hkrati pa uporabni tudi pri spremljanju bolnika v daljšem obdobju. Verjetno bi bilo smiselno enak pregled obdobjno opraviti pri starostnikih v ambulantni specialista družinske medicine ali v ustanovah za dolgotrajno oskrbo. Tudi v tem delu so potrebni natančen razmislek, pregled podatkov iz literature in morebitni prenos dobrih kliničnih praks od drugod.

Ukrepi na bolnišničnem oddelku za zmanjšanje tveganja zapletov pri starostnikih

Pri starostnikih z velikim tveganjem so ukrepi za zmanjšanje tveganja zapletov nujni, pri drugih starostnikih pa zaželeni. Osnovni ukrepi so vezani na mobilizacijo in bolnišnično okolje ter vključujejo zgodnjo mobilizacijo in fizioterapijo, čim manjšo uporabo urinskih in ven-skih katetrov, prijazno okolje (dnevna svetloba, čim manj hrupa, čim manj posegov v času počitka), sodelovanje svojcev, ustrezno prehrano in pomoč pri hranjenju. Vedno moramo preveriti, ali ima starostnik slušni aparat, očala in zobno protezo, ki jih sicer uporablja doma. Za optimalno izvajanje teh ukrepov je smiselni standardiziran točkovni protokol, ki bi zajel vsa omenjena področja.

Naslednji pomemben ukrep je povezan z zdravlili, ki jih jemlje starostnik. Ugotoviti moramo, ali so med njimi tudi zdravila z neželenimi učinki. V ta namen so smiselne preizkušene podatkovne baze, s katerimi prepoznamo zdravila ali kombinacije zdravil, ki bi lahko negativno vplivale na starostnika. Tudi v teh primerih lahko oceno hitro dobimo s pomočjo računalniških programov. Naslednji ukrep je standardiziran protokol za preprečevanje in obravnavanje delirija, ki bi moral biti na vseh oddelkih enak. Podatki raziskav kažejo, da lahko delirij pogosto preprečimo, da večinoma njegovo preprečevanje in obravnavo nista ustrezna ter da pojav delirija med bolnišničnim zdravljenjem pogosto vodi v poslabšanje kognitivnega stanja ob odpustu in druge zaplete (6,7).

Obstajajo različni modeli za zmanjšanje tveganja med bolnišničnim zdravljenjem, a zahtevajo dodatno znanje in stroške. Takšen je npr. program HELP (*angl.* Hospital Elder Life Program) (8). Vprašanje, kako racionalno in hkrati učinkovito izboljšati obravnavo starostnikov med bolnišničnim zdravljenjem, ostaja odprto, a že zahteva ukrepanje. Verjetno sta smiselna postopno uvajanje ukrepov in nato ocena njihovih učinkovitosti, izvedljivosti in stroškovne upravičenosti.

Postopki ob odpustu starostnika iz bolnišnice

Ker sta poslabšanje funkcionalnega in kognitivnega stanja ter pojav ali poslabšanje geriatričnih sindromov pri starostnikih relativno pogosta, bi bilo ob odpustu specialista družinske medicine ali zdravnika v drugi ustanovi v odpustnici v standardizirani obliki potrebno vedno obvestiti tudi o funkcionalno-kognitivnem stanju in geriatričnih sindromih.

ZAKLJUČEK

Število starostnikov, potrebnih internistične obravnave, hitro narašča. Zdravljenje starostnikov se v primerjavi z mlajšimi pomembno razlikuje. Specifičnost internističnega zdravljenja starostnikov je bilo dolga leta zanemarjeno, sedaj pa to populacijo vključuje vedno več velikih raziskav. V ospredju obravnave starostnikov je ohranjanje kakovosti življenja, preprečevanje zapletov in poslabšanj stanja. Za doseglo ustrezne obravnave starostnikov so potrebni sistemski ukrepi, ki jih bo postopno in racionalno potrebno uvesti v klinično prakso.

LITERATURA

1. Ellis G, Marshall T, Ritchie C. Comprehensive geriatric assessment in the emergency department. *Clin Interv Aging* 2014;9:2033–43.
2. Blomaard LC, Lucke JA, de Gelder J, Anten S, Alisma J, Schuit SCE, et al. The APOP screener and clinical outcomes in older hospitalised internal medicine patients. *Neth J Med* 2020;78:25–33.
3. El-Hayeck R, Baddoura R, Fadel P, Wehbé A, Zoghby A, Berthel M. Geriatric profile according to the Identification of Seniors At Risk (ISAR) tool in the emergency department in a teaching hospital. *J Med Liban* 2015;63:191–7.
4. Duc S, Fernandez C, Moheb B, Dang VM, Bloch F, Floccia M, et al. Triage risk screening tool (TRST) in screening elderly patients requiring the intervention of a mobile geriatric team: results of a pilot study. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2015;13:55–62.
5. Singler K, Heppner HJ, Skutetzky A, Sieber C, Christ M, Thiem U. Predictive validity of the identification of seniors at risk screening tool in a German emergency department setting. *Gerontology* 2014;60:413–9.
6. Holroyd-Leduc JM, Khandwala F, Sink KM. How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *CMAJ* 2010;182:465–70.
7. Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2016;103:e21–8.
8. Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *Am J Geriatr Psych* 2018;26:1015–33.

STAROSTNIK IN KRHKOST

ELDERLY AND FRAILITY

GREGOR VENINŠEK

IZVLEČEK

Koncept krhkosti se je v strokovni literaturi pojavil konec 60. let prejšnjega stoletja kot počasi nastajajoče stanje, katerega posledica je disproportionalno velika prizadetost posameznika v primerjavi s stopnjo intenzivnosti sprožilnega dejavnika. V 80. letih so koncept operativno opredelili kot prisotnost za starost specifičnih stanj, pred dvema desetletjema pa so krhkost kvantificirali z orodji, ki sta jih opredelila model fenotipske krhkosti in model akumulacije deficitov. Za opredeljevanje in merjenje krhkosti sicer ni zlatega standarda, na voljo pa so številna orodja. V literaturi najpogosteje navajajo prav omenjeni orodji. Krhkost je povezana z različnimi slabimi izidi pri posameznikih, ki živijo v skupnosti, se zdravijo z različno stopnjo intenzivnosti v različnih bolnišničnih okoljih ter so v dolgotrajni oskrbi. Z ustreznimi ukrepi lahko posameznika ohranimo čvrstega ali zmanjšamo stopnjo krhkosti. V tem kontekstu je ključnega pomena prepoznavanje ogroženosti za razvoj krhkosti in predkrhkosti povsod, kjer posameznik vstopa v stik z zdravstvenim sistemom.

Ključne besede: sindrom krhkosti, izid obravnave, prognoza.

ABSTRACT

The concept of frailty first appeared in the literature in the late 1960s as a slowly emerging condition, resulting in a disproportionately large impact on the individual's health outcome compared to the level of intensity of the trigger. In the 1980s, the concept was operationally defined as the presence of age-specific conditions, and two decades ago, frailty became quantified with tools defined by the phenotypic frailty model and the deficit accumulation model. There is no gold standard for defining and measuring frailty and aforementioned tools are most often used in the literature. Frailty is associated with different adverse outcomes in individuals living in the community, treated with varying degrees of intensity in different hospital settings and in those in long-term care. As appropriate measures can keep the individual robust or reduce the level of frailty, identifying those at risk for development of frailty, pre-frail and frail in all places where an individual comes into contact with the health care system is mandatory.

Keywords: frailty syndrome, treatment outcome, prognosis.

UVOD

Leta 2017 smo v Sloveniji že beležili negativen naravni prirast prebivalstva. Glede na demografske projekcije se bo v število prebivalcev v Sloveniji v naslednjih desetletjih zmanjšalo predvsem na račun smrtnosti starejših ljudi, saj se bo število novorojenih še nekaj časa povečevalo, zelo verjeten pa je tudi selitveni prirast. Tudi pričakovana življenjska doba se podaljšuje, zato se bo povečeval delež starejših od 65 let (za 1,4-krat do leta 2050), še bolj izrazito pa se bo povečal delež starejših od 80 let, ki se bo skoraj podvojil (1).

Starost je socialno-kulturna kategorija, njena opredelitev pa se nenehno spreminja. V zgodovini je bilo za obdobja stabilnosti in napredka značilno, da je družba cenila stare ljudi (2). Staranje je proces, ko se v telesu kopičijo biokemijske, strukturne in fiziološke spremembe, ki zmanjšujejo sposobnost reprodukcije in ohranjanja homeostaze ter tako povečujejo tveganje bolezni, zmanjšanja telesnih in umskih zmogljivosti ter pojava nezmožnosti in smrt. Ljudje največjo zmogljivost dosežemo v četrtem desetletju življenja, nato pa naše funkcije na ravni tkiv ali organskih sistemov pričnejo pešati s hitrostjo približno 1 % na leto (3). Kar zadeva preživetje, je človeško telo napravljeno z več kot 100-odstotno redundanco (npr. sposobnost življenja s samo eno ledvico ali samo enim pljučnim krilom), kar ne velja za sposobnost odzivanja na zunanje ali notranje stresorje. Pri obravnavi posameznika v 9. desetletju življenja moramo tako upoštevati, da so njegove največje zmogljivosti že ob odsotnosti bolezni lahko zmanjšane za polovico ali več. Takšen posameznik je krhek. Če je staranje proces spreminjanja telesne sestave in funkcij, pa je krhkost stanje povečanega tveganja neželenih zdravstvenih izidov tudi ob odsotnosti bolezni.

V Sloveniji glede na starostne skupine v absolutnem številu bolnišnično obravnavamo največ otrok do četrtega leta starosti, specifična stopnja hospitalizacije pa je pri starejših od 80 let višja kot pri otrocih (4). V ambulantni obravnavi prednjačijo starejši od 65 let. Obravnava bolnikov seveda povzroča stroške, ki se tudi zaradi napredka in z njim povezanih stroškov zdravstvenih tehnologij hitro povečujejo. Vendar za visoke stroške niso pomembne le bolezni, temveč tudi krhkost. Podatki za Nemčijo in Francijo kažejo, da je obravnava krhkega starostnika pomembno dražja od obravnave čvrstega bolnika, in sicer neodvisno od pridruženih bolezni ali starosti (5, 6).

DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA KRHKOSTI

Termin krhkost se je v medicinski literaturi pojavil v 80. letih prejšnjega stoletja. Z njim so opisovali starejše ljudi, ki imajo številne hkratne oz. pridružene bolezni, so življenjsko odvisni od medicinske podpore, potrebujejo dolgotrajno bolnišnično oskrbo, imajo enega od geriatričnih sindromov (npr. padci, inkontinenca, preležanine), potrebujejo pomoč pri izvajanju življenjskih dejavnosti ali imajo kombinacijo naštetih stanj (7).

Najširši strokovni konsenz je glede definicije fizične krhkosti, ki je "medicinski sindrom s številnimi vzroki in pridruženimi dejavniki, za katerega je značilno zmanjšanje moči, vzdržljivosti in fizioloških funkcij, kar poveča posameznikovo ranljivost za razvoj odvisnosti in/ali smrti" (8). Skupina združenj, ki je sprejela omenjeni konsenz, opozarja, da so posamezniki, ki so nezmožni in odvisni v osnovnih dnevnih dejavnostih, zelo pogosto krhki, a je krhke in predkrhke treba iskati predvsem med tistimi, ki še niso razvili nezmožnosti oziroma odvisnosti v osnovnih dnevnih dejavnostih in je ta stanja zato še mogoče preprečiti. Širša opredelitev krhkosti, ki vključuje tudi multimorbidnost in prizadetost osrednjega živčnega sistema v

smislu kognitivnih ali razpoloženjskih motenj, krhkost opredeljuje kot stanje, pri katerem je zaradi primanjkljajev v številnih sistemih zmanjšana sposobnost ustreznega odzivanja celo na manjši stres (9).

Razširjenost (prevalenca) krhkosti je odvisna od dejstva, ali pri njeni opredelitvi uporabljamo model fizične krhkosti ali model akumulacije deficitov, in se praviloma s starostjo povečuje (10). Model fizične krhkosti je bolj občutljiv pri mlajših in kaže pomembno manjšo starostno rast razširjenosti krhkosti kot model akumulacije deficitov. V drugem do četrtem desetletju življenja je krhek vsak 20. posameznik, v devetem desetletju že vsak drugi posameznik, medtem ko so v desetem desetletju čvrsti posamezniki bolj kot ne izjema.

MODELI KRHKOSTI

Fenotipski model krhkosti

Fenotipski model krhkosti je razvila Linda Fried s sodelavci v okviru raziskave srčno-žilnega zdravja, ki je potekala v ZDA konec 80. in v začetku 90. let prejšnjega stoletja (11). Vključenih je bilo 5317 preiskovancev v starosti 65–101 let. Kot parametre modela so izbrali dotlej prepoznane označevalce krhkosti, kot so izguba telesne mase (ekvivalent zmanjšanja puste telesne mase oziroma sarkopenije), oslabeledost (moč stiska roke), slaba telesna zmogljivost oziroma izčrpanost (lastna ocena na podlagi dveh vprašanj lestvice Centra za epidemiološko raziskovanje depresije), upočasnitev hoje (hitrost hoje na razdalji 4,57 metra) in nizka poraba energije (prostočasna dejavnost). Merila za ocenjevanje krhkosti so predstavljena v Tabeli 1.

Tabela 1. Merila za ocenjevanje krhkosti.

Nehotena izguba telesne mase	> 4,5 kg v letu pred prvo obravnavo ali vsaj 5 % v zadnjem letu			
Izčrpanost	večino dni v tednu je bila za posameznika vsaka aktivnost napor ali večino dni v tednu se posameznik ni mogel k ničemur pripraviti			
Telesna dejavnost	poraba energije za prostočasne dejavnosti na teden: moški < 383 kcal ženske < 270 kcal			
Hitrost hoje (na 4.57m)	moški < 174 cm in ženske < 160 cm: 7 sekund ali več moški > 173 cm in ženske > 159 cm: 6 sekund ali več			
Moč stiska roke	moški		ženske	
	ITM ≤ 24	≤ 29 kg	ITM ≤ 23	≤ 17 kg
	ITM 24,1–26	≤ 30 kg	ITM 23,1–26	≤ 17,3 kg
	ITM 26,1–28	≤ 30 kg	ITM 26,1–29	≤ 18 kg
	ITM > 28	≤ 32 kg	ITM > 29	≤ 21 kg

Posameznik je krhek, če izpolni tri merila ali več, predkrhek ob izpolnjevanju enega merila ali dveh meril in čvrst, če ne izpolni nobenega merila. V sedmih letih je bila smrtnost krhkih posameznikov 43 % (HR 1,6), verjetnost vsaj ene hospitalizacije 96 % (HR 1,27), verjetnost vsaj enega padca 41 % (HR 1,23), izguba samostojnosti pri izvajanju vsaj ene dnevne dejavnosti 63 % (HR 1,79) in poslabšanje sposobnosti gibanja 71 % (HR 1,36).

Dobra stran uporabe fenotipskega modela krhkosti je relativna enostavnost izvedbe, pomanjkljivost pa dejstvo, da posameznike diskretno razvršča v tri skupine in zato ne zaznava bolj diskretnih sprememb, povezanih z intervencijami ali staranjem. Te pomanjkljivosti bolje obravnava model akumulacije deficitov oziroma kazalnik krhkosti.

Model akumulacije deficitov

Model akumulacije deficitov ali kazalnik krhkosti izhaja iz Kanadske raziskave o zdravju in staranju (*angl.* The Canadian Study of Health and Aging), ki je potekala med letoma 1991 in 2001 in v katero je bilo vključenih 10.263 oseb, starejših od 65 let (9). V kazalnik krhkosti je bilo vključenih več deset spremenljivk, ki izhajajo iz celovite geriatrične ocene ter vključujejo prisotnost in intenzivnost bolezni, sposobnost izvajanja dnevnih dejavnosti ter elemente telesnega in nevrološkega pregleda. Vsak element je bil vključen z vrednostima 1 ali 0 oziroma podrobneje razčlenjen (0,33; 0,5; 0,67; 1,0) za oceno intenzivnosti problema. Kazalnik krhkosti se izraža z vrednostjo 0–1 (več je slabše), pri čemer je vrednost 0,7 največja stopnja akumulacije deficitov, ki je še združljiva z življenjem. Glede na vrednost kazalnika lahko posameznika opredelimo kot čvrstega ($< 0,14$), predkrhkega (0,15 in 0,24) in krhkega ($\geq 0,25$) (12).

Kazalnik krhkosti lahko generira vsako okolje sebi primerno z vključitvijo vsaj 30 primanjkljajev, ki so odvisni od starosti, povezani z neželenim izidom, niso doseženi prehitro ali prisotni pri velikem deležu populacije (13, 14).

Kazalnik krhkosti napove smrt, nezmožnost in kognitivni upad bolje od kronološke starosti, ker zajema podatke v celoviti oceni zdravstvenega stanja posameznika in omogoča vrednotenje na celem spektru, od čvrstosti do krhkosti. Je orodje, ki najbolj občutljivo zazna spremembe zdravstvenega stanja in nima t. i. učinka dna ali stropa (15).

KRHKOST IN IZIDI ZDRAVSTVENE OSKRBE STAROSTNIKA

Krhkost in neugodni zdravstveni izidi pri odraslih in starostnikih

V metaanalizo, v kateri so proučevali odnos med krhkostjo in neugodnimi zdravstvenimi izidi, je bilo vključenih 29 raziskav in skoraj 170 tisoč opazovancev. V večini raziskav so za prepoznavo krhkosti uporabili fenotipski model. V primerjavi s čvrstimi posamezniki so bili krhki dvakrat bolj ogroženi za smrt, 1,3-krat bolj ogroženi za padec, 2-krat bolj ogroženi za zlom kolka, 1,4-krat bolj ogroženi za sprejem v bolnišnico, 3-krat bolj ogroženi za razvoj odvisnosti in temeljnih življenjskih dejavnostih in 1,5-krat bolj ogroženi za razvoj demence (16).

Krhkost in stroški zdravstvene oskrbe starih ljudi

V metaanalizo, v kateri so proučevali odnos med krhkostjo in stroški zdravstvene oskrbe, je bilo vključenih 7 kohortnih raziskav, od tega štiri prospektivne, in skoraj 4 milijone opazovancev (17). Zdravstvena obravnava čvrstih posameznikov je bistveno cenejša od zdravstvene obravnave predkrhkkih ali krhkkih. Razlika v stroških obravnave med predkrhkimi in krhkimi je večja od razlike v stroških obravnave med predkrhkimi in čvrstimi. Stroški zdravstvene obravnave s prisotnostjo vsake komponente fenotipske krhkosti značilno naraščajo (17).

Krhkost in institucionalna dolgotrajna oskrba

V združenih podatkih 11 raziskav, v katere je bilo vključenih skupaj 33.851 preiskovancev, so ugotavljali, da se kazalnik krhkosti povečuje linearno s staranjem s hitrostjo 3 % na leto. Še bolj zanimiv je podatek, da je bila vrednost kazalnika krhkosti neodvisno od starosti v vseh raziskavah približno 0,4 in da je bila povezana z institucionalno dolgotrajno oskrbo (18).

Zaradi stalne letne rasti in prazne vrednosti, ki je povezana z institucionalizacijo, lahko kazalnik krhkosti ob rednem periodičnem spremljanju uporabimo za pravočasno načrtovanje dolgotrajne oskrbe.

Krhkost in tveganje zapletov pri kirurškem zdravljenju malignomov glave in vratu

V sistematičnem pregledu in metaanalizi štirih raziskav, v katere je bilo vključenih 9947 bolnikov z malignomom v področju glave in vratu, so bili krhki bolniki skoraj 5-krat bolj ogroženi za razvoj resnih zapletov, ki potrebujejo obravnavo v intenzivni enoti, in 8-krat bolj ogroženi za smrt v 30 dneh po posegu (19).

Krhkost in kirurški posegi na srcu

V sistematični pregled in metaanalizo je bilo vključenih 19 raziskav s skupaj 66.448 bolniki. Krhki bolniki so bili v primerjavi s čvrstimi bolniki 2,35-krat bolj ogroženi za smrt v času operacije in 3,3-krat bolj ogroženi v štiriletnem obdobju po operaciji (20). Tveganje za daljšo hospitalizacijo je bilo dvakrat večje, tveganje, da bolnika ni mogoče odpustiti v domače okolje, pa skoraj trikrat večje (20).

Krhkost in pooperativni delirij

V metaanalizo, v kateri so proučevali povezavo med krhkostjo in pooperativnim delirijem v odvisnosti od krhkosti pri starejših bolnikih, je bilo vključenih 9 raziskav (21). V večini so za prepoznavanje krhkosti uporabili fenotipski model krhkosti, za prepoznavanje delirija pa metodo opredelitve zmedenosti (*angl.* confusion assessment method). Razširjenost delirija v raziskavah je bila 7–56 % (21). Krhki posamezniki so bili dvakrat bolj ogroženi za razvoj delirija od nekrhkih (21).

Krhkost in akutna kirurška obravnava

Da bi ugotovili odnos med krhkostjo in izidom akutne kirurške obravnave, je bilo v sistematični pregled vključenih 7 kohortnih raziskav s skupaj več kot 130.000 preiskovanci (22). Krhki bolniki so bili trikrat bolj ogroženi za smrt v 30 dneh od začetka obravnave, skoraj 6-krat bolj pogosto odpuščeni v dolgotrajno oskrbo in dvakrat pogostejše obravnavani v enoti intenzivne terapije. Ležalna doba je bila kot izid navedena v petih raziskavah. Le v eni od raziskav pri krhkih niso beležili pomembno daljše ležalne dobe, a je bila v tej raziskavi ležalna doba vseh obravnavanih razmeroma dolga, saj je v povprečju pri krhkih in čvrstih trajala več kot dva tedna (22).

Krhkost kot napovednik neugodnih zdravstvenih izidov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo

V sistematičnem pregledu in metaanalizi 18 kohortnih raziskav s skupaj skoraj 23.000 bolniki s kronično ledvično boleznijo je bila razširjenost (prevalenca) predkrhkosti 44 %, razširjenost krhkosti pa 42 % (23). V devetnajstih raziskavah je bilo opazovano obdobje daljše od enega leta. Krhkost je bila najpogostejše opredeljena po fenotipskem modelu. Predkrhkost in krhkost sta bili povezani z 1,7-krat oziroma 1,5-krat večjo smrtnostjo zaradi katerega koli razloga in 1,2-krat oziroma 1,5-krat večjim tveganjem za hospitalizacijo zaradi katerega koli razloga (23).

Krhkost kot napovednik smrtnosti in ponovnih sprejemov starih bolnikov z akutnim koronarnim sindromom

V sistematični pregled in metaanalizo je bilo vključenih 15 raziskav in več kot 10.000 bolnikov (24). Združena razširjenost čvrstosti, predkrhkosti in krhkosti je bila 34 %, 33 % in 32 %. Predkrhkost je povečala tveganje za smrt zaradi katerega koli razloga ali tveganje za ponovni sprejem v bolnišnico za približno polovico, krhkost pa za približno 2,5-krat. Krhkost, ocenjena

s klinično lestvico krhkosti, je bila povezana z največjim tveganjem za smrt. Smrtnost krhkih poameznikov je bila izrazito, skoraj 5-krat večja v prvih devetih mesecih od dogodka (24).

Krhkost in klinični izidi pri srčnem popuščanju

V sistematični pregled in metaanalizo je bilo vključenih 20 raziskav in več kot 15.000 bolnikov (25). V večini raziskav je opazovalno obdobje trajalo vsaj leto dni. Krhkost je bila najpogosteje ugotovljena s fenotipskim modelom. Razširjenost (prevalenca) krhkosti v obravnavani populaciji je bila 44 %. V primerjavi s čvrstimi posamezniki so bili krhki približno 1,5-krat bolj pogosto ogroženi za smrt ali ponovni sprejem v bolnišnico (25).

Krhkost kot napovednik neugodnih zdravstvenih izidov pri hospitaliziranih starih ljudeh

V sistematični pregled in metaanalizo je bilo vključenih 19 kohortnih raziskav in skoraj 10.000 bolnikov (26). Krhkost je bila najpogosteje ugotovljena po modelu akumulacije deficitov (kazalnik krhkosti). Ležalna doba čvrstih, predkrhkih oziroma krhkih bolnikov je znašala 8,5 dneva, 10,5 dneva in 13,5 dneva. Krhki bolniki so bili več kot osemkrat bolj ogroženi za smrt v bolnišnici in 1,3-krat bolj ogroženi za odpust v slabšem funkcionalnem stanju (26).

Krhkost in izidi obravnave v enotah intenzivne terapije

V sistematični pregled in metaanalizo je bilo vključenih 10 prospektivnih opazovalnih raziskav in več kot 3.000 bolnikov (27). Večino raziskav so opravili v mešanih intenzivnih enotah (kirurško-internističnih). Za postavitev diagnoze krhkost so najpogosteje uporabili klinično lestvico krhkosti. Med 3030 vključenimi bolniki je bilo ob sprejemu v enoto intenzivne terapije krhkih 30 % (27).

Prisotnost krhkosti skoraj podvoji tveganje za smrt v bolnišnici in za smrt več kot šest mesecev po začetku obravnave, hkrati pa za skoraj polovico zmanjša verjetnost odpusta domov (27). Klinična lestvica krhkosti napove izide bolje od kazalnika krhkosti ali fenotipa krhkosti. V raziskavah, vključenih v analizo, sicer niso ugotovili pomembno daljšega trajanja mehanskega predihavanja ali obravnave v intenzivni enoti (27).

Krhkost kot napovednik smrtnosti v institucionalni dolgotrajni oskrbi

V sistematični pregled in metaanalizo 14 prospektivnih kohortnih raziskav je bilo vključenih več kot 9.000 opazovancev (28). Za ugotavljanje krhkosti so uporabili pet orodij. Pri največjem številu opazovancev so uporabili model akumulacije deficitov (kazalnik krhkosti) in orodje FRAIL-NH, ki je bilo sicer razvito specifično za ustanove za dolgotrajno oskrbo. Prisotnost krhkosti je podvojila tveganje za smrt v enem letu (28).

Krhkost in izidi obravnave bolnikov s covid-19

V pregled in metaanalizo 52 raziskav je bilo vključenih skupaj 118.373 bolnikov s covid-19 (29). Za oceno krhkosti so v 42 raziskavah uporabili klinično lestvico krhkosti, ki posameznike glede na čvrstost razdeli v devet kategorij. Kot krhki so opredeljeni posamezniki z oceno 5 ali več.

Pri krhkih bolnikih s covid-19 je bilo tveganje za smrt, upoštevajoč pridružene bolezni, spol, stopnjo prizadetosti zaradi covid-19, laboratorijske parametre in družbenoekonomski status, 1,54-krat večje kot pri čvrstih bolnikih (29). Pomembno večje je bilo tudi tveganje za nezmožnost odpusta domov (1,4-krat) in delirij (trikrat). Krhki bolniki so bili 1,7-krat bolj verjetno hospitalizirani več kot 10 dni (29).

INTERVENCIJE ZA PREPREČEVANJE IN ZMANJŠEVANJE KRHKOSTI

Stanje krhkosti ni nepopravljivo (30). V metaanalizi 16 raziskav, v katere je bilo vključenih več kot 40.000 preiskovancev iz skupnosti, ki so jih v povprečju spremljali približno štiri leta, so ugotovili, da se je stanje krhkosti da se je stanje krhkosti izboljšalo pri 14 % udeležencev, pri 57 % je ostalo nespremenjeno, pri 29 % pa se je poslabšalo. Pri slabi polovici krhkih posameznikov se je krhkost zmanjšala v območje predkrhkosti, pri skoraj četrtini predkrhkih pa se je stanje izboljšalo do te mere, da so ponovno postali čvrsti.

V sistematičnem pregledu literature za obdobje 2002–2017 je navedenih več ukrepov za zmanjševanje krhkosti (10). Možen je ugoden učinek poprave pomanjkanja vitamina D na mišično moč in krhkost. Z večkomponentno telesno vadbo v trajanju vsaj 30 minut vsaj 3-krat na teden lahko učinkovito zmanjšamo razširjenost (prevalenco) krhkosti pri sedeči populaciji starejših ljudi, zlasti v kombinaciji z modifikacijo domačega okolja, prehransko intervencijo in kognitivno vadbo.

Krhkost učinkovito preprečujemo s celovito geriatrično oceno in obravnavo na primarni ravni (31). V prospektivni, randomizirani in kontrolirani raziskavi na Švedskem, v kateri so bolnike sledili do dve leti, so ugotovili, da je bilo v skupini, vključeni v celovito geriatrično oceno, bistveno manj smrti in napredovanja krhkosti.

V kontekstu multimorbidnosti in z njo povezane polifarmakoterapije se kot ena od možnosti za zmanjševanje krhkosti kaže tudi nadzorovano odpredpisovanje zdravil (32).

ZAKLJUČEK

V vsakdanji praksi vse bolj ugotavljamo, da so bolniki starejši in bolj bolni, hkrati pa zaznavamo dodatno tveganje, ki je posledica krhkosti. Samega fenomena kot takega še ne prepoznavamo in zato tudi ne naslavljamo. Poleg bolezni, ki jih je v starosti praviloma več hkrati, bo vedno bolj pomembno upoštevati krhkost kot prognostični dejavnik, ki bo opredeljeval vrsto, vsebino, mesto in intenzivnost obravnave. Krhkost bo morala postati pomemben dejavnik načrtovanja in izvajanja zdravstvene oskrbe v prihodnosti, kar hkrati pomeni, da bomo morali razviti ustrezne zmogljivosti, ki bodo namenjene prepoznavanju in obravnavanju krhkih starih ljudi. Predvsem pa bo presejanje na krhkost treba vpeljati vpeljati v rutinsko obravnavo na vseh ravneh zdravstvene obravnave z namenom, da prepoznamo tiste posameznike, ki jih ogroža krhkost oz. so predkrhki ali krhki. Z dokazi je podprto, da obstajajo učinkovite intervencije za zmanjševanje krhkosti, med katere poleg telesne vadbe, prehranske intervencije in kognitivne vadbe umeščamo tudi celovito geriatrično oceno (vključno z vodenjem farmakoterapije), ki je temeljna medicinska tehnologija na področju geriatrične medicine.

LITERATURA

1. Projekcije prebivalstva EUROPOP2019 za Slovenijo. Dosegljivo 01.10.2021 na URL: <https://www.stat.si/stat-web/News/Index/8917>.
2. Luh A. Das „Goldene Zeitalter der Alten“? Alter in historischer Perspektive. *Z Gerontol Geriatrie* 2003;36:303–16.
3. Bortz WM 2nd. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M283–8.
4. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Zdravstveni statistični letopis 2019. Dosegljivo 01.10.2021 na URL: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2019>.
5. Bock J-O, König H-H, Brenner H, Haefeli WE, Quinzler R, Matschinger H, et al. Associations of frailty with health care costs--results of the ESTHER cohort study. *BMC Health Serv Res* 2016;16:128.
6. Sirven N, Rapp T. The cost of frailty in France. *Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ Prev Care* 2017;18:243–53.
7. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ* 1994;150:489–95.
8. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392–7.
9. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489–95.
10. Veninšek G, Gabrovec B. Management of Frailty at Individual Level - Clinical Management: Systematic Literature Review. *Zdr Varst* 2018;57:106–15.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–56.

12. Lee H, Lee E, Jang IY. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *J Korean Med Sci* 2020;35:e16.
13. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008;8:24.
14. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011;27:17–26.
15. The Frailty Index. Dalhous. Univ. Dosegljivo 03.10.2021 na URL:: <https://www.dal.ca/sites/gmr/our-tools/the-frailty-index.html>.
16. Chu W, Chang S-F, Ho H-Y. Adverse Health Effects of Frailty: Systematic Review and Meta-Analysis of Middle-Aged and Older Adults With Implications for Evidence-Based Practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2021;18:282–9.
17. Chi J, Chen F, Zhang J, Niu X, Tao H, Ruan H, et al. Impacts of frailty on health care costs among community-dwelling older adults: A meta-analysis of cohort studies. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;94:104344.
18. Mitnitski A, Song X, Skoog I, Broe GA, Cox JL, Grunfeld E, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2184–9.
19. Mendes M-L, Mahl C, Carvalho A-C, Santos V-S, Tanajura D-M, Martins-Filho P-R. Frailty and risk of complications in head and neck oncologic surgery. Systematic review and dose-response meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal* 2021;26:e582–9.
20. Lee JA, Yanagawa B, An KR, Arora RC, Verma S, Friedrich JO, et al. Frailty and pre-frailty in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of 66,448 patients. *J Cardiothorac Surg* 2021;16:184.
21. Gracie TJ, Caufield-Noll C, Wang N-Y, Sieber FE. The Association of Preoperative Frailty and Postoperative Delirium: A Meta-analysis. *Anesth Analg* 2021;133:314–23.
22. Ward MAR, Alenazi A, Delisle M, Logsetty S. The impact of frailty on acute care general surgery patients: A systematic review. *J. Trauma Acute Care Surg* 2019;86:148–54.
23. Mei F, Gao Q, Chen F, Zhao L, Shang Y, Hu K, et al. Frailty as a Predictor of Negative Health Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:535–43.
24. Xu W, Cai Y, Liu H, Fan L, Wu C. Frailty as a predictor of all-cause mortality and readmission in older patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2020;132:301–9.
25. Zhang Y, Yuan M, Gong M, Tse G, Li G, Liu T. Frailty and Clinical Outcomes in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:1003–8.
26. Cunha AIL, Veronese N, de Melo Borges S, Ricci NA. Frailty as a predictor of adverse outcomes in hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2019;56:100960.
27. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017;43:1105–22.
28. Zhang X, Dou Q, Zhang W, Wang C, Xie X, Yang Y, et al. Frailty as a Predictor of All-Cause Mortality Among Older Nursing Home Residents: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:657–63.
29. Dumitrascu F, Branje KE, Hladkovicz ES, Lalu M, McIsaac DI. Association of frailty with outcomes in individuals with COVID-19: A living review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2021;69:2419–29.
30. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2019;50:81–8.
31. Mazya AL, Garvin P, Ekdahl AW. Outpatient comprehensive geriatric assessment: effects on frailty and mortality in old people with multimorbidity and high health care utilization. *Aging Clin Exp Res* 2019;31:519–25.
32. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, Lim S, Fraser SDS, Roberts HC. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr* 2021;21:258.

PADCI IN ZLOMI

FALLS AND FRACTURES

BOŠTJAN SALOBIR

IZVLEČEK

Padci so pomemben zdravstveni problem. Povzročajo strah pred padci, manjše in večje poškodbe s poškodbami glave, krvavitve in zlome, hospitalizacije, invalidnost ter izgubo samostojnosti in smrt. Poškodbe so vzrok obolevnosti, smrtnosti, omejene mobilnosti, omejene telesne aktivnosti, socialne osamitve in večjih zdravstvenih stroškov. Zlomi kolka so povezani z visoko obolevnostjo in do 33-odstotno smrtnostjo v prvem letu po zlomu. Najpomembnejši dejavniki tveganja padcev je podatek o prejšnji padcih, tvegana zdravila, kognitivne motnje, depresija, nevromotorični dejavniki tveganja z motnjami hoje in ravnotežja, kapjo in zmanjšano mišično močjo, nevropatija, kostne bolečine, artritis, problemi z vidom in sluhom, srčno-žilni dejavniki tveganja s sinkopo, podhranjenost, alkohol in neustrezna ureditev domačega okolja. Zlome lahko preprečujemo. Starostnike moramo enkrat na leto povprašati o številu padcev, njihovih posledicah ter težavah s hojo in ravnotežjem. Pri nizkem tveganju padcev opravimo testiranje hoje in ravnotežja, pri visokem tveganju pa multifaktorsko oceno tveganja padcev. Vključimo multifaktorske intervencije, kot so vaje za moč in ravnotežje, optimizacija zdravil, ureditev ortostatske hipotenzije, ureditev doma, pregled pri podologu in prilagoditev obutve ter poučitev bolnika. Oceniti moramo tveganje zlomov z indeksom FRAX in pričeti z zdravljenjem osteoporoze.

Ključne besede: padec, preventiva, zlom, osteoporoza.

ABSTRACT

Falls are a major health problem for older adults causing fatal and nonfatal injuries, hip fracture, limb fractures, head trauma, hospitalisation, invalidity, death. Fall related injuries cause morbidity, mortality, restrictions in mobility and physical fitness, social isolation, fear of falling, increase health care costs. Hip fracture is associated with high morbidity and up to 33% mortality in the first year after fracture. The most important risk factors for falls are history of previous falls, medication, cognitive impairment, depression, neuromotor risk factors with gait and balance disorders, stroke, decreased muscle strength, neuropathy, musculoskeletal risk factors with chronic pain, arthritis, problems with vision, hearing, cardiovascular risk factors, nutritional deficiencies, alcohol, environmental obstacles. Falls can be prevented. Older people should be asked yearly about number of falls and their consequences and about problems with walking or balance. Low-risk fallers should be tested for gait and balance. High risk fallers should receive multifactorial assessment for

fall risk factors, provided by multi-disciplinary team. Most used interventions are strength and balance training, home environment modification, footwear and foot care, vision optimisation, medication optimisation, management of postural hypotension, education. Fracture risk should be assessed with FRAX, osteoporosis treatment initiated.

Keywords: fall, prevention, fracture, osteoporosis

UVOD

Padec je nepričakovan dogodek, ko oseba nenamerno pristane na tleh ali na nižji ravni. Padci so pogosti pri otrocih, nato pa se pogostost ponovno povečevati po 60. letu starosti.

Prebivalstvo se stara, zato se bo število padcev in poškodb pri starostnikih neobhodno povečalo. V Sloveniji je trenutno delež starejših od 64 let 19 % in bo leta 2050 znašal že 31 % prebivalcev. Povečal se bo tudi delež starejših od 80 let (1).

Mobilnost je bistvena lastnost živali in nujna za preživetje v naravi. Motnja mobilnosti pri mlajšem človeku običajno pomeni resno okvaro enega od organskih sistemov. Pri starostniku se s staranjem hkrati slabša delovanje več organskih sistemov, hkrati pa imajo starostniki tudi manjšo rezervo za odgovor pri okvarah. K padcu zato pogosto prispevajo manjše okvare več sistemov, sprožilni dejavnik pa je lahko bolj šibek in manj očiten. Padci so pri starostnikih precej pogosti ter imajo podobne, medsebojno prepletene vzroke in dejavnike tveganja s pogosto resnimi in dolgotrajnimi posledicami. Zaradi omenjenih značilnosti padce uvrščamo med geriatrične sindrome (2).

Neposredne posledice padcev so strah pred padci, manjše in večje poškodbe, poškodbe glave, krvavitve in zlomi, hospitalizacije, invalidnost, izguba samostojnosti ter smrt .

POGOSTOST

Padci so pomemben zdravstveni problem. Ocenjujejo, da vsako leto padce utrpí 28–35 % oseb, starejših od 65 let, in 42 % starejših od 75 let. Še več jih pade v domovih starejših občanov, v povprečju 43 %. V raziskavah ta delež ocenjujejo na 16–75 %, odvisno od oseb, ki so nastanjene v posameznem domu. Polovica jih pade več kot enkrat.

Večina padcev se zgodi doma, pogosteje pri ženskah (64 %) kot pri moških (44 %) (3). Bolj kot je oseba aktivna, večja je verjetnost, da ne bo padla doma.

Poškodbe so med glavnimi vzroki obolevnosti in umrljivosti starejših odraslih. Za Slovenijo je več podatkov na voljo v poročilu NIJZ za leta 2015–2017 (1). Vsako leto je zaradi poškodb v nezgodah v službi nujne medicinske pomoči obravnavanih 32.530 starejših od 64 let, 10.513 se zdravi v bolnišnici, umre pa jih 618. Vzrok 76,6 % poškodb starejših je padec in le manjši del posledica drugih nezgod. Delež padcev kot vzrok hospitalizacije zaradi poškodbe je pri starejših še večji, tj. 87,3 %. Samo 4,8 % poškodb se zgodi v prometnih nesrečah ali zaradi delovanja drugih dejavnikov. Delež hospitalizacij zaradi padcev se s staranjem dodatno povečuje.

Zaradi poškodb pri padcu se je v letih 2015–2017 na letni ravni zdravilo 3106 moških in 6066 žensk, starejših do 64 let. Pojavnost poškodb pri padcih je večja pri ženskah in se s starostjo povečuje, prav tako se povečuje tudi umrljivost, ki pa je v vseh starostnih obdobjih večja pri moških.

Umrljivost starejših zaradi nezgod je v Sloveniji pri moških 1,5-krat in pri ženskah 1,6-krat večja kot v EU. Glede umrljivosti zaradi padcev je stanje bistveno slabše, saj je smrtnost zaradi padcev pri moških 2,5-krat in pri ženskah 2,6-krat večja kot v EU (1).

Starejši pogosto padejo na isti ravnini, padci z lestve so bistveno redkejši. Aktivnosti se namreč s starostjo premaknejo bliže domu, nato pa se odvijajo le še doma, kar se odraža v mestu, kjer oseba pade in utрпи zlom. S starostjo se povečuje delež oseb, ki utрпи zlom padcu s stola, postelje in invalidskega vozička, zmanjša pa se delež zlomov zaradi padca z večje višine (1).

Bolniki, ki so padli, imajo s starostjo več pridruženih bolezni, predvsem arterijsko hipertenzijo, druge bolezni srca, prevsem aritmije, osteoporozo, sladkorno bolezen, demenco, anemijo, vnetja sečil, inkontinenca in možganskožilne bolezni (1).

OPREDELJEVANJE PADCEV

Dejavniki tveganja za padce so številni (4).

Padce lahko razvrstimo (klasificiramo) na več načinov, ki so lahko bolj ali manj splošni. Ocenjujemo jih lahko z vidika epidemiologije, fiziologije in biomehanike.

Padec je posledica številnih dejavnikov tveganja, ki jih delimo na intrinzične s pridruženimi boleznimi in okrnjenostjo mehanizmov, ki vzdržujejo vzravnano držo, ter ekstrinzične, ki so zunaj bolnika. Nagnjenost k padcem se lahko razkrije ob akutnem dogodku, kot so okužbe, motnje elektrolitov in srčno-žilni zapleti (5,6).

Padce lahko razdelimo na padce s poškodbami in padce brez poškodb, na padce, ki so razlo-
žljivi, in padce, ki niso razložljivi, ter na padce ob sinkopi in padce brez sinkope (7).

V različnih okoljih (različne oblike prometa, domače okolje, bolnišnica, negovalna bolnišnica, dom starejših občanov) so dejavniki različni. Značilnosti oseb določa v veliki meri tudi okolje, zato so skupine oseb v posameznem okolju bolj homogene kot v celotni populaciji. Razlike med opazovanimi skupinami so lahko vzrok različne učinkovitosti enakih ukrepov v različnih pogojih.

Svetovna zdravstvena organizacija dejavnike tveganja za padce deli na biološke, vedenjske, okoljske in družbeno-ekonomske (8). Pri posamezniku se različni vplivi prepletajo in so tudi medsebojno odvisni. Med biološke dejavnike uvrščamo starost, spol, raso ter staranje s slabšanjem vida, sluha, telesne moči in vzdržljivosti, kronične bolezni, artritis, osteoporozo, Parkinsonovo bolezen in druge nevrološke motnje, upad čustvenih in kognitivnih zmožnosti ter inkontinenca.

Vedenjski dejavniki oziroma dejavniki, povezani z načinom življenja, so stopnja ozaveščenosti o nevarnosti padcev, odzivnost na dražljaje v različnih okoliščinah, čezmerno uživanje alkohola, neustrezna prehrana, jemanje številnih zdravil, nezadostna telesna vadba in uporaba neustreznih obuv.

Med okoljske dejavnike tveganja za padce po navedbah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) uvrščamo neustrezno urejeno stanovanje, neustrezne bivanjske prostore, drseča tla in stopnice, drseče preproge, slabo osvetlitev ter tudi slabo osvetljene in neravne pločnike.

Izobraževanje, izboljšanje družbeno-ekonomske situacije ter ureditev okolice lahko pomembno vplivajo na pogostost padcev, neodvisno od dejavnikov tveganja pri posamezniku (8).

Dokument SZO navaja tudi sedem determinant aktivnega staranja, ki določajo naš odnos do staranja. Mednje uvrščamo kulturo z vrednotami, spol, zdravstvene in socialne storitve, vedenjske vzorce z dejavniki tveganja življenjskega sloga, osebne dejavnike s strahom pred padci, odnos do padcev in etične vplive; determinante ureditve okolja, povezane z 30–50 % padcev; determinante socialnega okolja, druženje, povezave in ekonomske determinante, kot je nezadostna prehrana.

Z različnimi ukrepi za zmanjševanje števila padcev in njihovih posledic ljudi ozaveščamo, izobražujemo in aktiviramo za vključitev v programe preprečevanja (8).

SZO je leta 2019 predstavil projekt Integrirana skrb za starejše (*angl.* Integrated care for older people, ICOPE), ki podaja priporočila glede ukrepov v domačem okolju za zmanjšanje upada zmogljivosti, samostojnosti in povečanje odpornosti na stresorje (9).

PREPREČEVANJE PADCEV

Število padcev in njihove posledice poskušamo zmanjšati s presejalnim testiranjem, iskanjem spremenljivih dejavnikov tveganja ter ukrepi pri ogroženih. Ukrepamo primarno preventivno in sekundarno preventivno.

Projekt Stopping Elderly Accidents, Death and Injuries (STEADI)

Na Centru za nadzorovanje bolezni (*angl.* Center for disease control, CDC) v Združenih državah Amerike so oblikovali program STEADI, ki upošteva priporočila ameriškega in britanskega geriatričnega združenja.

Starostnikom priporočajo, da se sami ali njihovi svojci o tveganjih padcev in preprečevanju padcev pogovorijo z osebnim zdravnikom oziroma zdravstvenim osebjem, ki nato ukrepa v dogovoru z bolnikom. Za izvedbo ukrepov nudijo informacije za bolnike in zdravstveno osebje.

Presejanje

Priporočajo uporabo vprašalnika Stay Independent z 12 vprašanji, ki ga izpolni bolnik. Osebo ogrožajo padci, če je rezultat vprašalnika 4 ali več (10). Vprašalnik obsega vprašanja o padcih v zadnji polovici leta, negotovosti pri hoji, uporabi pripomočkov za hojo, strahu pred padci, potrebi po pomoči pri vstajanju in stopanju na višjo raven, senzibiliteti spodnjih udov, zdravstvih, ki povzročajo negotovo hojo, zaspanosti ter prisotnosti simptomov depresije (11).

K večjemu tveganju prispeva tudi podatek o padcu v zadnjem letu. Osebe lahko ukrepa že na osnovi izpolnjenega vprašalnika ali pa opravi nadaljnje postopke.

Za **aktivno presejanje** s strani zdravstvenega osebja priporočajo **tri vprašanja**:

- Se počutite nestabilni stoje ali med hojo?
- Vas skrbi, da boste padli?
- Ste padli v zadnjem letu?

Osebo, ki odgovori na eno vprašanje pozitivno, uvrščamo med močno ogrožene za padce. Občutljivost vprašanj je 95 %. Za večjo občutljivost lahko vključimo dodatna vprašanja glede dejavnikov tveganja za padce.

Manj ogroženim priporočajo izobraževanje glede dejavnikov tveganja in preprečevanja padcev, določitev vrednosti vitamina D in vključitev v programe telesne vadbe v skupnosti ali v programe preprečevanje padcev. Spremljanje je priporočljivo na eno leto oziroma, ko oseba pade (12).

Bolj ogroženim v preventivi priporočajo oceno dejavnikov tveganja, na katere lahko vplivamo, in zbiranje podatkov padcih.

Opravimo **oceno hoje, moči in ravnotežja**, med drugim test »vstani in pojdi«, 30- sekundno vstajanje s stola in 4-stopenjski test ravnotežja.

Pregled predpisanih zdravil lahko opravimo s pomočjo Beersovih kriterijev (13), pa tudi s pomočjo kakega drugega seznama zdravil, ki povečujejo verjetnost (v priporočilih NICE (14), Stadi-Rx (15).

Oceniti moramo **domače okolje** in opredeliti mesta z večjim tveganjem za padce, kot so preproge, drseča tla in slaba osvetljava. Preveriti moramo **prisotnost ortostatske hipotenzije in motenj vida** ter oceniti stopala in **obutev**, vnos **vitamina D** ter prisotnost **pridruženih bolezni** (depresija, osteoporoza, pogoste mikcije) (12).

V program sodi tudi **kontrolni pregled** po 1–3 mesecih, s katerim ocenimo uspešnost ocen in navodil.

Priporočila NICE

V Združenem kraljestvu (UK) so izdali navodila za oceno tveganja in preprečevanje padcev 2013, leta 2019 pa predstavili nove podatke (14). Navodila so namenjena zdravnikom in drugemu zdravstvenemu osebju za iskanje oseb z večjim tveganjem padcev in za ukrepanje.

Starejše bi morali biti vsaj **enkrat letno povprašati glede padcev**, predvsem, kdaj so se zgodili in kakšni so bili. Pri starostnikih, ki so padli ali imajo dejavnike tveganja, moramo **preveriti ravnotežje in hojo**, oceniti, ali potrebujejo ukrepe za izboljšanje moči in ravnotežja ter ali jim ti ustrezajo.

Pri starejših, ki so **padli več kot enkrat** ali so bili zaradi padca **obravnnavani pri zdravniku** ter imajo **motnje hoje in ravnotežja**, je smiselna multifaktorska ocena tveganja padcev, povezana s prilagojeno multifaktorsko intervencijo.

MULITFAKTORSKA OCENA

Oceniti moramo bolnike, ki so padli dvakrat ali večkrat, bolnike, ki so padli enkrat in se poškodovali, ter bolnike, ki imajo ob enem padcu pomembne dejavnike tveganja.

Anamneza padcev. Pridobiti moramo podatek o **dotedanjih padcih** in opise padcev, če jih je bilo več. Nujno potrebujemo podatek, kolikokrat je posameznik že padel v zadnjih letih, **v zadnjem letu in v zadnji polovici leta**. Če oseba pade več kot enkrat, je verjetnost padca s poškodbo bistveno večja.

Upoštevati moramo, da se do 30 % bolnikov ne spomni, da so padli (16), 50 % pa se ne spomni oziroma ne ve, da so ob padcu izgubili zavest. Razjasniti moramo **okolščine padca**, po možnosti z očividcem, ter opredeliti, kje se je zgodil padec in kdaj. Opisati moramo, kaj se je dogajalo pred padcem, kakšen je bil padec in kakšne so posledice ter spremljajoče simptome pred padcem, ob padcu in po padcu. Zabeležiti moramo, katera zdravila jemlje, ter ugotoviti, ali je užival alkohol.

Z anamnezo in telesnim pregledom iščemo starostno pogojene spremembe organskih sistemov in bolezni.

Opravimo oceno **hoje, ravnotežja, mobilnosti in mišične oslabelosti**.

Ocenimo **tveganje za osteoporozo in zlome z indeksom FRAX**, s katerim na osnovi starosti, telesne teže, višine, rase in dejavnikov tveganja (zlomi ob manjši poškodbi, zlomi kolka pri starših, anamneza revmatoidnega artritis, zdravljenja s kortikosteroidi, sekundarne osteoporoze, kajenja, uživanja alkohola), opredelimo 10-letno verjetnost zloma vretenca, kolka, nadlakta in podlakta ter ločeno zloma kolka.

Opravimo oceno **funkcijskih zmožnosti in strahu pred padci**.

Ocenimo **vid, sluh in kognicijo ter opravimo srčno-žilni in nevrološki pregled**.

Ocenimo **zdravila**, ki jih prejemal.

Ocenimo **kontinenco in inkontinenco urina**.

Ocenimo **tveganja domačega okolja**.

UKREPI PRI BOLNIKI, KI ŽIVIJO V DOMAČEM OKOLJU

Starejši bolniki s ponavljajočimi padci in povečanim tveganjem za padce so kandidati za individualizirane **multifaktorske ukrepe**. Poleg diagnoze, zdravljenja osnovne bolezni in odstranjevanja vplivov dejavnikov tveganja za padce ti ukrepi obsegajo prilagojene vaje za moč in ravnotežje, oceno tveganj domačega okolja, ukrepanje, oceno vida in korekcijo ugotovljenih težav ter oceno zdravil in poskus prekinitve ali zamenjave zdravil, ki povečajo verjetnost padcev (14).

Izsledki raziskav od leta 2013 do leta 2019 le delno kažejo na manjšo uspešnost multifaktorskih ukrepov kot v predhodnih raziskavah (17) ter odražajo učinkovitost **multikomponentnega ukrepanja in večji pomen telesne vadbe** (18). Posebej navajajo vaje za moč in ravnotežje, ki so bile že sicer med najbolj pomembnimi komponentami teh ukrepov.

Pri motnjah hoje bolnika napotimo na **fizikalno terapijo** zaradi izvajanja z dokazi podprtega progama za zmanjšanje tveganja padcev.

Za zmanjšanje **polifarmacije** moramo pregledati zdravila, ukiniti ali zmanjšati odmerke zdravil, ki povečujejo verjetnost zlomov, ali jih zamenjati z manj škodljivimi.

Opravimo **pregled domačega okolja**, po možnosti z delovnim terapevtom, da ocenimo tveganja in zmanjšamo tveganje poškodbe.

Ob **ortostatski hipotenziji** moramo prilagoditi zdravila za doseganje ustreznega ciljnega krvnega tlaka, poskrbeti za primerno hidriranje. Poudariti moramo pomen telesne vadbe za zmanjšanje ortostatske hipotenzije in premisliti glede povijanja nog oziroma uporabe kompresijskih nogavic.

Zagotoviti moramo čim boljši **vid**. Smiselna je napotitev k okulistu, ki bo ocenil prisotnost katarakte in odločil o potrebnosti operacije in presejanju za določitev prisotnosti glavkoma. Opozoriti moramo na večjo verjetnost padcev ob uporabi multifokalnih leč.

Preveriti moramo **sluh** in po potrebi predpisati slušni aparat (19).

Ob težavah s stopali bolnika napotimo k **podologu** zaradi ocene stopal ter priporočil in predpisa pravilne obutve, vložkov in višine pete ter glede načina hoje in ustrezne vadbe (20).

Korigirati moramo morebitno **pomanjkanje vitamina D** (21). Uporaba vitamina D za preprečevanje padcev pri osebah, ki niso utrpel padcev in ki nimajo osteoporoznih zlomov oziroma osteoporoze, ni učinkovita (22). Zelo visoki odmerki vitamina D ne zmanjšajo števila padcev, ampak lahko število padcev in zlomov celo povečajo (23). Zdi se, da je najbolj primeren

odmerek vitamina D3 800–1000 IE dnevno (24). Telesna vadba in dodajanje vitamina D zmanjšata število padcev s poškodbo (25), kar kaže na možnost stroškovne učinkovitosti (26).

Optimizirati moramo zdravljenje **pridruženih bolezni** in se pri tem izogibati ukrepom, ki povečajo verjetnost zlomov (12).

Glede na klinično oceno, vrednost indeksa FRAX, podatke o osteoporoznih zlomih vretenc in kolka ter vrednosti vitamina D v serumu se odločimo glede zdravljenja osteoporoze.

PADCI V BOLNIŠNICAH

V bolnišnicah padci kljub naporom, da bi jih preprečili, niso redki. Ocenjujejo, da je zaradi ogroženosti potrebno ukrepati pri bolnikih, ki so starejši od 65 let, ter pri bolnikih, ki so starejši od 50 let in imajo večjo verjetnost padcev glede na osnovno klinično oceno. Bolnišnica mora biti ustrezno urejena, da je možnost padcev čim manjša. Opraviti moramo multifaktorsko oceno, s katero opredelimo bolnikove dejavnike tveganja za padce, ki jih lahko zdravimo, izboljšamo ali vsaj zmanjšamo njihov vpliv.

Dejavniki tveganja, ki so najbolj pomembni in jih moramo opredeliti z multifaktorsko oceno, so kognitivni upad, inkontinenca, anamneza padcev s podatki o številu in poškodbah, strah pred padci, obutev, bolezni, ki povečajo verjetnost padcev, zdravila, nestabilnost pri stanju, motnje mobilnosti in ravnotežja, sinkope in motnje vida.

Multifaktorski ukrepi morajo nasloviti bolnikove dejavnike tveganja, na katere lahko vplivamo med bolnišničnim zdravljenjem. Ukrepe pojasnimo bolniku in tudi bolnikovim svojcem. Z ukrepi proti padcem naj bolnik nadaljuje tudi doma (27).

Za lažje preprečevanje padcev in zmanjševanje njihovih posledic je Royal College of Physicians pripravil program FallSafe care bundle (28), v katerem so v treh svežnjih zbrani priporočeni postopki. Prvi sveženj, ki ga uporabljajo pri vseh bolnikih, vsebuje anamnezo o padcih, strahu pred padci, kontrolo urina ob sprejemu, izogibanje novim sedativom, zagotavljanje delujočega sistema za klicanje osebja, ustrezno obutev oziroma nogavice z gumijastimi vložki in takojšnjo oceno glede potrebe po pripomočku za hojo, ki mora biti v ustrezni bližini. Pri starejših in bolj ogroženih bolnikih obsega oceno kognicije z MiniCog testom, s testom Kratki poskus spoznavnih sposobnosti (KPSS), redno testiranje na delirij in oceno umestnosti uporabe ograjic. Pri bolnikih moramo opraviti orientacijsko testiranje vida, merjenje tlaka leže in stoje, pregled zdravil ter poskus ukinjanja ali prilagoditve jemanja predvsem tistih zdravil, ki povečajo verjetnost padcev. Poskrbimo za odvajanje urina in blata na straniščni školjki, če je le mogoče tedaj, ko bolniki začutijo potrebo, in ne v fiksnih intervalih.

Ker je potrebno pravilno ukrepati tudi po padcu, so dodali poseben sveženj, ki obsega ukrepe po padcu.

FallSafe so uporabili v Northumbriji v Veliki Britaniji (29). Po prvih letih so protokolu dodali štiri stopnje nadzora bolnikov in jih opredelili z vprašalnikom AFLOAT (*angl.* Avoiding Falls Level Of observAtion Tool) (30). Upoštevajo prisotnost delirija, nezanesljivo hojo ali stojo, predhodne padce, potrebo po takojšnji mikciji in/ali defekaciji, ortostatsko hipotenzijo (1 točka), padec med tekočo hospitalizacijo, 3 točke pa odštejejo, če je bolnik povsem nepokreten, nezavesten. Pri 0 točkah je obhod kot običajno na 2 uri, pri 1–2 točkah na 15–60 minut, pri 3–5 točkah imajo bolnika stalno pod nadzorom, pri 6–7 točkah pa se odločijo za stalno prisotnost sestre pri bolniku. Deležni so bili kritik v zvezi s porabo sredstev zaradi dodanih

obremenitev osebja, a so v zadnjih treh letih opazili pomembno zmanjšanje števila padcev ter tudi zlomov kolka. Prihranke v treh letih so ocenili na približno 5.300.000 £ (29).

PADCI V DOMOVIH ZA STAREJŠE IN NEGOVALNIH USTANOVAH

Staranje in pridružene bolezni so vzrok za sprejem v domove starejših občanov, zato varovanje padci v večini zelo ogrožajo. Dejavniki tveganja so slaba mobilnost, kognitivni upad, inkontinenca, polifarmacija in depresija. Število padcev je trikrat večje kot pri osebah, ki živijo doma. V Veliki Britaniji ugotavljajo, da je verjetnost zloma kolka 4 % na leto.

Najbolj primerni sta multifaktorska ocena tveganja in multifaktorska intervencija, ki ju mora izvajati multidisciplinarni tim. Vključujeta telesno vadbo, pregled zdravil, prilagoditev bivalnega okolja ter ustrezno izobraževanje osebja. Priporočajo dodajanje vitamina D, zdravljenje osteoporoze in preverjanje zdravil. Uporabo benzodiazepinov in drugih pomirjeval, uspaval, antidepresivov, antipsihotikov in diuretikov, skušamo omejiti na najmanjšo sprejemljivo mero. Uporaba ograjic in oviranja mora bi biti smiselna in upravičena. Glede uporabnosti ščitnikov za kolk v raziskavah ni trdne osnove (3).

Pogostost zlomov kolka kaže, da je zdravljenje osteoporoze smiselno pri vseh, ki ga potrebujejo. Ukrepanje moramo prilagoditi glede na tveganje zlomov, mobilnost, pričakovano preživetje, ledvično funkcijo in zmožnost požiranja (31).

Glede na jasno opredeljene dejavnike tveganja ob enakem okolju lahko v stabilnem stanju pričakujemo, da imajo značilnosti bolnika pomembno napovedno moč glede padcev in zlomov. V Avstraliji tako v domovih starejših občanov za oceno verjetnosti zlomov uporabljajo vprašalnik CaHFRIS. Ob validaciji v Belgiji je izkazal zadovoljivo občutljivost, a ne dovolj dobro specifičnost (32).

PADCI IN ZLOMI

Padci so neposreden vzrok zlom perifernega skeleta, medenice in kolka (33), medtem ko so zlomi vretenc pogosto posledica večje obremenitve ob sklanjanju, dvigovanju.

Bolniki z osteoporozo, ki padajo, pogosteje utrpijo zlome perifernega skeleta pri enaki kostni gostoti, kot tisti ki ne padajo (34). Bolniki po nedavnem zlomu pogosteje padajo ter ob tem utrpijo ponoven zlom (35). Pri teh je zato smiselno opraviti merjenje mineralne kostne gostote za oceno prisotnosti osteoporoze. Izvid merjenja doda podatek, na osnovi katerega bolje ukrepamo glede osteoporoze (36).

Pri bolnikih, ki padajo, FRAX indeks podceni verjetnost zlomov (37).

Ocenjujejo, da je verjetnost zlomov po nedavnem zlomu pomembno večja še približno 2 leti, kar imenujejo grozeči zlomi (38). Za opredelitev večje verjetnosti zlomov po nedavnem zlomu so uvedli korekcijo za indeks FRAX (39). Pove nam, za koliko je večja verjetnost zlomov, in služi kot osnova za stroškovno učinkovitost uporabe anaboličnih zdravil za osteoporozo, kot sta teriparatid in romosozumab.

ZAKLJUČEK

Padci in osteoporozni zlomi se pojavljajo skupaj. Ob zdravljenju osteoporoze med prvimi ukrepi navadno ni preprečevanja padcev, po drugi strani pa ob obravnavi bolnika, ki je padel, pozabimo na osteoporozo. Hkratno ukrepanje lahko pomembno izboljša izid zdravljenja. Dodatni napotki bolnikom glede preprečevanja padcev bi lahko pomembno izboljšali izide v referenčnih ambulantah (40).

LITERATURA

1. Rok-Simon M. Padci starejših odraslih - naraščajoči problem javnega zdravja [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020. Dosegljivo 14.10.2021 na URL: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/padci_pri_starejsih_2019_publikacija_oblikovano_2020_koncna_mrs.pdf.
2. Veninšek G. Geriatrični sindromi. In: Komadina R, Tomaževič M, eds. Geriatrična travmatologija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje kirurgov; 2018. p. 258–73.
3. Gosney M, Harper A, Conroy S. Falls and fall prevention [Internet]. Geriatric Medicine (Oxford Desk Reference). Oxford: Oxford University Press. Dosegljivo 10.10.2021 na URL: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199592340.001.0001/med-9780199592340-chapter-018>
4. Oliver D. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review. Age Ageing 2004;33:122–30.
5. Falls. In: Blundell A, Gordon A, eds. Geriatric Medicine at a Glance. New York: Wiley-Blackwell, 2015; p. 2–33.
6. Studenski SA. CHAPTER 106 - Falls. In: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, eds. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology [Internet]. Seventh Edition. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 894–902. Dosegljivo 14.10.2021 na URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416062318101060>.
7. Gosney M, Harper A, Conroy S. Falls and fall prevention. In: Geriatric Medicine (Oxford Desk Reference) [Internet]. Oxford, UK: Oxford University Press; 2012. Dosegljivo 14.10.2021 na URL: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199592340.001.0001/med-9780199592340-chapter-018>.

8. World Health Organization. WHO global report on falls prevention in older age. Ageing Life Course Fam Community Health WHO Glob Rep Falls Prev Older Age [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008. Dosegljivo 14.10.2021 na URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43811>.
9. World Health Organization. Integrated care for older people (ICOPE): guidance for person-centred assessment and pathways in primary care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Dosegljivo 14.10.2021 na URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326843>.
10. Rubenstein LZ, Vivrette R, Harker JO, Stevens JA, Kramer BJ. Validating an evidence-based, self-rated fall risk questionnaire (FRQ) for older adults. *J Safety Res* 2011;42:493–9.
11. Center for Diseases Control and Prevention. Stay Independent Learn more about fall prevention.2010 [Internet]. Atlanta: Center for Diseases Control and Prevention; 2010. Dosegljivo 23.10.2021 na URL: <https://www.stayonyourfeet.com.au/wp-content/uploads/2015/03/STEADI-Stay-Independent.pdf>.
12. Center for Diseases Control and Prevention. Steadi materials for health care providers, 2010 [Internet]. Atlanta: Center for Diseases Control and Prevention; 2010. Dosegljivo 14.10.2021 na URL: <https://www.cdc.gov/steadi/materials.html>.
13. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674–94.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Falls in older people: assessing risk and prevention. NICE Guideline 161. [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Dosegljivo 23.10.2021 na URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg161/chapter/about-this-guideline>.
15. Ferreri SP, Blalock SJ, Robinson JM, Renfro CP, Busby-Whitehead J, Burns ER, Haddad Y. STEADI-Rx Older Adult Fall Prevention Guide for Community Pharmacists. Atlanta, GA: National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention; 2020. p. 22-6.
16. Hoffman GJ, Ha J, Alexander NB, Langa KM, Tinetti M, Min LC. Underreporting of Fall Injuries of Older Adults: Implications for Wellness Visit Fall Risk Screening. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1195–200.
17. Bruce J, Hossain A, Lall R, Withers EJ, Finnegan S, Underwood M, et al. Fall prevention interventions in primary care to reduce fractures and falls in people aged 70 years and over: the PreFIT three-arm cluster RCT. *Health Technol Assess* 2021;25:1–114.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019 surveillance of falls in older people: assessing risk and prevention (2013) NICE guideline CG161 Appendix A: Summary of evidence from surveillance [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Dosegljivo 23.10.2021 na URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg161/evidence/appendix-a-summary-of-evidence-from-surveillance-pdf-6784064894>.
19. Völter C, Thomas JP, Maetzler W, Guthoff R, Grunwald M, Hummel T. Sensory Dysfunction in Old Age. *Dtsch Arzteblatt Int* 2021;118:512–20.
20. Wylie G, Torrens C, Campbell P, Frost H, Gordon AL, Menz HB, et al. Podiatry interventions to prevent falls in older people: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2019;48:327–36.
21. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019;180:P23–54.
22. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al, US Preventive Services Task Force. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;319:1592–9.
23. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;303:1815–22.

24. Bischoff-Ferrari HA. Hype about vitamin D substitution: what remains?. *Internist* 2020;61:1196–203.
25. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:703–11.
26. Patil R, Kolu P, Raitanen J, Valvanne J, Kannus P, Karinkanta S, et al. Cost-effectiveness of vitamin D supplementation and exercise in preventing injurious falls among older home-dwelling women: findings from an RCT. *Osteoporos Int* 2016;27:193–201.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Falls in older people: assessing risk and prevention. NICE Guideline 161. [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Dosegljivo 23.10.2021 na URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg161/chapter/about-this-guideline>.
28. Royal College of Physicians (RCP) FallSafe care bundles [Internet]. London: Royal College of Physicians Dosegljivo 3.10.2021 na URL: https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2018-05-22/CSTD_FallSafe_carebundle.pdf.
29. Richardson DA, Dawson D, Henderson E. Building on the RCP FallSafe care bundles: Is observation and review the key to reducing inpatient falls? The Northumbria experience 2013–2020. *Clin Med Lond Engl* 2020;20:545–50.
30. Richardson DA, Dawson D, Henderson E, Monkhouse E. Using AFLOAT (avoiding falls level of observation assessment tool) to assist nurses in setting the correct level of observation for in-patient falls prevention. *Age Ageing* 2019;48:Suppl 2:ii1–10.
31. Papaioannou A, Santesso N, Morin SN, Feldman S, Adachi JD, Crilly R, et al. Recommendations for preventing fracture in long-term care. *Can Med Assoc J* 2015;187:1135–44.
32. Vlaeyen E, Poels J, Colemonts U, Peeters L, Leysens G, Delbaere K, et al. Predicting Falls in Nursing Homes: A Prospective Multicenter Cohort Study Comparing Fall History, Staff Clinical Judgment, the Care Home Falls Screen, and the Fall Risk Classification Algorithm. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:380–7.
33. Jarvinen TLN, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008;336:124–6.
34. Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declercq K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:903–6.
35. Van Helden S, Wyers CE, Dagnelie PC, van Dongen MC, Willems G, Brink PR, et al. Risk of falling in patients with a recent fracture. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:55.
36. Blain H, Rolland Y, Beauchet O, Annweiler C, Benhamou C-L, Benetos A, et al. Usefulness of bone density measurement in fallers. *Joint Bone Spine* 2014;81:403–8.
37. Masud T, Binkley N, Boonen S, Hannan MT, FRAX® Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom* 2011;14:194–204.
38. Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångaus A, Ortsäter G, Libanati C. History of Previous Fracture and Imminent Fracture Risk in Swedish Women Aged 55 to 90 Years Presenting With a Fragility Fracture. *J Bone Miner Res* 2020;35:861–8.
39. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:1817–28.
40. Kocjan T, Govc Eržen J. Protokol vodenja bolnikov z osteoporozo [Internet]. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2016. Dosegljivo 24.10.2021 na URL: <https://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:DOC-0ZKCLJIC/f18948a8-5cc2-4749-aa18-56b6b16ec944/PDF>.

PREHRANA STAROSTNIKOV

NUTRITIONAL CARE OF ELDERLY

NADA ROTOVNIK KOZJEK

IZVLEČEK

Starostniki imajo povečano tveganje za razvoj »prehranske krhkosti«, ki lahko pomembno ogrozi vnos hrane in sposobnost, da bi pokrili prehranske potrebe. Neustrezna prehrana (prebitek ali pomanjkanje posameznih hranil) se pri starostnikih hitreje klinično izrazi v motnjah delovanja različnih fizioloških sistemov. V prispevku so opredeljeni nekateri ključni fiziološki, sociološki in strokovni razlogi, ki prispevajo k razvoju motenj prehranskega stanja, s poudarkom na podhranjenosti. Ti dejavniki neposredno vplivajo na zdravje in kakovost življenja starostnikov ter na njihovo neodvisnost in ekonomsko stanje. Ker prehrano uvrščamo med ključne determinante zdravja starostnikov, je preprečevanje »prehranske krhkosti« pomembna družbena in zdravstvena strategija, ki odločilno prispeva k bolj zdravemu in kakovostnemu staranju ter tudi k zmanjšanju zdravstvenih stroškov, povezanih s staranjem. Za optimizacijo prehrane starostnikov je zato na vseh ravneh zdravstvenega varstva potrebno uvesti izobraževanje o odločilnem pomenu prehrane, presejanju na prehransko ogroženost in tudi strokovno osnovani in posamezniku prilagojeni prehranski oskrbi starostnikov.

Ključne besede: prehranska krhkost, vnos hrane, podhranjenost, prehranska oskrba starostnikov.

ABSTRACT

Elderly are at an increased risk for »nutritional frailty«, which can compromise their food intake and ability to meet their nutritional requirements. Inadequate nutrition (excess or deficiency of individual nutrients) in elderly has a rapid impact on physiological dysfunctions and their clinical manifestations. This narrative review is intended to identify some of key physiological, sociological and professional reasons which contribute to the development of nutritional disorders with emphasis on malnutrition. These factors have implications for their health, quality of life, independence and economic circumstances. As nutrition is one of the key determinants of health among the elderly, the prevention of "nutritional frailty" represents the important social and health strategy that will contribute to healthier aging, better quality of life and reduce the health costs associated with aging. Therefore, in order to optimize the nutrition of the elderly, it is necessary to introduce educational activities that emphasize the importance of nutrition, nutritional risk screening and personalized professional nutritional care for elderly at all levels of the health care system.

Keywords: nutritional frailty, food intake, malnutrition, nutritional care of elderly.

UVOD

Podaljševanje življenjske dobe se v povezavi z zmanjšano stopnjo rodnosti odraža v globalnem demografskem trendu staranja prebivalstva. Predvidevajo, da naj bi se število starejših od 60 let do leta 2050 podvojilo, do leta 2100 pa celo potrojilo (1). Ta perspektiva je s stališča posameznika sicer pozitivna, a nas v povezavi z zagotavljanjem zdravja in čim večje kakovosti življenja starajočega se posameznika postavlja pred dodatne družbene, ekonomske in zdravstvene izzive. Ker prehrano uvrščamo med ključne determinante posameznikovega zdravja, je preprečevanje »prehranske krhkosti« pomembna družbena in zdravstvena strategija, ki nedvomno pripomore k bolj zdravemu in kakovostnemu staranju ter zmanjševanju s staranjem povezanih zdravstvenih stroškov (2). Neustrezna prehrana (prebitek ali pomanjkanje posameznih hranil) se namreč pri starostnikih hitreje klinično odrazi v obliki motenj fizioloških funkcij. V ospredju so predvsem zmanjšanje imunske funkcije, kognitivno propadanje ter krhkost in pojav oziroma napredovanje kroničnih nenalezljivih bolezni (KNB), kot so sladkorna bolezen, rak in srčno-žilne bolezni. Hkrati pa izsledki raziskav jasno kažejo, da izboljšanje prehranskega stanja pomembno vpliva na preprečevanje in izboljšanje s starostjo povezanih bolezenskih stanj ter pripomore k bolj učinkovitemu obvladovanju KNB (2).

PREHRANSKO STANJE STAROSTNIKOV

Starostniki so bistveno bolj heterogena populacija kot mlajši odrasli, zato moramo v prehranskih priporočilih upoštevati njihovo izhodiščno prehransko stanje kot tudi presnovno in zdravstveno stanje (3).

Starostniki so pogosto prehransko ogroženi ter imajo motnje prehranskega stanja in s prehranjenostjo povezana stanja (Tabela 1) (3,4).

Tabela 1. Motnje prehranskega stanja in s prehranjenostjo povezana stanja.

Motnje prehranskega stanja	S prehranjenostjo povezana stanja
• podhranjenost • čezmerna telesna masa • debelost • motnje mikrohranil (elektroliti, vitamini, elementi v sledovih) • sindrom ponovnega hranjenja	• krhkost • sarkopenija

Prehranska ogroženost se začne povečevati po 65. letu starosti in je povezana s slabšim zdravstvenim stanjem (2).

Neposredni vzrok slabega prehranskega stanja je zmanjšan vnos hrane, kar odražajo tudi podatki angleške raziskave »UK National Diet and Nutrition Survey«, v kateri ugotavljajo, da se vnos hrane med 75. in 84. letom starosti z 88 % zmanjša na 77 % potrebnega energijskega vnosa (5).

Vzroki zmanjšane vnosa hrane so najpogostejše izguba apetita in dejavniki, ki vplivajo na zmožnost nabave in priprave hrane. Med njimi so v ospredju zmanjšana telesna zmogljivost, motnje vida, slabo zobovje, spremembe v delovanju prebavil ter psihološki in socialni dejavniki, kot so depresija, demenca, socialna osamitev in slabše ekonomsko stanje. V opazovalnih raziskavah ugotavljajo zlasti pomanjkljiv vnos beljakovin, prehranskih vlaknin, karotenoidov, kalcija, magnezija, kalija ter vitaminov B6, B12, D in E (6). Zaradi pomembne vloge beljakovin v presnovi in pri preprečevanju sarkopenije je pomemben zdravstveni problem predvsem nezadosten vnos beljakovin. Tako naj bi bilo beljakovinsko podhranjenih približno 10 % starostnikov v skupnosti in do 35 % starostnikov v zdravstvenih ustanovah (7).

Izguba apetita (anoreksija) je pri starostnikih v osnovi povezana s fiziološkimi spremembami zaradi staranja. Morley in Silver sta anoreksijo zaradi staranja opredelila kot fiziološko zmanjšanje vnosa hrane zaradi prilagoditve na manjšo telesno dejavnost in nižjo stopnjo bazalne presnove v starosti, ki na daljše obdobje ni ustrezno uravnavana s prehranskim vnosom (8). Ob tem v več raziskavah ugotavljajo, da anoreksija zaradi staranja v veliki meri sovпада z upočasnjem praznjenjem želodca in upočasnjem prehodom hrane skozi prebavila. To v klinični praksi pomeni, da hrana ostane dlje v želodcu in je razlog večje sitosti po obroku. Neposredni razlog naj bi bila nižja podajnost fundusa želodca in s tem hitrejša polnjenje antruma (9). K hitrejši sitosti pripomore tudi sprememba delovanja hormonov, ki se pojavi s starostjo (10). Hormoni, ki jih povezujemo s sitostjo, holecistokinin, leptin in glukagonu podoben peptid 1, naj bi se bolj odzvali na stimulacijo s hrano in tako prispevali k hitrejšemu občutku sitosti. Prav tako naj bi na zmanjšanje izločanja grelina v želodcu in njegove centralne oreksigene učinke na hipotalamus posredno vplivale relativno zvišane vrednosti inzulina pri starostnikih in tudi nižje vrednosti testosterona pri moških.

Znižan vnos hrane se tako odraža v zaskrbljujočem dejstvu, da je razširjenost (prevalenca) podhranjenosti pri starostnikih v skupnosti kar 35 %, še bistveno višja pa je v domovih za starostnike in zdravstvenih ustanovah (11,12). Vemo, da je podhranjenost tesno povezana z večjo smrtnostjo in večjo obolevnostjo starostnikov ter slabšo kakovostjo življenja (3,13). Prav tako je neposredno povezana z upadom kognitivnih sposobnosti, nizkim krvnim tlakom, zapleti zaradi okužb, slabokrvnostjo in z manjšo zmogljivostjo pri opravljanju vsakodnevnih dejavnosti, kot so oblačenje, umivanje in seveda priprava hrane. Vse to dodatno vodi v začaran krog podhranjenosti. Še bolj znani so zdravstveni zapleti podhranjenosti v zdravstvenih ustanovah, tj. daljše hospitalizacije, več zapletov pri zdravljenju, zlasti okužb, in slabše celjenje ran, ki so vzrok večje obolevnosti in večje smrtnosti ter tudi izrazito povečujejo stroške zdravljenja starostnikov.

Jemanje številnih zdravil (t. i. polifarmacija) ter vpliv njihovega jemanja na vnos hrane in tek dodatno prispevata k razvoju podhranjenosti (14).

Spodbudno je, da v zadnjih letih v raziskavah ugotavljajo vse večje zanimanje za prehransko problematiko pri starostnikih. Ker tovrstne težave pri starostnikih redko diagnosticiramo, so v splošnem podcenjene in deležne pomanjkljive, celo napačne obravnave. Neustrezna terapevtska obravnava motenj prehranskega stanja, predvsem podhranjenosti, je verjetno ključni razlog velikega deleža podhranjenosti, ki ga ugotavljajo pri starostnikih ob sprejemu v bolnišnico (15).

Da je dobro prehransko stanje izjemno pomembno in da moramo pri ocenjevanju prehranskega stanja posameznika z indeksom telesne mase (ITM) preseči merila javnega zdravja, kažejo tudi izsledki populacijskih raziskav. Dokazujejo namreč, da je splošno preživetje boljše pri tistih starostnikih, ki so glede na vrednost ITM prekomerno hranjeni ali imajo blago debelost ter niso sarkopenični (16,17).

PREPOZNAVA PODHRANJENOSTI PRI STAROSTNIKI

Izhodišče za diagnostično pot prepoznavanja podhranjenosti je prehransko presejanje (3,4). Pri presejanju prehranskega stanja starostnikov uporabljamo različna orodja. V ustanovah, tj. v domovih za starostnike in v bolnišnicah, je za presejanje prehranske ogroženosti najbolj primerno orodje NRS 2002 (*angl.* Nutritional Risk Screening), lahko pa uporabimo tudi »Mini prehranski pregled« (MPP) in »Subjektivno globalno oceno« (*angl.* Subjective Global

Assesment, SGA). Presejanje prehranske ogroženosti pri zdravih starostnikih izvajamo redno vsako leto, pri kroničnih bolnikih in v ustanovah pa bolj pogosto, in sicer glede na bolezensko stanje. Podhranjenost je lahko izključno posledica nezadostnega vnosa hrane, lahko pa je povezana s kroničnimi boleznimi in z njimi povezano kahektično presnovo (18). Značilno stanje, ki je tesno povezano s podhranjenostjo, je sarkopenija. Pri starostnikih jo opredelimo kot nesorazmerno izgubo mišične mase in moči, ki se odraža z zmanjšanjem telesne dejavnosti, manjšo funkcionalno zmogljivostjo ter s zmanjšanjem presnovnih prilagoditev na stres in bolezenska stanja (19).

Prepoznavna sarkopenije, zlasti sarkopenične debelosti, je pri starostnikih pomemben del klinične ocene. Prispeva namreč k ustrezni in pravilni oceni prehranskega, presnovnega in funkcionalnega stanja starostnika, kar omogoča učinkovito zdravljenje tudi drugih bolezenskih stanj, kot so KNB (Tabela 2).

Tabela 2. Diagnostična in klinična merila za ugotavljanje sarkopenije.

DIAGNOSTIČNA MERILA

1. majhna mišična moč*
2. majhna mišična masa in/ali kakovost mišic**
3. majhna telesna zmogljivost (funkcija)***

Verjetnost sarkopenije = merilo 1

Diagnoza sarkopenija = merili 1 + 2

Diagnoza huda sarkopenija = merila 1 + 2 + 3

KLINIČNA MERILA

*moč stiska roke: moški < 27 kg; ženske < 16 kg; vstajanje s stola > 15 s za 5 dvigov

**mišična masa: denzitometrično merilo ASM/višina(m²): moški < 7,0 kg/m²; ženske < 5,5 kg/m²;

bioimpedančno merilo FFMI: moški < 17; ženske < 15; kakovost mišic: fazni kot < 4

***telesna zmogljivost: hitrost hoje pri 4-minutnem testu hoje ≤ 0,8 m/s; test hoje na 400 m ≥ 6 min ali nedokončanje testa

Legenda: ASM – apendikularna skeletna masa; FFMI – indeks nemaščobne telesne mase (*angl.* fat free mass index)

V zadnjem času se pri ocenjevanju prehranskega stanja starostnikov uveljavlja tudi izraz »prehranska krhkost«. Prehranska krhkost je stanje z značilno nenadno izrazito izgubo telesne mase ter izgubo mišične mase in moči. To stanje je pogosto prisotno pri krhkih posameznikih in odraža zmanjšanje osnovnih fizioloških rezerv, kar pogosto pripomore k nezmožnosti skrbeti sam zase in za svojo prehrano. Prehransko krhki posamezniki imajo lahko tudi druge motnje prehranskega stanja, kot so prekomerna telesna masa, debelost in sarkopenična debelost, in prehranske motnje, povezane s pomanjkanjem različnih hranil (2,4).

PREHRANSKE POTREBE STAROSTNIKA

Izhodišča za strokovna priporočila glede prehrane starostnika temeljijo na spoznanjih preventivne prehrane, ki jo moramo zaradi heterogenosti populacije starostnikov prilagoditi posameznemu starostniku. Zato se pri vseh prehransko ogroženih starostnikih priporoča klinična prehranska obravnava (4).

Energijski vnos

Splošna izhodišča glede energijskega vnosa pri starostniku temeljijo na dejstvu, da so osnovne energijske potrebe pri starostnikih zaradi manjše telesne dejavnosti in nižje bazalne presnove, ki spremlja izgubo puste telesne mase, manjše. Ker pa so ob sicer manjših energijskih potrebah potrebe po posameznih hranilih, kot so beljakovine, praktično nespremenjene oziroma celo večje, moramo v prehrano starostnika vključiti hranilno gosta živila (20).

Izhodiščni energijski vnos pri starostniku je tako glede na strokovna priporočila 30 kcal/kg telesne mase na dan in ga prilagajamo njegovemu prehranskemu stanju, namenu prehranske terapije, stopnji telesne dejavnosti, posebnostim v zvezi z različnimi bolezenskimi stanji in tudi toleranci glede vnosa hrane oziroma delovanju prebavil.

Beljakovinski vnos

Priporočen vnos beljakovin za zdrave starostnike je 1–1,2 g/kg telesne mase na dan (3) ter ga prilagajamo stopnji telesne dejavnosti in delovanju prebavil. Pri starostnikih z akutnim poslabšanjem kronične bolezni je priporočen dnevni vnos beljakovin 1,2–1,5 g/kg telesne mase na dan. Enak dnevni vnos beljakovin priporočamo tudi starostnikom, ki so telesno dejavni. Beljakovine naj bodo enakomerno porazdeljene med vse glavne obroke (npr. 20–25 g beljakovin v vsakem obroku), ob telesni vadbi za vzdrževanje mišične mase ali njeno izboljšanje pa poskrbimo za dodaten beljakovinski vnos (20–40 g beljakovin). Klinično najbolj pomembna izjema glede večjega vnosa beljakovin so bolniki z napredovalo ledvično odpovedjo, ki se ne zdravijo z dializo.

Pri vnosu beljakovin moramo upoštevati, da so ob nezadostnem energijskem vnosu potrebe po beljakovinah še večje. Za učinkovito presnovno uporabo beljakovin moramo z ogljikovimi hidrati in maščobami najprej pokriti energijske potrebe. Ključna razloga povečanega vnosa beljakovin pri starostnikih sta zmanjševanje anabolne rezistence za sintezo mišičnih beljakovin in povečana stopnja sistemskega vnetja zaradi procesov staranja. Pomembno je, da povečan beljakovinski vnos prilagodimo količini puste mase, zlasti pri sarkopenični debelosti, s čimer se izognemo negativnemu vplivu prekomernega vnosa beljakovin na delovanje ledvic.

Vnos mikrohranil

Referenčne vrednosti za vnos mikrohranil se pri starostnikih na splošno ne razlikujejo od priporočil za zdrave odrasle. Prehranska dopolnila, ki vsebujejo mikrohranila, naj bi posamezniki v terapevtskem odmerku uživali le po predhodni prehranski obravnavi, če ugotovimo specifično pomanjkanje. Izjema je vitamin D, ki ga z normalno prehrano pogosto ne moremo zaužiti v zadostni količini. V Sloveniji trenutno v času epidemije covid-19 sledimo priporočilom združenja slovenskih endokrinologov, ki starejšim od 70 let in kroničnim bolnikom priporočajo 25–50 µg holekalciferola na dan (1000–2000 IE) (21). Ob tem je smiselno, da občasno spremljamo raven vitamina D v krvi ter pogostost prilagodimo starostnikovemu kliničnemu stanju.

Čeprav so teoretična dejstva o potencialno koristnih učinkih dodatnega vnosa antioksidantov pri določenih bolezenskih stanjih oz. kot zaščita pred njimi nadvse privlačna, trdnih znanstvenih dokazov o njihovi koristnosti za zdaj ni (22,23). Tudi v metaanalizah raziskav, v katerih so preučevali učinke prehranskih dopolnil z antioksidanti kot primarno in sekundarno preprečevanje smrtnosti, ne ugotavljajo njihovega ugodnega delovanja, razen ob dokazanem pomanjkanju (24). Ugotavljajo celo, da je nefiziološko dodajanje vitamina E, betakarotena in visokih odmerkov vitamina A morda povezano z višjo smrtnostjo.

Druge ključna priporočila glede vnosa hrane in tekočin v starosti

Pri starostnikih, ki imajo prekomerno telesno maso ali so debeli, priporočamo ohranjanje stabilne telesne mase in odsvetujemo izvajanje redukcijskih diet (3). Izguba telesne mase pri starostnikih, namerna ali nenamerna, namreč pomeni tudi izgubo mišične mase in večje tveganje za razvoj sarkopenije, krhkosti, funkcionalnega popuščanja, zlomov kosti in

podhranjenosti. Če se obdobja izgube in pridobivanja telesne mase ponavljajo, to dodatno prispeva k razvoju sarkopenične debelosti. Telesna masa, ki jo starostniki pridobijo po predhodni izgubi, je namreč pretežno maščobna masa in ne pusta masa. Če se kljub vsemu odločimo za uravnavanje telesne mase, moramo potek skrbno nadzorovati in vedno vključiti tudi ustrezno telesno dejavnost.

Pri starostnikih pa se ne izogibamo zgolj prehrani z namerno nižjim energijskim vnosom, temveč tudi drugim prehranskim omejitvam ali dietam. V starosti so namreč večinoma vprašljivo učinkovite in celo pogost razlog podhranjenosti.

Starostnike tudi bolj ogroža pomanjkanje tekočin, tj. dehidriranost. Po priporočilih Evropske agencije za varnost hrane (*angl.* European Food Safety Agency, EFSA) naj bi moški na dan popili vsaj 2 litra tekočin, ženske pa 1,6 litra. Izjema so specifična klinična stanja, pri katerih moramo vnos tekočin prilagoditi. Pri omejevanju vnosa tekočin moramo vedno upoštevati klinično sliko, dnevne potrebe in izgube (tj. okoljski pogoji, telesna dejavnost), zlasti ob prisotnosti bolezenskih stanj (npr. driska, bruhanje itd.).

ZAKLJUČEK

Prehransko stanje je pri starostnikih ključna determinanta njihovega zdravja. Podhranjeni starostniki se neizogibno srečujejo z motnjami v delovanju številnih fizioloških sistemov in izgubljajo pusto maso. Vse to pomembno prispeva k funkcionalnemu, kognitivnemu in duševnemu popuščanju, večjemu bremenu KNB in večji smrtnosti. Ker je problematika podhranjenosti pri starostnikih izrazita, prepoznavanje njihove prehranske ogroženosti in poznavanje strokovnih priporočil glede prehranske podpore in zdravljenja motenj prehranskega stanja pa pomanjkljivo, moramo nujno poskrbeti za temeljito izobraževanje o odločilnem pomenu prehrane za zdravo staranje. Izobraževanje naj bi potekalo na vseh ravneh zdravstvenega varstva in hkrati z uvajanjem sistemskih, strokovno osnovanih ukrepov za izboljšanje prehranskega stanja starostnikov.

LITERATURA

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division. World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Dostopno na: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017-revision.html>.
2. Shlisky J, Bloom DE, Beaudreault AR, Tucker KL, Keller HH, Freund-Levi Y, et al. Nutritional Considerations for Healthy Aging and Reduction in Age-Related Chronic Disease. *Adv Nutr* 2017;8:17–26.
3. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019; 38:10–47.
4. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49–64.
5. Margetts BM, Thompson RL, Elia M, Jackson AA. Prevalence of risk of undernutrition is associated with poor health status in older people in the UK. *Eur J Clin Nutr* 2003;7:69–74.

6. Tucker KL. High risk nutrients in the aging population. In: Bales C, Locher J, Saltzman, eds. *Handbook of clinical nutrition and aging*. New York: Springer; 2015. p. 335–53.
7. Baum JI, Kim IY, Wolfe RR. Protein consumption and the elderly: what is the optimal level of intake? *Nutrients* 2016;8:359.
8. Morley JE, Silver AJ. Anorexia in the elderly. *Neurobiol Aging* 1988;9:9–16.
9. Sturm K, Parker B, Wishart J, Feinle-Bisset C, Jones CK, Chapman I, Horowitz M. Energy intake and appetite are related to antral area in healthy young and older subjects. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:656–67.
10. Clegg ME, Williams EA. Optimizing nutrition in older people. *Maturitas* 2018;112:34–38.
11. Chen RC, Lee MS, Chang YH, Wahlqvist ML. Cooking frequency may enhance survival in Taiwanese elderly. *Public Health Nutr* 2012;15:1142–9.
12. Locher JL, Robinson CO, Roth DL, Ritchie CS, Burgio KL. The effect of the presence of others on caloric intake in homebound older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1475–8.
13. Feldblum I, German L, Castel H, Harman-Boehm I, Bilenko N, Eisinger M, Fraser D, Shahar DR. Characteristics of undernourished older medical patients and the identification of predictors for undernutrition status. *Nutr J* 2007;6:37.
14. Fitzgerald SP, Bean NG. An analysis of the interactions between individual comorbidities and their treatments implications for guidelines and polypharmacy. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11:475–84.
15. Baugreet S, Hamill RM, Kerry JP, McCarthy SN. Mitigating Nutrition and Health Deficiencies in Older Adults: A Role for Food Innovation? *J Food Sci* 2017;82:848–55.
16. Murphy RA, Reinders I, Garcia ME, Eiríksdóttir G, Launer LJ, Benediktsson R, et al. Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study (AGES-Reykjavik). Adipose tissue, muscle, and function: potential mediators of associations between body weight and mortality in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:3213–9.
17. Cheng FW, Gao X, Mitchell DC, Wood C, Rolston DD, Still CD, Jensen GL. Metabolic Health Status and the Obesity Paradox in Older Adults. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2016;35:161–76.
18. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1–9.
19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31.
20. National Institute on Aging. Global health and aging. NIH Publication No.: 11-7737. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2011. Dostopno 14.10. 2021 na URL: <https://www.nia.nih.gov/research/publication/global-health-andaging/preface>.
21. Priporočila za nadomeščanje holekalciferola (vitamina D3) v obdobjih respiratornih okužb in za nadomeščanje holekalciferola pri posameznikih s COVID-19. Dosegljivo 14.10.2021 na URL: https://www.kclj.si/dokumenti/FINAL_Okt_2020_PRIPOROCILA_VITAMIN_D_in_covid-19_z_infektologe.pdf.
22. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Beil TL, O'Connor E, et al. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report No.: 14-05199-EF-1.
23. Blumberg JB, Bailey RL, Sesso HD, Ulrich CM. The Evolving Role of Multivitamin/Multimineral Supplement Use among Adults in the Age of Personalized Nutrition. *Nutrients* 2018;10:248.
24. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Sao Paulo Med J* 2015;133:164–5.

KAKOVOST ŽIVLJENJA IN MOTEČI SIMPTOMI SLOVENSКИH BOLNIKOV V ZADNJIH DVEH MESECIH ŽIVLJENJA – IZSLEDKI PRIMERJAVE Z DRUGIMI DRŽAVAMI V EU PROJEKTU 'ACTION'

URŠKA LUNDER

POVZETEK

Uvod. Bolniki z napredovalim rakom pogosto trpijo za več motečimi simptomi, slabše funkcionirajo in imajo zato slabo kakovost življenja. Pomembno je, da o teh kazalnikih poročajo, saj na njihovi osnovi kliniki in upravljalci zdravstvenega sistema usmerjajo načrtovanje in razvoj. Pomemben podatek je primerjava poročanj bolnikov o težavnosti izkušnje z napredovalo boleznijo med državami, kar lahko pomaga k bolj jasni klinični sliki in potrebnemu ukrepanju. **Namen.** V raziskavi smo želeli oceniti poročila bolnikov glede čustvenega in telesnega funkcioniranja, simptomov in kakovosti življenja pri bolnikih z napredovalim pljučnim in kolorektalnim rakom v šestih evropskih državah. **Metode.** Uporabili smo izhodiščne podatke ob vključitvi bolnikov v ACTION projekt, vključno s demografskimi in kliničnimi podatki ter poročili bolnikov na osnovi vprašalnika o funkcioniranju, simptomih in kakovosti življenja. Sodelovale so Belgija, Danska, Italija, Nizozemska, Slovenija in Združeno kraljestvo. **Rezultati.** Podatki 1.117 bolnikov (55 % pljučni rak stadij III/IV, 45% kolorektalni rak stadij (IV) so pokazali, da je prevladujoč splošni simptom utrujenost. Najboljši rezultat glede čustvenega funkcioniranja, kakovosti življenja in simptomov ugotavljamo pri danskih bolnikih. Slovenski bolniki so imeli najslabšo kakovost življenja, belgijski pa so poročali o relativno nizkem čustvenem funkcioniranju. **Zaključek.** Poleg podobnosti smo prepoznali pomembne razlike pri poročanju bolnikov o funkcioniranju, simptomih in kakovosti življenja ob napredovalnem raku. Načrtovalci razvoja rezultate s pridom uporabijo za približevanje potrebam ljudi.

Ključne besede: kakovost življenja, simptomi, funkcijski status, napredovali rak pljuč, napredovali kolorektalni rak, paliativna oskrba.

ABSTRACT

Introduction. Patients with advanced cancer often suffer from several symptoms, they have difficulties in functioning and their quality of life is low. Patient reported outcomes are important, so that clinicians and politics can guide planning and development. It is important to compare self-reported data on experiences with advanced cancer among

countries for clearer picture and needed activities. **Purpose.** To assess self-reported emotional and physical functioning, symptoms and quality of life in patients with advanced lung and colorectal cancer in six European countries. **Methods.** We used baseline patient data from ACTION trial, including socio-demographic data, clinical data and patient self-reported data regarding functioning, symptoms and overall quality of life from Belgium, Denmark, Italy, Netherlands, Slovenia and United Kingdom. **Results.** Data from 1,117 patients (55% lung cancer stage III/V, 45% colorectal cancer stage IV) were showing fatigue as the main common symptom. The highest score for emotional and physical functioning and quality of life reported Danish patients. Slovenian patients reported the worst quality of life and Belgian patients found emotional functioning lower than other countries. **Conclusion.** Along with patient self-reported similarities there were important differences functioning, symptoms and quality of life in patients with advanced cancer. The planners of the health care system development should consider these results to follow patients' needs.

Keywords: quality of life, symptoms, functional status, advanced lung cancer, advanced colorectal cancer, palliative care.

UVOD

Bolniki z napredovalim rakom pogosto doživljajo več motečih simptomov in imajo slabšo kakovost življenja, tako zaradi napredovelega raka, zaradi specifičnega onkološkega zdravljenja in lahko tudi zaradi drugih hkratnih kroničnih bolezni. Kljub izboljšavam v podpor-nem zdravljenju in paliativni oskrbi, bolnikom ne namenjamo dovolj pozornosti za lajšanje in učinkovito podporo ob težavah z napredovalim rakom. Poročanja bolnikov prikažejo vidike življenja in izkušnje bolnikov ob napredovali bolezni iz prve roke ter omogočajo, da jih primerjamo v različnih okoljih.

Med rakavimi boleznimi sta v svetovnem merilu najpogostejše diagnosticirani vrsti raka pljučni in kolorektalni rak, ki nista povezana s spolom (1). Ocene iz leta 2018 kažejo, da sta pljučni rak in kolorektalni rak vodilna vzroka smrti zaradi raka v Evropi pri ženskah in moških (2). V poznem stadiju so bolniki obremenjeni z več simptomi in s slabšo kakovostjo življenja kot bolniki z drugimi vrstami rakov (3,4). Pogosti simptomi so bolečina, težka sapa, kašelj, izguba apetita, utrujenost in depresija (5,6). Napredovali kolorektalni rak je pogosto povezan z bolečinami v trebuhu, hujšanjem, slabostjo, bruhanjem, zaporo prebavil, oslabelostjo in pomanjkanjem energije (7,8).

Osnovni namen paliativne oskrbe je ohranjanje optimalne kakovosti življenja. Le dobra ocena bolnikovega funkcioniranja, izkušnje motečih simptomov in splošne zdravstveno orientirane kakovosti življenja lahko vodi k primernemu ukrepanju, kar je danes etični imperativ v sodobnih zdravstvenih sistemih.

Poročanje bolnikov o težavnosti motečih simptomov, funkcijskem stanju in kakovosti življenja se med državami razlikuje zaradi različnih kontekstov, npr. različnih zdravstvenih sistemov.

V prispevku predstavljamo poročanja o kazalnikih, ki smo jih analizirali in primerjali v različnih bolnišnicah v šestih evropskih državah v okviru projekta ACTION.

METODE

Raziskovalni vzorec

Klasterska randomizirana kontrolirana raziskava v okviru projekta ACTION je potekala v 23 bolnišnicah v šestih evropskih državah (Belgija, Danska, Italija, Nizozemska, Slovenija in Združeno kraljestvo). Bolnišnice smo randomizirali na bolnišnice z intervencijo, tj. s programom strukturiranega vnaprejšnjega načrtovanja oskrbe ob napredovalnem raku, in na kontrolne bolnišnice z oskrbo bolnikov brez intervencije. V raziskavo smo povabili bolnike z napredovalim pljučnim rakom v tretjem in četrtem stadiju ter bolnike s kolorektalnim rakom v četrtem stadiju oziroma z metakronskimi zasevki. Pogoje vključevanja bolnikov v raziskavo podrobno opisujemo v prispevku o protokolu ACTION raziskovalnega projekta (9).

ZBIRANJE PODATKOV

Socialno-demografski podatki in klinične značilnosti bolnikov

Po podpisnem informiranem pristanku so bolniki ob vključitvi v projekt ACTION podali podatke o starosti, izobrazbi, spolu, pogojih bivanja in verski opredelitvi ter izpolnili vprašalnik 1, ki ga predstavljamo v prispevku. V širšem projektu ACTION so nato bolniki z intervencijo opravili strukturirane pogovore vnaprejšnjega načrtovanja oskrbe, čez 11–12 tednov in čez 19–20 pa ponovno izpolnili vprašalnike. Zdravniki so podali podatke o diagnozah, trenutnem stanju rakave bolezni, času od postavitve diagnoze primarnega tumorja, času od trenutne ocene stadija raka in o zdravljenju raka.

Poročanje bolnikov o funkcioniranju, simptomih in splošni kakovosti življenja

Uporabili smo vprašalnik European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C15_PAL) (10). Odgovori so bili časovno omejeni na izkušnje v zadnjem tednu. Ocenili smo čustveno stanje, funkcijski status, težavnost simptomov (bolečina, utrujenost, slabost/bruhanje, težka sapa, nespečnost, izguba apetita in zaprtje) in splošno kakovost življenja. Rezultate smo izračunali po priročniku EORTC za točkovanje. Po standardizaciji z linearno transformacijo smo dobili rezultate od 0 do 100. Višji rezultati pri funkcijskih lestvicah in splošni kakovosti življenja pomenijo boljše funkcioniranje in boljšo kakovost življenja. Višji rezultati pri oceni simptomov označujejo večjo težavnost simptomov.

Statistične metode

Podatke smo statistično obdelali s programskim orodjem R verzije 3.5.1. (2018-07-02). Za razumevanje povezave rezultatov z bolnikovo državo, socialno-demografskimi značilnostmi in kliničnimi značilnostmi smo oblikovali linearne mešane modele analize. Izvedli smo analizo po korakih za vse potencialne statistične napovedovalce. Rezultat kakovosti življenja bolnikov je bil najboljši na Nizozemskem, zato so bili nizozemski bolniki izbrani za referenčno populacijo. Z drugim pristopom, s katerim smo primerjali povprečni rezultat vsake države z skupnim povprečjem v ostalih državah smo preverili rezultate, pridobljene s prvim načinom primerjave, z izbrano referenčno populacijo. Multiple teste smo korigirali glede kontrastov.

Ocene razlik v rezultatih glede primerjav med državami (95-odstotni interval zaupanja) za čustveno stanje, funkcijsko stanje, simptome in splošno kakovost življenja prikazujemo s prilagoditvijo glede na druge povezane spremenljivke.

REZULTATI

Značilnosti udeležencev

K sodelovanju smo povabili 2.748 bolnikov. Za sodelovanje v intervenciji ali kot kontrolna skupina v ACTION projektu se je odločilo 1117 bolnikov (41 %). Bolniki so bili ob vključitvi stari v povprečju 66,3 leta (SD = 9,8). 55 % bolnikov je imelo pljučnega raka in 45 % kolorektalnega raka. Primarni tumor so jim v povprečju diagnosticirali pred 1,5 leta (SD = 2,2). Ob vključitvi je večina bolnikov (73 %) prejela kemoterapijo, 13 % tarčna zdravila, 10 % imunoterapijo, 8 % obsevanje in 1 4% druge vrste terapij. Podrobne podatki o udeležencih predstavljamo v Tabeli 1.

Tabela 1. Socialno-demografski podatki in klinične značilnosti po državah (n = 1.117).

	Skupaj	Belgija	Danska	Italija	Nizozemska	Slovenija	Združeno kraljestvo
	n = 1,117	n = 207	n = 136	n = 170	n = 252	n = 97	n = 255
socialno-demografske značilnosti							
starost (leta), povpr. (SD)	66,3 (9,8)	66,3 (9,4)	66,3 (9,2)	64,9 (10,1)	65,2 (9,0)	66,2 (9,6)	68,3 (10,9)
leta izobraževanja, povpr. (SD)	13,0 (4,6)	13,4 (4,8)	13,5 (5,0)	11,4 (5,2)	13,4 (3,9)	11,6 (3,5)	13,6 (4,7)
spol, n (%), moški	676 (60,5)	140 (67,6)	73 (53,7)	107 (62,9)	164 (65,1)	61 (62,9)	131 (51,4)
stan, n (%)							
poročeni	763 (69,3)	143 (70,4)	94 (70,1)	115 (70,1)	187 (74,5)	56 (57,7)	168 (66,7)
ločeni	123 (11,2)	21 (10,3)	10 (7,5)	21 (12,8)	27 (10,8)	10 (10,3)	34 (13,5)
vdoveli	120 (10,9)	21 (10,3)	19 (14,2)	14 (8,5)	19 (7,6)	13 (13,4)	34 (13,5)
neporočeni	95 (8,6)	18 (8,9)	11 (8,2)	14 (8,5)	18 (7,2)	18 (18,6)	16 (6,3)
živeči s partnerji, n (%), da	800 (73,4)	157 (76,2)	101 (74,8)	121 (74,7)	191 (77,6)	59 (61,5)	171 (69,8)
pogoji bivanja, n (%)							
privatno gospodinjstvo	1038 (94,7)	192 (95,5)	124 (91,9)	160 (97,0)	242 (97,6)	96 (99,0)	224 (89,6)
institucionalna oskrba	7 (0,6)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
drugo	51 (4,7)	6 (3,0)	11 (8,1)	5 (3,0)	4 (1,6)	1 (1,0)	24 (9,6)
otroci, n (%), da	959 (87,0)	175 (85,0)	124 (91,9)	143 (86,7)	222 (88,4)	79 (82,3)	216 (86,7)
verska opredeljenost, n (%)							
da	548 (50,1)	109 (54,2)	39 (29,8)	115 (69,3)	110 (43,8)	55 (57,3)	120 (48,2)
ne	402 (36,7)	50 (24,9)	75 (57,3)	29 (17,5)	113 (45,0)	33 (34,4)	102 (41,0)
raje ne bi navedli	144 (13,2)	42 (20,9)	17 (13,0)	22 (13,3)	28 (11,2)	8 (8,3)	27 (10,8)
klinične značilnosti							
glavna diagnoza							
pljučni rak stadij III/IV	610 (54,6)	131 (63,3)	75 (55,1)	80 (47,1)	118 (46,8)	63 (64,9)	143 (56,1)
kolorektalni rak stadij IV	507 (45,4)	76 (36,7)	61 (44,9)	90 (52,9)	134 (53,2)	34 (35,1)	112 (43,9)

Poročanja bolnikov o čustvenem in fizičnem funkcioniranju, težavnosti simptomov in splošni kakovosti življenja

Povprečni rezultat (od 0 do100) vseh udeležencev je bil za čustveno funkcioniranje 77,1 (SD = 21,4), za telesno funkcioniranje pa 81,9 (SD = 21,1). Najbolj težaven skupni simptom je bila utrujenost s povprečnim rezultatom 38,8 (SD = 26,6), sledili sta nespečnost 27,9 (SD = 28,9) in težka sapa 24,8 (SD = 28,1). Najmanj težavna simptoma sta bila slabost/bruhanje 15,9 (SD

= 24,4) in zaprtje 18,3 (SD = 21,3). Belgijski udeleženci so poročali o pomembno slabšem čustvenem funkcioniranju, angleški udeleženci pa o pomembno slabšem fizičnem funkcioniranju. O pomembno boljšem čustvenem funkcioniranju so poročali danski udeleženci. Podrobnejše rezultate prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 2. Funkcionalna prizadetost, težavnost simptomov in splošna kakovost življenja po državah (n = 1.117).*

*(Pomembne razlike so prikazane poudarjeno.)

	Čustveno funkcioniranje	Telesno funkcioniranje	Bolečina	Utrujenost	Slabost/bruhanje	Težka sapa	Nespečnost	Izguba apetita	Zaprtje	Kakovost življenja
	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)	Povpr. (SD)
Skupaj	77,1 (21,4)	81,9 (21,1)	20,9 (25,1)	38,8 (26,2)	15,9 (24,4)	24,8 (28,1)	27,9 (28,9)	21,5 (30,0)	18,3 (27,9)	64,3 (21,3)
	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)	Povpr. razlika (95 % IZ)
Država										
Belgija (vs, Nizozemska)	-7,5 (-13,9; -1,1)	-7,1 (-14,9; 0,7)	7,3 (0,1; 14,5)	1,4 (-6,2; 9,0)	5,8 (-1,2; 12,8)	3,1 (-4,9; 11,1)	7,0 (-1,5; 15,5)	4,2 (-5,6; 14,1)	2,3 (-5,8; 10,4)	-8,4 (-15,1; -1,7)
Danska (vs, Nizozemska)	3,9 (-2,9; 10,7)	-0,3 (-9,0; 8,4)	1,4 (-6,1; 8,9)	-2,2 (-10,1; 5,8)	6,3 (-1,0; 13,5)	-0,9 (-9,1; 7,4)	-0,7 (-11,4; 10,1)	-0,7 (-11,4; 10,1)	6,4 (-1,9; 14,7)	-5,7 (-13,0; 1,6)
Italija (vs, Nizozemska)	-2,4 (-9,1; 4,3)	-7,4 (-15,6; 0,9)	3,4 (-4,1; 11,0)	0,8 (-7,2; 8,8)	-1,2 (-8,5; 6,1)	-2,1 (-10,4; 6,2)	-6,6 (-17,0; 3,8)	-6,6 (-17,0; 3,8)	8,8 (0,4; 17,2)	-11,3 (-18,4; -4,2)
Slovenija (vs, Nizozemska)	-2,9 (-10,4; 4,5)	-5,9 (-15,2; 3,5)	6,3 (-2,0; 14,7)	-5,1 (-14,0; 3,8)	1,1 (-6,9; 9,1)	-15,8 (-25,0; -6,5)	3,8 (-7,9; 15,5)	3,8 (-7,9; 15,5)	3,0 (-6,3; 12,4)	-13,1 (-21,1; -5,2)
Združeno kraljestvo (vs, Nizozemska)	-3,5 (-9,7; 2,7)	-8,5 (-16,2; -0,9)	5,7 (-1,2; 12,7)	6,4 (-1,1; 13,8)	8,6 (1,8; 15,4)	7,0 (-0,6; 14,7)	8,2 (-1,5; 17,8)	8,2 (-1,5; 17,8)	9,6 (1,8; 17,3)	-9,4 (-16,0; -2,9)

Legenda: IZ – interval zaupanja; SD – standardni odklon.

Poročanje o težavnosti simptomov

V Tabeli 2 prikazujemo povprečno težavnost posameznih simptomov po državah. V primerjavi z danskimi udeleženci so belgijski udeleženci v povprečju poročali o hujši bolečini (povprečna razlika 7,3; 95 % IZ = 0,1; 14,5). Angleški udeleženci so poročali o težjem simptomu slabost/bruhanje (povprečna razlika 8,6, 95 % IZ = 1,8; 15,4). Slovenski udeleženci so poročali pomembno nizko obremenitev glede težke sape (povpr. razlika -15,8; 95 % IZ = 25,0; -6,5). Italijanski in angleški udeleženci so poročali o hujšem zaprtju v primerjavi z danskimi udeleženci (povpr. razlika 8,8, 95 % IZ 0,4; 17,2 in 9,6, 95 % IZ 1,8; 17,3).

Poročanje o splošni kakovosti življenja

V primerjavi z Nizozemsko so v vseh ostalih državah poročali o pomembno slabši splošni kakovosti življenja razen Danske (Tabela 2). O najslabši kakovosti življenja so poročali udeleženci iz Slovenije.

RAZPRAVLJANJE

O najboljših rezultatih so poročali danski in nizozemski udeleženci, predvsem za čustveno in telesno funkcioniranje, a tudi za simptome in kakovost življenja.

Med simptomi so poročila o bolečini, slabosti/bruhanju in zaprtju v vseh državah podobna. Razlike so manjše od 10 točk, kar je pogosto uporabljen prag klinične pomembnosti (11). Pomembnejše razlike v poročanju o simptomih so glede težke sape, pri čemer so najslabše ocene angleških udeležencev, čeprav je paliativna oskrba na splošno mnogo bolj urejena in ima daljšo tradicijo kot v Sloveniji, kjer so udeleženci podali pomembno boljšo oceno glede težke sape. To si lahko razložimo z dejstvom, da k neenakosti do dostopa v zdravstveni sistem prispeva tudi vključitev bolnikov iz revnih predelov srednje Anglije, kar se kaže tudi v slabšem preživetju rakavih bolnikov kot v drugih evropskih državah. Za Slovenijo je značilno, da so bili v raziskavo v okviru treh slovenskih bolnišnic vključeni tudi bolniki iz specializirane terciarne bolnišnice za pljučne bolezni.

O pomembno slabšem čustvenem funkcioniranju so poročali belgijski udeleženci, kar lahko razložiti s podatkom, da so belgijski državljani glede razširjenosti duševnih bolezni v evropskem vrhu (12).

ZAKLJUČEK

Kakovost življenja, urejenost motečih simptomov ter čustveno in telesno funkcioniranje so osnovni kazalniki dobre paliativne oskrbe v zadnjih mesecih življenja. Kljub dokazom o pomembnosti omenjenih kazalnikov za bolnike in njihove svojce ter različnih priporočil o vpeljevanju učinkovite paliativne oskrbe, so pri slovenskih udeležencih v raziskavi v primerjavi z razvitejšimi državami zahodne Evrope bolniki z napredovalim pljučnim rakom in kolo-rektalnim rakom poročali o pomembno slabši kakovosti življenja. Pomembno boljšo kakovost življenja navajajo nizozemski udeleženci in takoj za njimi tudi danski. Pri poročanju o simptomu bolečine so slovenski udeleženci skupaj z belgijskimi udeleženci poročali o slabši izkušnji. Preseneča pa poročanje slovenskih udeležencev glede doživljanja simptoma težke sape, ki ga ocenjujejo kot najmanj motečimi med šestimi državami. Boljše naslavljanje težav bolnikov glede njihovih motečih simptomov, funkcioniranja in kakovosti življenja za bolnike z napredovalim rakom ostaja pomemben cilj zdravstvenih sistemov. Med šestimi evropskimi državami raziskava kaže nekatere podobnosti, a tudi na pomembne razlike, ob katerih lahko globlje raziščemo vzroke in posledice za slabšo učinkovitost pri bolnikih v nekaterih vidikih tudi v Sloveniji. Razlike nam bodo nedvomno v pomoč pri usmerjanju načrtovalcev politik in izobraževanj, da zdravstvo usmerimo v smeri čim boljšega zadovoljenja potreb ljudi.

LITERATURA

1. World Cancer Research Fund. Worldwide cancer data. Global statistics for the most common cancers. London: World Cancer Research Fund; 2018. Dosegljivo 02.11.2021 na URL: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>. Accessed 20 Sept 2021.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356–87.
3. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:127–38.
4. Morrison EJ, Novotny PJ, Sloan JA, Yang P, Patten CA, Ruddy KJ, Clark MM. Emotional problems, quality of life, and symptom burden in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017;18:497–503.
5. Simone CB, Jones JA. Palliative care for patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Palliat Med* 2013;2:178–88.
6. Lim RBL. End-of-life care in patients with advanced lung cancer. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:455–67.
7. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg* 2000;135:530–4.
8. Young A, Rea D. Treatment of advanced disease. *BMJ* 2000;231:1278.
9. Rietjens JAC, Korff J, Dunleavy L, Preston NJ, Jabbarian LJ, Arnfeldt Christensen C, et al. Advance care planning – a multi-centre cluster randomised clinical trial: the research protocol of the ACTION study. *BMC Cancer* 2016;16:264.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duesz NJ, et al, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76.
11. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139–44.
12. Kohn L, Obyn C, Adriaenssens J, Christiaens W, Van Cauter X, Eysen M (2016) Model for the organization and reimbursement of psychological and orthopedagogical care in Belgium. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 265. D/2016/10.273/34; 2016. Dosegljivo 20.12.2020 na URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_265_Psychotherapy_Report.pdf.



**AKTUALNE TEME
ALERGOLOGIJA**

4/

GENETSKI RAZLOGI ANAFILAKSIJE

GENETIC CAUSES OF ANAPHYLAXIS

MITJA KOŠNIK^{1,2}, MATIJA RIJAVEC^{1,3}, JULIJ ŠELB¹,
PETER KOROŠEC¹

IZVLEČEK

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana ali sistemska preobčutljivostna reakcija. Na resnost anafilaksije vplivajo količina in način vstopa alergena v telo ter značilnosti efektorskih celic, predvsem mastocitov in bazofilcev. Bolezni mastocitov, ki pripomorejo k težki klinični sliki anafilaksije, so mastocitoza, dedna α -triptazemija in sindrom aktivacije mastocitov. Mastocitoza je klonalna, neoplastična proliferacija mastocitov. Zaradi mutacije gena *cKIT* se mastociti hitreje razmnožujejo, zato se kopičijo v enem ali več organskih sistemih. Med bolniki z mastocitozo je anafilaksija skoraj stokrat bolj pogosta kot v splošni populaciji. Dedna α -triptazemija je avtosomno dominantna sprememba, pri kateri zaradi pomnožitev gena za podenoto alfa triptaze pride do povišanja koncentracije triptaze. To značilnost ima 5 % populacije. Heterotetrameri α/β -triptaz so sposobni aktivirati PAR2 (angl. protease activated receptor-2), kar poveča prepustnost ožilja in poslabša hipotenzijo, zato je klinična slika anafilaksije težja. Te osebe so nagnjene k težjemu poteku anafilaksije. Diagnozo sindrom aktivacije mastocitov postavimo, če bolnik hkrati izpolnjuje tri merila: ima značilne spontane simptome sistemske aktivacije mastocitov s prizadetostjo vsaj dveh organskih sistemov (anafilaksija, urtikarija, zardevanje, krči v trebuhu, driska, sinkope, tahikardija), laboratorijske kazalnike aktivacije mastocitov (npr. povečanje koncentracije triptaze za 20 % plus 2 $\mu\text{g/L}$) ter dober odziv na zdravljenje z antihistaminiki oziroma zdravili, ki delujejo na mastocite. O sindromu aktivacije mastocitov govorimo tudi pri bolnikih, ki imajo mutacijo *c-kit*, a ne izpolnjujejo drugih diagnostičnih meril za mastocitozo.

Ključne besede: anafilaksija, mastocitoza, dedna α -triptazemija, sindrom aktivacije mastocitov, triptaza.

ABSTRACT

*Anaphylaxis is a serious, life-threatening, generalized systemic hypersensitivity reaction. The severity of anaphylaxis is influenced by the amount and mode of entry of the allergen into the body and the characteristics of effector cells, especially mast cells and basophils. Mast cell diseases that contribute to the severity of clinical picture of anaphylaxis are mastocytosis, hereditary α -tryptasemia, and mast cell activation syndrome. Mastocytosis is a clonal, neoplastic proliferation of mast cells. Due to mutations in the *cKIT* gene, mast cells multiply more rapidly and therefore accumulate in one or more organs. Among patients with mastocytosis, prevalence of anaphylaxis is almost a hundred times higher than in the general*

population. Hereditary α -tryptasemia is an autosomal dominant trait in which duplication of the tryptase alpha subunit gene results in an increase in tryptase concentration. 5% of the population has this trait. Heterotetrameric α / β -tryptase is able to activate PAR2 (Protease activated receptor-2), which increases vascular permeability and worsens hypotension, hence the clinical picture of anaphylaxis is more severe. These individuals are prone to a more severe course of anaphylaxis. The diagnosis of mast cell activation syndrome is made if the patient simultaneously meets three criteria: has spontaneous symptoms of systemic mast cell activation involving at least two organ systems (anaphylaxis, urticaria, flushing, abdominal cramps, diarrhea, syncope, tachycardia); during these episodes, laboratory indicators of mast cell activation are found, such as an increase in tryptase concentration (by 20% plus 2 micrograms / L); and a good response to treatment with antihistamines or drugs that act on mast cells. MCAS also includes patients diagnosed with the c-kit mutation who does not meet other diagnostic criteria for mastocytosis.

Keywords: anaphylaxis, mastocytosis, hereditary α -tryptasemia, mast cell activation syndrome, tryptase.

OPREDELITEV ANAFILAKSIJE

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana ali sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah in katere del so simptomi in znaki prizadetosti dihal (edem sluznice grla, bronhospazem) ter srčno-žilnega sistema (hipotenzija, sinkopa). Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah (srbež, urtikarija in angioedem) ter tahikardija (1). Simptomi in znaki nastanejo zaradi delovanja mediatorjev, ki se sprostijo iz mastocitov in bazofilcev po njihovi imunološki aktivaciji (preko protiteles IgE) ali neimunološki aktivaciji. Učinki sproščenih mediatorjev so sistemska vazodilatacija, hipotenzija, tahikardija, depresija delovanja srca, vazokonstrikcija koronarnih arterij, krčenje gladkih mišic bronhov, aktivacija sistema komplementa in tvorba bradikina. Klinična slika je navadno dramatična. Anafilaksija po pikih žuželk ali po parenteralnih zdravilih se navadno začne nekaj minut po stiku z alergenom, anafilaksija po hrani ali zaužitih zdravilih pa šele pol ure do celo nekaj ur po zaužitju. Prizadetih je več organskih sistemov, predvsem dihal, obtočila in koža. Največkrat je bolnikova koža pordela, topla in posuta z urtikami, pogost je angioedem. Bolnik ima pogosto tahikardijo. Življenje ogrožajoče manifestacije anafilaksije se pojavijo na dihalih ali obtočilih. Pri mlajših so večkrat usodne manifestacije s strani dihal, pri starejših pa s strani obtočil. Najtežje oblike anafilaksije lahko potekajo brez kožne prizadetosti, bolnik pa ima lahko bradikardijo.

KAJ VPLIVA NA RESNOST ANAFILAKSIJE

Anafilaksija poteka s hudo klinično sliko pri veliki izpostavljenosti alergenom ali če pride alergen neposredno v kri. Zanimivo je opažanje, da ima ob enakem stiku z alergenom veliko alergičnih oseb blago klinično sliko, na primer urtikarijo, nekateri zmerno klinično sliko in le manjši delež zelo hudo anafilaksijo. Zato domnevamo, da za anafilaksijo ni dovolj le prisotnost specifičnih protiteles IgE in izpostavljenost alergenom, ampak da na resnost klinične slike vplivajo tudi značilnosti efektorskih celic, predvsem mastocitov in bazofilcev.

Bolezni mastocitov, ki pripomorejo k težki klinični sliki anafilaksije, so mastocitoza (1), dedna α -triptazemija (*angl.* Hereditary Alpha Tryptasemia, HaT) (2,3) in sindrom aktivacije mastocitov (*angl.* mast cell activation syndrome, MCAS) (4).

MASTOCITOZA

Mastocitoza je klonalna, neoplastična proliferacija mastocitov (5). Zaradi mutacije gena cKIT, ki kodira receptor CD117, se mastociti hitreje razmnožujejo in se kopičijo v enem ali več organskih sistemih. Razlikujemo več tipov mastocitoze, ki jih razlikujemo glede na klinično sliko, razporeditev sprememb in izvid histopatoloških preiskav (Tabela 1). Približno 80 % bolnikov z mastocitozo ima prizadeto kožo. Pri sistemski mastocitozi je praktično vedno prizadet kostni mozeg.

Tabela 1. Razvrstitev mastocitoz.

Kožna mastocitoza • pigmentna urtikarija (Urticaria pigmentosa)/makulopapularna kožna mastocitoza • difuzna kožna mastocitoza • kožni mastocitom
Sistemska mastocitoza • indolentna sistemska mastocitoza • tleča sistemska mastocitoza • sistemska mastocitoza, povezana z drugo hematološko neoplazmo • agresivna sistemska mastocitoza • mastocitna levkemija
Mastocitni sarkom

KLINIČNA SLIKA INDOLENTNE MASTOCITOZE

Anafilaksija

Najbolj očitna manifestacija je huda anafilaksija. Pri bolnikih z mastocitozo je anafilaksija skoraj stokrat bolj pogosta kot v splošni populaciji. Doživi jo do 50 % bolnikov z mastocitozo. Diagnozo mastocitoza navadno ugotovimo, ko bolnika diagnostično obravnavamo zaradi epizode anafilaksije.

Daleč najpogostejša je z IgE posredovana anafilaksija po piku kožekrilca. Značilno se anafilaksija začne nekaj sekund ali minut po piku, v klinični sliki pa je v ospredju kolaps oziroma znižanje krvnega tlaka, ne da bi bolnik pred tem občutil srbenje ali imel kožne izpuščaje. Do anafilaksije včasih pride tudi brez prisotnosti specifičnih protiteles IgE. Nekatere komponente strupa kožekrilcev, nekatera zdravila pa tudi citokini, neuropeptidi in drugi mediatorji lahko neposredno aktivirajo mastocite preko specifičnih receptorjev.

Prizadetost kosti

Prizadetost kosti je ena najpogostejših manifestacij sistemske mastocitoze (SM) pri odraslih (6). Bolniki imajo lahko nejasno lokalizirane bolečine v kosteh in difuzno osteopenijo ali osteoporozo. Razširjenost osteoporoze pri SM se giblje med 10 % in 15 % pri bolnicah in med 30 % in 35 % pri bolnikih. Osteoporozo je lahko edina manifestacija SM.

Osteoporozo pri SM nastane zaradi lokalnega sproščanja mediatorjev iz mastocitov. Ključni mediator je histamin, ki neposredno spodbuja osteoklaste. Vpliva tudi na osteoblaste, da izločajo več RANKL (tj. ligand za receptor aktivator jedrnega faktorja κ -B). Iz mastocitov s sprošča tudi heparin.

Bolniku z novoodkriti SM izmerimo mineralno kostno gostoto na ledveni hrbtenici in kolku. Če ugotovimo osteoporozo, izključimo tudi morebitne sekundarne vzroke. Napravimo tudi

izhodiščno rentgensko slikanje celotne hrbtenice, s katerim prikažemo klinično neme zlome vretenc, ki so pri bolnikih s SM bolj pogosti kot pri ostalih bolnikih z osteoporozo.

Druge manifestacije

Klinično je večina bolnikov večino časa brez težav. Večina bolnikov z mastocitozo ima vsaj blage kožne spremembe. Poleg tipičnih kožnih sprememb (pigmentna urtikarija) se mastocitoza lahko kaže s srbenjem, rdečico, slabostjo, bruhanjem, drisko, glavobolom in peptičnimi razjedami prebavil.

Bolniki z mastocitozo so tudi bolj ogroženi za perioperativno anafilaksijo. Pri njih naj pri anesteziji ne bi uporabljali zdravil, ki sprožijo sproščanje mediatorjev iz mastocitov, kot so opiat in mišični relaksanti. Možen sprožilec anafilaksije so tudi radiokontrastna sredstva.

DIAGNOSTICIRANJE

Po trenutnih priporočilih diagnoza temelji na biopsiji kostnega mozga. Postavitev diagnoze zahteva prisotnost enega glavnega merila in enega pomožnega merila ali vsaj treh pomožnih meril.

Glavno (major) merilo:

- večžariščni gosti infiltrati mastocitnih celic v kostnem mozgu in/ali drugih organih, razen kože.

Pomožna (minor) merila:

- > 25 % mastocitov v aspiratu kostnega mozga ali tkiva je nezrelih ali atipičnih;
- mutacija KIT kodona 816 (*KIT* D816V) v kostnem mozgu, krvi ali drugem organu;
- mastociti izražajo CD25 in/ali CD2;
- serumska triptaza > 20 ng/mL.

Verjetno se bo pristop k opredeljevanju mastocitoze kmalu spremenil. Odkar so na voljo bolj natančne metode, ki omogočajo dovolj zanesljivo zaznavo mutacije *KIT* D816V v krvi, se je pokazalo, da med bolniki z anafilaksijo ta mutacija ni tako zelo redka in da ima večina bolnikov s prisotno mutacijo normalno bazalno koncentracijo triptaze (BT) (3). Med 374 bolniki z alergijo po piku kožečrtilca je imelo normalno bazalno koncentracijo triptaze 351 bolnikov. Pri njih smo ugotovili mutacijo *KIT* D816V v 8 %, predvsem pri bolnikih z zelo težko klinično sliko (18,2 % bolnikov z anafilaktičnim šokom je imelo prisotno mutacijo *KIT* D816V). Med 23 bolniki s povišano bazalno koncentracijo triptaze je imelo to mutacijo 26,1 % bolnikov.

ZDRAVLJENJE

Večina bolnikov ne potrebuje rednega zdravljenja. Bolniki, ki imajo histaminske simptome, naj prejemajo antihistaminike H1. Ulkusno bolezen zdravimo z antihistaminiki H2 ali zaviralci protonske črpalke. Vsi bolniki morajo biti opremljeni z dvema samoinjektorjema adrenalina. Za bolnike z anafilaksijo po pikih žuželk je indicirana trajna imunoterapija. Če imajo spon-tane anafilaksije, pride v poštev zdravljenje z omalizumabom.

Za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze so pomembni nefarmakološki ukrepi, s kalcijem in beljakovinami bogata prehrana ter vitamin D. Ker je glavni mehanizem kostne prizadetosti pri SM prevlada kostne razgradnje, za zdravljenje v prvi vrsti uporabljamo zaviralce kostne razgradnje, predvsem bisfosfonate. Če bolniki s SM in osteoporozo še niso utrpeli zlomov, bisfosfonate odmerjamo enako kot pri pomenopavzni osteoporozi.

Pri agresivnih oblikah mastocitoze pridejo v poštev kladribin, midostavrin, interferon-alfa, TKI-inhibitor imatinib ali avapritinib, kar sodi na področje hematologije.

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

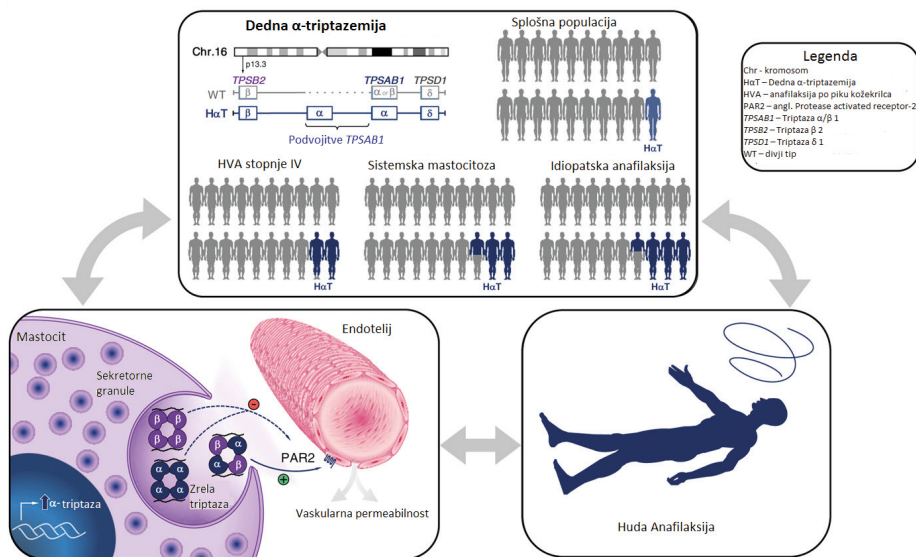
Pri večini bolnikov je indolentna mastocitoza stabilna in ne napreduje v bolj napredovalo obliko. Večina bolnikov ima normalno pričakovano življenjsko dobo.

DEDNA α -TRIPTAZEMIJA

Triptazo izločajo mastociti, ki so poleg bazofilcev ključne efektorske celice anafilaksije. Iz pro-triptaz preko zaporednih proteolitičnih cepitev nastane zrela tetramerna triptaza, ki je shranjena v granulah mastocitov. Pro-triptaze se lahko tudi konstitutivno izločajo v serum kot encimsko neaktivni pro-peptidi. Manj kot 1 % triptaze prispevajo bazofilci (8).

Poznamo tri topne oblike triptaz (α , β in δ) in eno triptazo (γ), vezano na membrano. Laboratorijsko merimo skupno triptazo, ki je vsota zrele in pro-oblik α -triptaz in β -triptaz. Na populacijski ravni se bazalna koncentracija triptaze v serumu razlikuje glede na starost in spol, ter se poveča zaradi debelosti in kajenja in zmanjša zaradi uživanja alkohola (8).

Zrele triptaze so tetramerne serinske proteaze, sestavljene iz α - in/ali β -izooblik, shranjene v granulah mastocitov (8).



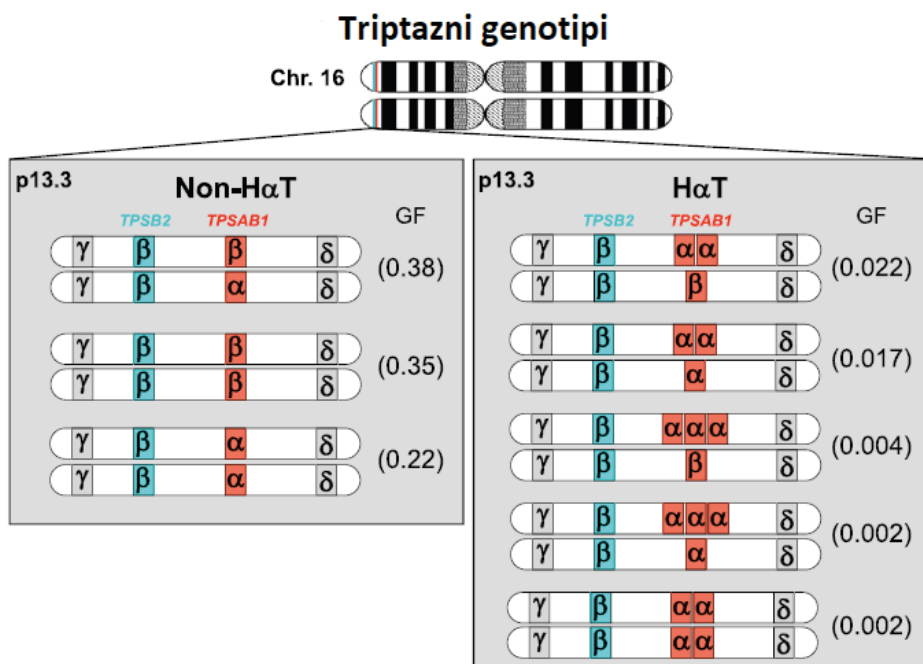
Slika 1. Značilnosti mastocitov pri bolnikih z dedno α -triptazemijo, ki ob degranulaciji izločajo heterotetramere α/β -triptaz. Heterotetrameri preko receptorja PAR2 akutno povečajo prepustnost ožilja in nagnjenost k hipotenziji ter so povezani s težjo klinično sliko anafilaksije (2).

Mastociti bolnikov z dedno α -triptazemijo ob degranulaciji izločajo večjo količino heterotetramerov α/β -triptaz (Slika 1) (8). Heterotetrameri α/β -triptaz (za razliko od homotetramerov α -triptaz in β -triptaz) aktivirajo PAR2 (angl. Protease activated receptor-2), kar poveča prepustnost ožilja in poslabša hipotenzijo, zato je klinična slika anafilaksije težja (2). To je tudi

prvi mehanicistični dokaz, zakaj in kako dedna α -triptazemija vpliva na klinični potek anafilaksije (2). Heterotetrameri α/β -triptaz inducirajo tudi nevrogeno vnetje (8). Posamezniki, pri katerih HaT ni prisoten, torej te specifične poti ne morejo aktivirati (tvorijo zgolj homotetramere) oziroma jo aktivirajo dosti manj izrazito (nižje koncentracije α/β -heterotetramerov) kot posamezniki s HaT.

GENETIKA ČLOVEŠKEGA TRIPTAZNEGA LOKUSA

Genetika človeškega triptaznega lokusa je kompleksna. Lokus je sestavljen iz štirih paralognih genov (*TPSG1*: Triptaza- γ , *TPSB2*: Triptaza- β 1-3, *TPSAB1*: Triptaza- α / β 1-2 in *TPSD1*: Triptaza- δ), ki se nahajajo v nestabilni subtelomerni regiji (p13.3) kromosoma 16 (Slika 1) (7,8). Ker je triptazni lokus mesto pogoste genetske rekombinacije, so se številni triptazni geni najverjetneje razvili preko podvojitve in obratov genov tega območja. Čeprav vsi ti geni kodirajo triptaze, samo gena *TPSB2* in *TPSAB1* kodirata štiri glavne izomerne oblike (β 1 (β), β 2, β 3 in α), ki so glavna biološko pomembna triptaza in jo običajno merimo kot triptazo v serumu. Gen *TPSB2* kodira samo β -triptazo, medtem ko *TPSAB1* nosi zapis bodisi za izoobliko α ali izoobliko β (Slika 2). Ker so posamezne izooblike podobne (več kot 97 %), je razlikovanje med različnimi izooblikami zahtevno (7,8).



Slika 2. Triptazni genotipi lokusa na kromosomu 16p13.3 in njihove frekvence (angl. genotype frequency, GF) pri zdravih osebah in pri osebah z dedno α -triptazemijo (HaT) (8). HaT je rezultat duplikacij aa ali triplikacij aaa na genu *TPSAB1* in se deduje na avtosomno dominanten mendelski način.

Do nedavnega je veljalo, da imajo posamezniki po eno kopijo *TPSB2* in *TPSAB1*. Najpogostejši genotipi *TPSAB1* so α/α , α/β in β/β , medtem ko sta na *TPSB2* prisotni dve dodatni kopiji β -triptaze (7). Posamezniki z genotipom $2\alpha:2\beta$ ($\alpha, \beta/\alpha, \beta$) imajo dve kopiji α -triptaze na nasprotnih alelih (po ena kopija podedovana od vsakega starša), kar ne predstavlja povečanega

števila kopij *TPSAB1*. Približno 4–5 % populacije podeduje dodatne kopije zaporedij, ki kodirajo α -triptazo (duplikacija ($\alpha\alpha$), triplicacija ($\alpha\alpha\alpha$), kar privede do povišane BT v serumu in HaT (7) (Slika 2). HaT je torej relativno pogost v splošni populaciji.

Dedna α -triptazemija in anafilaksija

Pred kratkim smo v sodelovanju z Nacionalnim inštitutom za zdravje/Nacionalnim inštitutom za alergijske in infektivne bolezni ZDA (*angl.* National Institute of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH/NSAID) pokazali, da je dedna nagnjenost k težki klinični sliki anafilaksije posledica triptaznih podvojitvev gena *TPSAB1* (Slika 2) in se pojavlja v sklopu dedne α -triptazemije (2,3). Vsi do sedaj opisani posamezniki s HaT imajo vrednosti BT > 6 ng/mL oziroma 8 ng/mL (2,3,7,8,9). Po drugi strani je HaT najpogostejši vzrok povišane vrednosti BT (> 11,4 ng/mL) v splošni populaciji, saj je HaT prisoten pri približno 90 % posameznikov iz splošne populacije s povišano BT. Te osebe so nagnjene k težjemu poteku anafilaksije po pikih kože/krilcev, enako velja tudi v primeru idiopatske anafilaksije (8). HaT je pogost pri bolnikih z mastocitozo (17 %), pri katerih je prav tako povezan s težjim potekom anafilaksije (2,10).

HaT in anafilaksija po pikih žuželk

Pri neselekcioniranih posameznikih s HaT je anafilaksija po pikih žuželk 3- do 4-krat bolj pogosta (16 %) kot je razširjenost (prevalenca) v splošni populaciji (8). Vendar izsledki nedavnih raziskav kažejo, da je razširjenost (prevalenca) povečana (>10 %) za HaT samo pri bolnikih z najtežjo klinično sliko anafilaksije po piku kože/krilca (reakcija Mueller tip IV) (2,3). HaT torej ni povezan s senzibilizacijo IgE za strup kože/krilcev, ampak s kliničnim potekom anafilaksije, zelo verjetno preko opisanega specifičnega mehanizma heterotetramerov α/β -triptaz, ki vplivajo na akutno povečanje prepustnosti ožilja in hipotenzijo ter s tem na težji potek anafilaktične reakcije (Slika 2). Ker ima velika večina bolnikov z anafilaksijo po pikih žuželk in povišano BT brez mastocitoze HaT (81 in 82 %) (2,3) in ker so pred kratkim pokazali, da je poglavitni vzrok povišane BT pri alergiji za strup kože/krilcev HaT (65 %), bi bilo pri določenemu deležu bolnikov potrebno laboratorijsko diagnosticiranje dedne α -triptazemije (genotipizacija triptaznega lokusa). Tako je Ameriški kolegij za alergologijo, astmo in imunologijo (*angl.* American College of Allergy, Asthma & Immunology, ACAAI) pred kratkim predlagal testiranje vseh bolnikov z anafilaksijo po piku žuželk in BT > 8 ng/mL, prav tako pa tudi bolnikov z zelo hudo anafilaksijo in BT 6–8 ng/mL (8). Ker gre za dedne spremembe, bomo verjetno v prihodnosti testirali tudi sorojence oziroma bližnje sorodnike. Pomembno je tudi razumevanje, da HaT in mastocitoza neodvisno vplivata na težji potek anafilaksije po piku kože/krilcev, njun učinek pa je sinergističen (2,8). Postavlja se tudi vprašanje glede trajanja imunoterapije pri bolnikih s HaT, saj pri bolnikih z mastocitozo izvajamo imunoterapijo s strupi kože/krilcev doživiljenjsko (1). Zato bodo potrebne nadaljnje raziskave, v katerih bodo preučili, ali HaT po zaključku imunoterapije poveča verjetnost relapsov.

HaT in idiopatska anafilaksija

Pred kratkim smo pokazali, da ima 17 % bolnikov z idiopatsko anafilaksijo HaT; vsi ti bolniki so imeli zelo težek potek anafilaksij in BT > 11,4 ng/mL in niso imeli mastocitoze (2). V tej raziskavi so HaT identificirali pri vseh bolnikih z idiopatsko anafilaksijo in povišano bazalno triptazo (brez mastocitoze). Rezultati jasno kažejo, da je HaT povezan z idiopatsko anafilaksijo, in utemeljujejo potrebo po HaT-testiranju pri bolnikih z idiopatsko anafilaksijo in povišanimi vrednostmi bazalne triptaze (8).

HaT, anafilaksija in mastocitoza

Pri posameznikih z mastocitozo je tveganje za anafilaksijo do 50 % (5). Pri posameznikih z anafilaksijo po piku kožekrilca ali idiopatsko anafilaksijo je verjetnost HaT nekajkrat večja (za 15–20 %) kot v splošni populaciji (8). Čeprav obe stanji neodvisno eno od drugega povečata tveganje za anafilaksijo (2,3,8), so pokazali, da se stanji pogosto pojavljata hkrati (2,3).

V nedavnih dveh večjih raziskavah so ugotovili, da je HaT prisoten pri 17 % posameznikov z mastocitozo in da imajo ti bolniki višje tveganje za anafilaksijo in težji potek anafilaksije kot posamezniki z mastocitozo brez HaT (2,10). Tudi pri posameznikih z mastocitozo in HaT je biološko ozadje povišanega tveganja za težjo reakcijo najverjetneje posledica heterotetramerov α/β -triptaz, ki vplivajo na prepustnost žilja (8) (Slika 2).

Glede odnosa med mastocitozo in HaT moramo omeniti tudi morebitni vpliv HaT na diagnostična merila za mastocitozo (11). BT > 20 ng/mL na podlagi priporočil Svetovne zdravstvene organizacije (*angl.* World Health Organisation, WHO) je danes pomožno (minor) merilo za mastocitozo (11). Ta priporočila so izoblikovali na podlagi razporeditve BT v normalni populaciji. Odkar vemo, da je poglavitni razlog povečanega BT v splošni populaciji HaT, razmišljajo o modifikaciji tega merila. Predlagali so korekcijski faktor, pri katerem vrednost BT delimo s številom kopij α gena *TPSAB1* (3), a bodo pri tem postopku potrebne pazljivost, nadaljnje raziskave in klinična validacija tega pristopa (3).

Laboratorijsko diagnosticiranje dedne α -triptazemije (genotipizacija triptaznega lokusa)

Zaradi zapletene genetske strukture, prisotnosti zaporedij z visokim deležem GC in velike podobnosti med zaporedji, ki kodirajo izooblike α -triptaze in β -triptaze, ter prisotnosti več paralogov na enem lokusu je natančna določitev števila kopij posamezne izooblike na triptaznem lokusu tehnično zahtevna (8). Zaradi te strukturne kompleksnosti in podobnosti zaporedij je sekvenciranje nove generacije (*angl.* next-generation sequencing, NGS) omenjenega lokusa težavno, podobno kot tudi razlikovanje med različnimi izooblikami triptaz na proteinski ravni. Lyons in sodelavci so leta 2016 razvili metodo, ki s pomočjo digitalnega kapljičnega PCR (*angl.* digital droplet PCR, ddPCR), omogoča natančno določitev števila kopij *TPSAB1* (7). Z ddPCR absolutno kvantifikacijo določene tarčne sekvence in digitalno analizo izvajamo vzporedno v 20000 enkapsuliranih kapljičnih kompartmentih. Pred kratkim smo metodologijo ddPCR uporabili pri diagnosticiranju dedne α -triptazemije na večji kohorti ameriških, italijanskih in slovenskih bolnikov z anafilaksijo po piku kožekrilca z idiopatsko anafilaksijo ali mastocitozo (2). Metodologijo ddPCR za diagnosticiranje dedne α -triptazemije smo nato validirali na dodatni prospektivni kohorti slovenskih bolnikov z anafilaksijo po piku kožekrilca (3). Laboratorijsko diagnosticiranje dedne α -triptazemije tako rutinsko izvajamo tudi v Sloveniji.

SINDROM AKTIVACIJE MASTOCITOV

Diagnozo postavimo, če bolnik hkrati izpolnjuje tri merila: ima značilne spontane simptome sistemske aktivacije mastocitov s prizadetostjo vsaj dveh organskih sistemov (anafilaksija, urtikarija, zardevanje, trebušni krči, driska, sinkope, tahikardija), laboratorijske kazalnike aktivacije mastocitov (povečanje koncentracije triptaze za 20 % plus 2 ng/mL) ter dober odziv na zdravljenje z antihistaminiki oziroma zdravili, ki delujejo na mastocite (12,13). Klinična manifestacija MCAS je tudi sindrom posturalne ortostatske tahikardije (*angl.* postural

orthostatic tachycardia syndrome, POTS), za katerega je značilen porast srčne frekvence za vsaj 30/minuto v 10 minutah v stoječem položaju. Pogosto bolniki občuti palpitacije, vrtoglavico, dispnejo, glavobol in utrujenost. Med bolnike z MCAS uvrščamo tudi bolnike, pri katerih ugotovimo mutacijo KIT D816V, a ne izpolnjujejo diagnostičnih meril za mastocitozo. Ti bolniki so klasificirani kot primarni ali klonalni MCAS (12). Sekundarni MCAS so slabo opredeljena skupina bolnikov, pri katerih se patogeneza povezuje z (neznano) senzibilizacijo IgE ali drugim preobčutljivostnim in vnetnimi mehanizmi (12). Najslabše imunopatološko definirana je skupina bolnikov z idiopatskim MCAS, pri katerih je etiologija neznana (12).

LITERATURA

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
2. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:622–32.
3. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:621–626.e7.
4. Gülen T, Akin C, Bonadonna P, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021:S2213–2198(21)00676–0.
5. Gangireddy M, Ciofoaia GA. Systemic Mastocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
6. Gehlen M, Schmidt N, Pfeifer M, Balasingam S, Schwarz-Eywill M, Maier A, et al. Osteoporosis Caused by Systemic Mastocytosis: Prevalence in a Cohort of 8392 Patients with Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2021 Jul 5. doi: 10.1007/s00223-021-00887-4.
7. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016;48:1564–9.
8. Glover SC, Carter MC, Korošec P, Bonadonna P, Schwartz LB, Milner JD, et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: Hereditary alpha-tryptasemia and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021:S1081-1206(21)00567–6.
9. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3549–56.
10. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood* 2021;137:238–47.
11. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129:1420–7.
12. Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nedoszytko M, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci* 2020;21:9030.
13. Kacar M, Denman S, Savic S. Selective Response to Omalizumab in a Patient With Concomitant ncMCAS and POTS: What Does it Teach us About the Underlying Disease? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018;28:261–3.



**AKTUALNE TEME
GASTROENTEROLOGIJA**

5 /

ENDOSKOPSKO ZDRAVLJENJE PREKANCEROZ TER RAKOV ŽELODCA, DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

ENDOSCOPIC MANAGEMENT OF PRECANCEROUS LESIONS AND
CANCERS OF THE STOMACH, RECTUM AND COLON

SAMO PLUT, ALEKSANDAR GAVRIČ

IZVLEČEK

Endoskopska polipektomija ima pomembno vlogo pri preprečevanju rakov v prebavni cevi. Odstranitev predrakavih adenomatoznih polipov zmanjša tako pojavnost kot umrljivost zaradi raka. Osnova za odločitev o načinu zdravljenja je dobra endoskopija, ki vključuje optično diagnozo. Omogoča namreč oceno tveganja morebitne globoke submukozne invazije, ki terja kirurško obravnavo. Zgodnjega raka želodca in debelega črevesa in danke lahko z novimi endoskopskimi metodami uspešno pozdravimo brez invazivnega kirurškega posega. Manjše spremembe odstranjujemo s polipektomijsko zanko z elektrokoagulacijo ali brez nje, večje spremembe v prebavilih pa z metodami endoskopske mukozne resekcije (EMR), endoskopske submukozne disekcije (ESD) in endoskopske resekcije celotne prebavne stene (FTRD). Odločitev o metodi je odvisna od umeščenosti, velikosti ter endoskopskih in/ali histoloških značilnosti spremembe. Najpomembnejša zapleta endoskopske polipektomije sta krvavitev in perforacija, ki ju v veliki večini lahko razrešimo endoskopsko, sicer pa je potrebno kirurško ukrepanje.

Ključne besede: polipektomija, EMR, ESD, FTRD, zgodnji rak, želodec, debelo črevo, danka.

ABSTRACT

The role of polypectomy in the prevention of gastrointestinal cancer is now well established. Resection of precancerous adenomatous polyps reduces cancer incidence and mortality. Good quality endoscopy includes proficient optical diagnostics and is crucial for the selection of treatment. By means of optical chromoendoscopy we can assess potential deep submucosal invasion and thus refer the patient to surgeon. Endoscopic treatment of early gastric and colorectal cancer can be curative and enables the patient to avoid more invasive and costly surgical procedure. Smaller lesions can be removed with a cold or hot snare polypectomy technique. Larger lesions require advance endoscopic polypectomy techniques, notably endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection and full thickness resection. Selection of optimal method depends on location, size and endoscopic/histologic characteristics of the lesion. Major complications of endoscopic polypectomy include delayed bleeding and perforation. Most complications can be managed endoscopically, in case of failure surgical intervention is needed.

Keywords: polypectomy, EMR, ESD, early cancer, stomach, colon, rectum.

UVOD

Endoskopska polipektomija ima pomembno vlogo pri preprečevanju in zdravljenju raka želodca (1) in kolorektuma (2), saj nove endoskopske tehnike omogočajo odstranjevanje predrakavih in rakavih sprememb na sluznici prebavil (vključno z začetnim rakom).

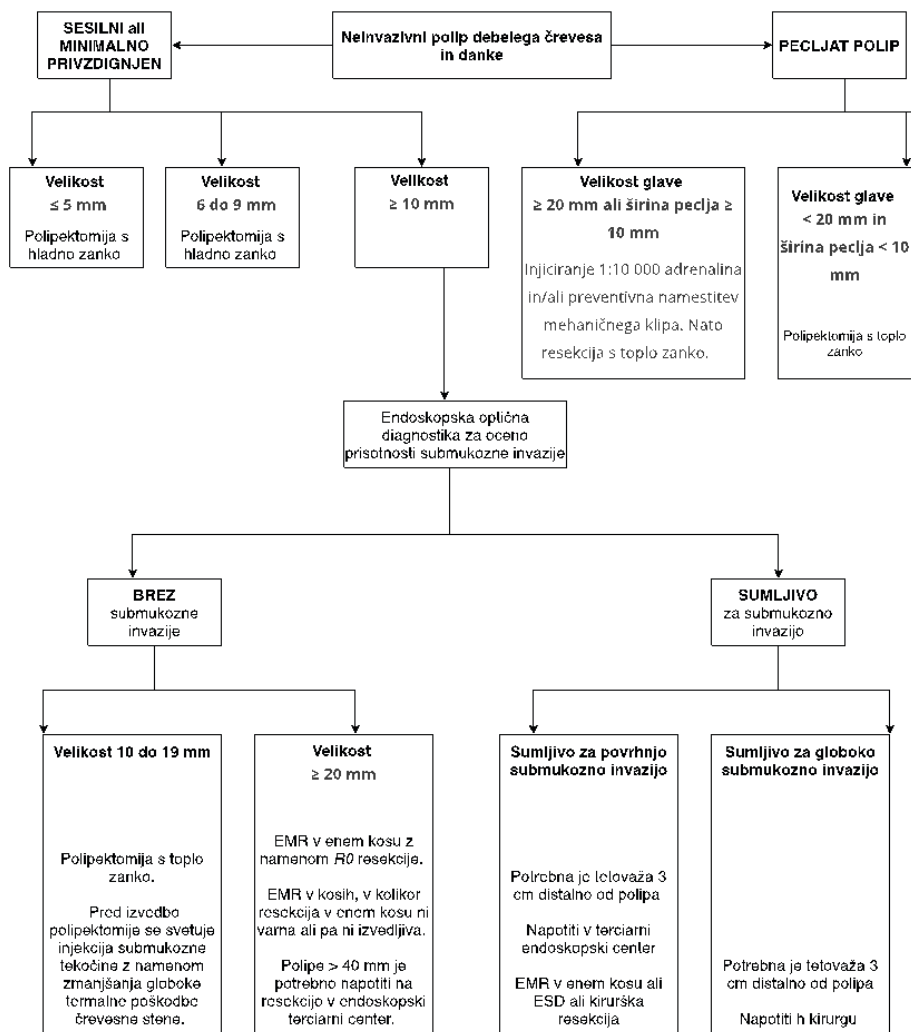
Po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) govorimo o zgodnjem raku želodca (3) v primeru invazije mukoze in submukoze, neodvisno od prizadetosti lokalnih in regionalnih bezgavk (T1Nx). Endoskopsko zdravljenje pride v poštev pri vseh spremembah na želodčni sluznici, ki smo jih bodisi s histološkim ali endoskopskim diagnosticiranjem opredelili kot predrakave (displazija nizke ali visoke stopnje), ter le pri začetnem, invazivnem, na sluznico omejenem raku z nizkim tveganjem razsoja v lokalne in regionalne bezgavke (Tabela 1). Glede na dokončni histološki izvid se nato odločamo o morebitnem nadaljnjem kirurškem zdravljenju. Dodatno kirurško zdravljenje priporočamo ob prisotnosti limfovaskularne invazije, infiltracije submukoze > 500 mikrometrov (sm1), vraščanju tumorja v resekcijski rob in histoloških znakih ulceracije pri tumorjih, večjih od 30 mm. Pri odločanju o dodatnem kirurškem posegu upoštevamo voljo bolnika, morebitne pridružene bolezni in bolnikovo starost (4).

Tabela 1. Indikacije za ESD želodca (povzeto po ESGE (*angl.* European Society of Gastrointestinal Endoscopy) (4)).

Globina	Mukozna invazija (T1a)				Submukozna invazija (T1b)	
	ulkus -		ulkus +		SM 1	SM 2
histologija	≤ 20 mm	> 20mm	≤ 30 mm	> 30 mm	≤ 30 mm	
intestinalni tip	ESD	ESD	ESD	KRG	ESD	KRG
difuzni tip	ESD/KRG*	KRG: gastrektomija z disekcijo bezgavk				

Pri začetnem (T1) raku debelega črevesa in danke je tveganje za razsoj v bezgavke manjše. Kot kurativno opredelimo vsako odstranitev začetnega raka, s katero smo tumor odstranili v enem kosu z varnostnim robom vsaj 1 mm in ugodnimi histološkimi značilnostimi (brez limfovaskularne invazije, dobro diferenciacijo G1/G2 karcinoma in invazijo v submukozo 1 mm ali manj) (4). Velika večina kolorektalnih polipov je manjših od 10 mm, z uporabo sodobnih metod endoskopske optične diagnoze pa lahko na podlagi kriptnega vzorca polipa in nekaterih morfoloških značilnosti sklepamo o prisotnosti morebitne submukozne invazije. Nesuspektne manjše polipe odstranimo z metodo t. i. hladne polipektomije, pri kateri uporabimo zanko brez elektrokoagulacijskega toka. Polipe, večje od 10 mm, odstranimo s polipektomijsko zanko in elektrokoagulacijo (t. i. vroča polipektomija). Praviloma med t. i. velike kolorektalne polipe uvrščamo polipe, ki so večji od 20 mm (1); če so endoskopsko nesuspektnega videza, jih odstranimo z endoskopsko mukozno resekcijo (EMR). V primerih povrhnje submukozne invazije moramo polip odstraniti z metodo endoskopske submukozne disekcije (ESD), saj omogoča pridobitev celotnega polipoidnega/karcinomskega tkiva v enem kosu, kar je ključnega pomena za natančno histološko analizo in opredelitev tveganja za razsoj malignih celic v lokalne in regionalne bezgavke. Pri recidivnih polipih na brazgotini se poslužujemo tehnike endoskopske resekcije celotne črevesne stene (*angl.* full thickness resection device, FTRD). Na zahtevnost endoskopske polipektomije vplivajo anatomska umeščenost, velikost in morfologija polipa. Poseben pomen za uspešnost in varnost posegov imata izkušnost in usposobljenost endoskopista. Ker je učna krivulja dolga in je potrebno dovolj veliko število posegov letno, jih izvajamo samo v specializiranih terciarnih centrih (2). Endoskopska resekcija je varna in ima malo klinično pomembnih zapletov, kot sta krvavitev in perforacija.

Recidivi so ob uporabi ustreznih tehnik endoskopske resekcije redki, zato polipe večinoma lahko varno odstranimo po endoskopski poti.



Slika 1. Algoritem ukrepanja pri neinvazivnem polipu debelega črevesa in danke.

OPTIČNA DIAGNOZA

Natančen pregled površine polipa je pomemben del sodobne endoskopske obravnave bolnikov s kolorektalnimi polipi in sumljivimi spremembami v želodcu. Svetuje se uporaba endoskopov visoke ločljivosti in digitalne kromoendoskopije (*angl.* Narrow Band Imaging, NBI). Pri ocenjevanju prisotnosti morebitne submukozne invazije upoštevamo morfološke značilnosti polipov in kriptno strukturo na površini. V vsakodnevni klinični praksi uporabljamo Pariško klasifikacijo (6), s katero polipe opredelimo glede na zunanje morfološke značilnosti, in klasifikacijo NICE (7), ki je v pomoč pri prepoznavi globoke submukozne invazije. Podrobnejši opis omenjenih klasifikacij presega okvire prispevka.

ENDOSKOPSKA MUKOZNA RESEKCIJA

Endoskopsko mukozno resekcijo (EMR) so prvič opisali že v 70. letih 20. stoletja (8), vendar se metoda vse do danes ni bistveno spremenila. Temelj EMR je aplikacija tekočine v submukozni prostor, ki ga na ta način razširimo in skupaj z mukozo ločimo od mišične plasti (*muscularis propria*). Sledi elektroresekcija, s katero odstranimo polip (neoplastično tkivo benignega polipa se nahaja le v mukozni plasti stene debelega črevesa). Z vbrizganjem tekočine v submukozo zmanjšamo tveganje perforacije in poškodbe mišične plasti. Kot submukozni injektat uporabimo koloidno tekočino (npr. Gelofusine), saj dlje ostane v nastalem »submukoznem žepu«. Na podlagi razpoložljivih raziskav učinek dodajanja adrenalina še ni povsem jasen, saj si rezultati doslej objavljenih raziskav, v katerih so preučevali pojavnost zapoznele krvavitve, nasprotujejo (8). Submukoznemu injektatu dodamo še modro barvilo (najpogostejše metilensko modrilo), ki obarva submukozo, morebitnega adenomskega ostanka in mišične plasti pa ne. Uporaba barvila je v pomoč pri pregledu polipektomijskega defekta za oceno morebitnih adenomskih ostankov in globoke poškodbe stene.

EMR je priporočljiva za sesilne polipe, večje od 10 mm (Slika 1), EMR v enem kosu pa za polipe do velikosti 20 mm. Polipe velikosti 20–25 mm prav tako lahko odstranimo v enem kosu, čeprav v nedavno objavljenih raziskavah nakazujejo, da je verjetnost zapletov po EMR v enem kosu za polipe velikosti 20–25 mm večja (9). Velikost 20 mm je tudi neuradna arbitrarna meja za t. i. velike polipe. Smernice za odstranjevanje polipov, večjih od 25 mm, priporočajo EMR v več kosih (*angl.* piecemeal EMR, pEMR).

Čeprav velikost ni edini dejavnik, ki vpliva na stopnjo zahtevnosti endoskopske resekcije, se tveganje zaplete in nepopolno endoskopsko resekcijo z velikostjo polipa povečuje. K težavnostni stopnji prispeva tudi anatomska umeščenost polipa. Polipi, ki se nahajajo ob slepiču, neposredno ob valvuli Bauchini in v distalnem rektumu, so praviloma težje endoskopsko odstranljivi. Submukozna fibroza zaradi prejšnjih biopsij ali poskusov endoskopske resekcije ali neustrezne aplikacije tetovaže prav tako poveča zahtevnost endoskopske resekcije. Fibroza povzroči adhezijo mukoze in submukoze na mišično plasti (*muscularis propria*), kar poveča tveganje za nepopolno endoskopsko odstranitev polipa in za poškodbo mišične plasti ter celo perforacijo (8). Zelo pomembno je, da polipov v kolonu in rektumu, ki jih ne name ravamo odstraniti pred napotitvijo v endoskopski terciarni center, ne biopsiramo in ne prič nemo z resekcijo. Takšno ukrepanje je primer dobre prakse in prispeva k manjši stopnji napo titev benignih polipov na kirurško resekcijo. Endoskopska resekcija ja v primerjavi s kirurško odstranitvijo stroškovno bolj učinkovita (10).

Vse spremembe na sluznici želodca moramo biopsirati ter v primeru predrakavih ali rakavih sprememb bolnika napotiti v terciarni endoskopski center, kjer jih moramo odstraniti v enem kosu (t. i. »*en bloc*« resekcija). Zaradi večjega tveganja nepopolne resekcije z EMR odstranju jemo le sesilne polipe do velikosti 20 mm (5).

ENDOSKOPSKA SUBMUKOZNA DISEKCIJA

Endoskopska submukozna disekcija (ESD) je tehnika, ki so jo na Japonskem sprva uvedli za zdravljenje zgodnjega želodčnega karcinoma v 90. letih prejšnjega stoletja. Glavna prednost ESD v primerjavi z EMR je možnost resekcije *en bloc* oziroma R0 resekcije večjih polipov (> 20 mm). To je zlasti pomembno pri maligniziranih polipih. Histološki resektat, ki smo ga pridobili z ESD, omogoči natančno histološko oceno, kar je pomembno pri subtilni submukozni

invaziji. Globino submukozne invazije namreč ni moč določiti pri polipih, ki so poslani v več delih. Druga prednost je tveganje recidiva, ki se po ESD pojavi manj pogosto kot pri pEMR. Nenazadnje ESD v primeru zgodnjega karcinoma omogoča ozdravitev brez potrebe po dodatni kirurški resekciji.

Vpeljava ESD v "zahodni" svet je počasna. Pomembna omejitev ESD je dolga učna krivulja, ki ni posledica zgolj zahtevnosti same metode, ampak tudi majhnega števila sprememb, ki so primerne za ESD. Izkušnje in zadostno število opravljenih posegov se zato nabirajo zelo počasi. Večino kolorektalnih polipov brez submukozne invazije lahko namreč odstranimo z metodo pEMR.

Nedavno so objavili prispevek (11), v katerem so predlagane indikacije za ESD kolorektalnih polipov (Tabela 2).

Tabela 2. Predlagane indikacije za ESD v kolonu in rektumu v ZDA.

Polipi s povečanim tveganjem za submukozno invazijo
kriptni vzorec Kudo V
polip tipa IIc
kompleksna morfologija polipov tipa Is in tipa IIa+Is v rektosigmoidnem predelu
negrnulirani adenomi (LST-NG) $\geq$ 20 mm
granulirani adenomi (LST-G) $\geq$ 30 mm
rezidualni adenomi ali recidivni ostanki

RESEKCIJA CELOTNE STENE PREBAVIL

Najnovejša metoda endoskopske resekcije omogoča resekcijo celotne debeline stene prebavil. Na vrh endoskopa namestimo posebno napravo (*angl.* full thickness resection device, FTRD), v katero nato s prijemalnimi kleščicami potegnemo suspektno spremembo, ki jo nato izrežemo z zanko in elektroresekcijskim tokom (vključno z podležno mišično plastjo) ter defekt neposredno po resekciji zapremo s postavitvijo velikega kovinskega klipa (12).

ZAPLETI ENDOSKOPSKE RESEKCIJE

Glavna zapleta endoskopske resekcije polipov sta krvavitev in perforacija.

Krvavitve med samim endoskopskim posegom ne obravnavamo kot zaplet, saj jih lahko endoskopsko obvladamo. Kot zaplet pa opredelimo krvavitve, ki se pojavijo po zaključeni endoskopiji. Na podlagi izsledkov večjih retrospektivnih raziskav je tveganje popolipektomijske krvavitve v spodnjih prebavilih 0,5–2 % (13). Krvavitev po polipektomiji v želodcu je bolj pogosta in se pojavi v skoraj 10 % primerov. Najpomembnejši dejavniki tveganja za krvavitev po polipektomiji v kolonu in danki so velikost, anatomska umeščenost (npr. desni hemikolon) ter uporaba antitrombotičnih ali antikoagulantnih zdravil. Natančen pregled mesta odstranjenega polipa in termična koagulacija vidnih žil zmanjšata tveganje popolipektomijske krvavitve (4). Eden izmed ukrepov za zmanjševanje popolipektomijske krvavitve je postavitve klipov na polipektomijski defekt. Takšno preventivno ukrepanje se je izkazalo za učinkovito le, če se je polipektomijska rana zaprla v celoti in v predelu desnega hemikolona pri posameznikih, ki jemljejo antitrombotična zdravila (14). V primeru popolipektomijske krvavitve je indicirana ponovna endoskopija s poskusom endoskopske hemostaze, ki je v veliki večini primerov uspešna, ob neuspešnosti pa je indicirana interventno-radiološka embolizacija ali kirurška hemostaza.

Perforacija med endoskopsko resekcijo je redek zaplet, tveganje za perforacijo je ob ESD (do 4 %) bistveno večje kot ob EMR. Po končani endoskopski resekciji moramo polipektomijski defekt natančno pregledati, saj je zaprtje perforacije s klipi neposredno po endoskopski resekciji učinkovit ukrep, s katerim se v večini primerov izognemo operaciji. Nedavno so razvili t. i. Sydney klasifikacijo za oceno globoke muralne poškodbe in perforacije po endoskopski polipektomiji (5 stopenj) (15), pri kateri so stopnje III, IV in V klinično pomembne poškodbe stene kolona, stopnji IV in V pa predstavljata popolno perforacijo stene kolona oziroma rektuma. S pravočasno prepoznavo poškodbe in postavitvijo mehanskih klipov pri večini preiskovancev preprečimo pozne zaplete (peritonitis) in potrebo po kirurškem ukrepanju. V primeru pozne perforacije (ugotovljene ali nastale po zaključeni endoskopiji) je nujno kirurško zdravljenje.

LITERATURA

1. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial pre-cancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51:365–88.
2. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:270–97.
3. Farhat S, Yared R, Elmais T, et al. Endoscopic management of early colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Endosc*, 2020;5:1-7.
4. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: ESGE guideline. *Gastrointest Endosc* 2015;47:829–54.
5. Waddingham W, Nieuwenburg SAV, Carlson S, Rodriguez-Justo M, Spaander M, Kuipers EJ, et al. Recent advances in the detection and management of early gastric cancer and its precursor. *Frontline Gastroenterol* 2021;12:322–31.
6. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570–8.
7. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012;143:599–607.
8. Burgess NG, Bahin FF, Bourke MJ. Colonic polypectomy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015;81:813–35.
9. Tate DJ, Sidhu M, Bar-Yishay I, et al. Impact of en bloc resection on long-term outcomes after endoscopic mucosal resection: a matched cohort study. *Gastrointest Endosc* 2020;91:1155–63.
10. Nanda KS, Tutticci N, Burgess NG, Sonson R, Williams SJ, Bourke MJ. Endoscopic mucosal resection of laterally spreading lesions involving the ileocecal valve: technique, risk factors for failure, and outcomes. *Endoscopy* 2015;47:710–8.
11. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, Fukami N. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2019;17:16–25.
12. Schmidt AR, Meining A, Birk M, et al. Endoscopic Full-Thickness Resection in the Colorectum Using an Over-the-Scope Device - Interim Results of a Prospective Multicenter Study. *Gastrointest Endosc* 2016;5:AB119.
13. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M, Ikenoue T, et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006;64:73–8.
14. Turan AS, Pohl H, Matsumoto M, Lee BS, Aizawa M, Desideri F, et al. The role of clips in preventing delayed bleeding after colorectal polyp resection: an individual patient data meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2021. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.012
15. Burgess NG, Bassan MS, McLeod D, Williams SJ, Byth K, Bourke MJ. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut* 2017;66:1779–89.

SODOBNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S TUMORJI JETER

MODERN APPROACH TO PATIENTS WITH LIVER TUMOURS

GAŠPER BOLTEŽAR

IZVLEČEK

Široka dostopnost in vse pogostejša uporaba slikovnih preiskav trebuha sta povezani z naključnimi najdbami jetrnih lezij, ki se tako po etiologiji kot tudi naravnem poteku in napovedi izida med seboj močno razlikujejo. Izključiti moramo predvsem maligne bolezni. Večina malignih jetrnih tumorjev so zasevki. Primarni jetrni tumorji so manj pogosti, najpogostejša sta hepatocelularni karcinom in intrahepatalni holangiokarcinom. Sodobna obravnava bolnikov temelji na prepoznavanju klinične slike, dejavnikov tveganja, slikovnem diagnosticiranju, histološki potrditvi in multidisciplinarnem pristopu k zdravljenju.

Ključne besede: primarni jetrni tumorji, hepatocelularni karcinom, intrahepatalni holangiokarcinom.

ABSTRACT

Wide availability and frequent use of radiological studies of abdomen is associated with accidentally discovered liver lesions. These lesions differ in aetiology, natural course, and prognosis. Malignant liver lesions must be excluded. Most malignant lesions of liver are metastasis. Primary liver tumours are rare, most common are hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. Modern approach is based on clinical assessment, risk factors analysis, radiologic studies, histological verification, and multidisciplinary approach.

Keywords: primary liver tumours, hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma

UVOD

Široka dostopnost in vse pogostejša uporaba slikovnih preiskav trebuha, zlasti ultrazvočne preiskave in računalniške tomografije (CT), sta pogosto povezani z naključnimi najdbami brezsimptomnih žariščnih jetrnih lezij (1), ki se tako po etiologiji kot tudi po naravnem poteku in napovedi izida med seboj močno razlikujejo. Za pravilno nadaljnjo obravnavo je zato ključnega pomena, da posamezne lezije ustrezno prepoznamo. Prepoznavanje temelji na klinični sliki, prepoznavi dejavnikov tveganja za posamezna stanja, slikovnih preiskavah in histopatološkem pregledu odvzetih tkivnih vzorcev (2).

Pri bolnikih, ki nimajo simptomov, je večina naključnih najdb v jetrih benignih. Pri bolnikih z jetrno cirozo, kroničnim hepatitisom B, kroničnim hepatitisom C, napredovalo fibrozo ali

anamnezo maligne bolezni s potencialom za zasevanje v jetra moramo najprej izključiti maligno jetrno bolezen.

Večina malignih tumorjev jeter so zasevki. Primarni jetrni maligni tumorji vzniknejo iz celic, ki sestavljajo organ. Hepatocelularni karcinom vznikne iz hepatocitov, holangiokarcinom in biliarni cistadenokarcinom iz epitelnih celic žolčnih vodov, medtem ko angiosarkom, epiteloidni hemangioendoteliom iz epitelnih celic ali hepatoblastom iz različnih mezenhimskih celic jeter. Včasih pride kolizije dveh celičnih linij z nastankom hepatoholanigokarcinoma (3).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Pristop k diagnosticiranju je odvisen od okoliščin, v katerih je bila najdena sprememba. Večina bolnikov z novoodkritimi jetrnimi spremembami nima simptomov in klinični pregled pri njih ne pokaže posebnosti. Redko lahko bolnikove težave neposredno povežemo z odkritimi spremembami v jetrih (bolečina, tipna rezistenca, srbečica), nekoliko pogosteje pa so ob pregledu očitni znaki predobstoječe ali s spremembami vzročno povezane bolezni (npr. jetrne ciroze ali razširjene maligne bolezni).

Prepoznava dejavnikov tveganja omogoča ustrezno usmerjanje diagnostičnih postopkov. Pri bolnikih z jetrno cirozo je novoodkrita solidna jetrna sprememba najverjetneje hepatocelularni karcinom (HCC), žariščne spremembe pri bolniku z drugim prej znanim primarnim rakom pa so zelo verjetno zasevki. Pri bolnikih brez prepoznanih specifičnih dejavnikov tveganja je pristop k diagnosticiranju odvisen od velikosti najdb. Slikovne preiskave etiologije sprememb, manjših od 10 mm, zaradi omejene prostorske ločljivosti navadno ne morejo opredeliti. Zelo pogosto so spremembe te velikosti benigne (drobne ciste ali hemangiomi), zato je dovolj, da jih spremljamo z ultrazvočno preiskavo v trimesečnih intervalih (9–12 mesecev) (4). Solidne spremembe, večje od 10 mm, terjajo nadaljnjo opredelitev z drugimi slikovnimi metodami, kot sta CT s kontrastnim sredstvom v treh fazah in magnetnoresonančno slikanje jeter s hepatospecifičnim kontrastnim sredstvom. Uporaba UZ s kontrastnim sredstvom lahko spremembo na jetrih opredeli kot maligno s 95-odstotno občutljivostjo in 94-odstotno specifičnostjo (5). Biopsija je indicirana, če s slikovnimi preiskavami ne moremo pojasniti narave spremembe, a le, če pričakujemo, da bo izvid biopsije vplival na nadaljnjo obravnavo bolnika (6). Debeloigelna biopsija ima zaradi možnosti bolj izčrpnega pregleda tkiva (dodatna barvanja, pregled tkivne arhitekture) večjo diagnostično vrednost od tankoigelnega citološkega vzorčenja (7).

HEPATOCELULARNI KARCINOM

Hepatocelularni karcinom (HCC) je najpogostejši primarni rak jeter, ki v večini primerov vznikne v že okvarjenih jetrih. Primarni jetrni raki so šesta najpogostejša vrsta raka v svetu ter četrty najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (8). V Sloveniji je bilo leta 2017 diagnosticiranih 262 primerov primarnega raka jeter, večina HCC (9). Najpogostejši dejavniki za razvoj HCC so kronična virusna okužba s hepatitisom B in kronična virusna okužba s hepatitisom C, prekomerno uživanje alkohola, v zadnjem času vse pogosteje tudi nealkoholna zamaščenost jeter (NAFLD) (10).

Klinična slika bolnikov s HCC je večinoma nespecifična, znaki in simptomi pa so številni.

Presejanje z ultrazvočnim pregledom trebuha opravimo pri bolnikih s kompenzirano jetrno cirozo stopnje A ali stopnje B po Child-Pughu ter pri bolnikih z jetrno cirozo C po Child-Pughu,

ki so kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter. V program zgodnjega odkrivanja so vključeni tudi bolniki z napredovalo jetrno fibrozo zaradi kroničnega virusnega hepatitisa B ali hepatitisa C (11).

Pri sumu na HCC opravimo zamejitvene preiskave z računalniško tomografijo prsnih in trebušnih organov s kontrastnim sredstvom (CT), po potrebi tudi z magnetnoresonančnim slikanjem jeter (MRI). Diagnozo postavimo z biopsijo in s pregledom tumorskega tkiva ali na osnovi tipičnega izgleda tumorja na posnetkih CT ali MRI pri znani jetrni cirozi (11).

Zdravljenje HCC je kurativno in paliativno. Kurativni načini zdravljenja so kirurška odstranitev, presaditev jeter in lokoablativne tehnike (11,12). Paliativni načini zdravljenja so lokalno zdravljenje z embolizacijo, pri razširjeni bolezni pa sistemsko zdravljenje. Pri izbiri najbolj ustreznega načina zdravljenja upoštevamo priporočila Barcelonske klinike za rake jeter (BCLC) (13). Prva odločitev o zdravljenju HCC je vedno predmet razprave multidisciplinarnega konzilija.

Vrsto let je bil edini način zdravljenja razširjene bolezni sorafenib – multikinazni inhibitor (TKI) (14). V zadnjih letih lahko v prvem redu uporabljamo tudi TKI lenvatinib, v drugem redu zdravljenja pa TKI regorafenib ali kabozantinib in monoklonsko protitelo proti receptorju za žilni endotelni rastni dejavnik 2 (VEGFR-2) ramucirumab (15–18).

Kot novost se je uveljavila kombinacija imunoterapije z monoklonskimi protitelesi, ki je pomembno pripomogla k uspešnosti zdravljenja bolnikov z razširjenim HCC. Atezolizumab je monoklonsko protitelo proti ligandu za programirano celično smrt (PD-L1), bevacizumab pa monoklonsko protitelo, ki se veže na žilni endotelni rastni dejavnik (VEGF). V klinični raziskavi 3. faze se je kombinacija atezolizumaba in bevacizumaba izkazala za značilno bolj učinkovito v primerjavi s sorafenibom (19). Omenjena terapija predstavlja standard zdravljenja.

HOLANGIOKARCINOM

Holangiokarcinom je adenokarcinom, ki vznikne iz epitelnih celic žolčnih vodov. Holangiokarcinome delimo na intrahepatalne, perihilarne in ekstrahepatalne. Intrahepatalna oblika predstavlja približno 10 %, perihilarna 50 % in ekstrahepatalna 40 % vseh holangiokarcinomov (20). Najpomembnejša dejavnika tveganja sta primarni sklerozirajoči holangitis in prisotnost biliarnih cist (21), med pomembnejšimi so tudi hepatolitiza, jetrna ciroza in kronični virusni hepatitis (22).

Klinična slika bolnikov z intrahepatalnim holangiokarcinomom je večinoma nespecifična. Bolniki najpogosteje navajajo topo bolečino v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, hujšanje in utrujenost. Pri bolnikih s perihilarnim in ekstrahepatalnim holangiokarcinomom je pogosto prva manifestacija bolezni tihonastala zlatenica zaradi zapore odtoka žolča (23).

Ob sumu na holangiokarcinom moramo opraviti zamejitvene preiskave s CT prsnih in trebušnih organov s kontrastnim sredstvom, MRI z MRCP, včasih tudi z endoskopsko retrogradno holangiografijo (ERCP). Če s slikovnimi preiskavami ugotovimo neoperabilno bolezen, moramo pri bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje, opraviti tudi verifikacijo bolezni z biopsijo (24).

Vsaka prva odločitev o zdravljenju holangiokarcinoma je predmet multidisciplinarnega konzilija.

Edini način ozdravitve je kirurški poseg. Radikalno kirurško zdravljenje je mogoče pri manj kot tretjini bolnikov in je povezano s 36-mesečnim srednjim preživetjem (25). Po kirurškem posegu v večini priporočamo dopolnilno sistemsko zdravljenje z radioterapijo ali brez nje

(24,26). Pri bolnikih z napredovalo boleznijo v primeru dobrega splošnega stanja in ustrezne telesne zmogljivosti ter odsotnosti pomembnih pridruženih bolezni se priporoča sistemsko zdravljenje. Evropsko združenje za medicinsko onkologijo priporoča genetsko testiranje tumorskih celic za odkrivanje specifičnih mutacij, kar omogoča tarčno zdravljenje (27). Če specifičnih mutacij ne dokažemo, najprej priporočamo zdravljenje s citostatiki; v naši klinični praksi se praviloma odločamo za kombinacijo gemcitabina in cisplatina (24,28).

BILIARNI CISTADENOM IN CISTADENOKARCINOM

Biliarni cistadenomi predstavljajo 3 % vseh cist v jetrih in 10 % vseh cist, ki so večje od štiri-centimetrov (13). Po videzu gre za septirane cistične formacije, lahko nepravilnih oblik, in s kalcinacijami, napolnjenimi z mucinozno ali serozno vsebino. Večinoma jih odkrijemo naključno. Glede na nizko občutljivost biopsije in možnost razsoja morebitne maligne komponente priporočamo njihovo odstranitev brez patohistološke potrditve (29). Učinkovitost nekirurškega zdravljenja (sistemska kemoterapija ali radioterapija) ni znana.

PRIMARNI JETRNI ANGIOSARKOM

Primarni jetrni angiosarkom je redek mezenhimski jetrni tumor, ki predstavlja 0,1–2 % vseh primarnih jetrnih tumorjev. Klinična prezentacija je raznolika, od naključne najdbe do jetrne odpovedi. Bolezen ima slabo napoved izida. Radikalna odstranitev je edini način ozdravitve, a bolezen pri 80 % bolnikov odkrijemo v napredovali fazi. Večina bolnikov ima povprečno preživetje manj kot 12 mesecev. Najpogostejši vzrok smrti je jetrna odpoved ali krvavitev iz tumorja v trebušno votlino (30).

HEPATIČNI EPITEOLIDNI HEMANGIOENDOTELIOM

Hepatični epiteolidni hemangioendotelium je zelo redek sarkom z ocenjeno pojavnostjo 1–2 primera na milijon ljudi. Je nizko do srednje malign tumor s tipičnim izgledom na slikovnih preiskavah, za dokončno diagnozo pa priporočamo histološko verifikacijo. Pri zamejeni bolezniji je na mestu odstranitev ali presaditev jeter. Standardnega zdravljenja pri napredovali bolezni ni. V primerjavi z drugimi primarnimi jetrnimi tumorji je napoved izida bolezni dobra, petletno preživetje pa približno 50 % (31).

HEPATOBLASTOM

Hepatoblastom je najpogostejši primarni maligni jetrni tumor v zgodnjem otroštvu. Pri odraslih je bolezen izjemno redka, saj so do leta 2016 v literaturi opisali 63 primerov. Napoved izida bolezni pri odraslih je izjemno slaba, saj je povprečno preživetje le 5 mesecev. Edini kurativni način zdravljenja je odstranitev. Drugega standardnega zdravljenja ni (32).

LITERATURA

1. Marrero JA, Ahn J, Reddy RK, Gastroenterology on behalf of the PPC of the AC of. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1328.
2. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012; 16:271–83.
3. Goodman ZD. Neoplasms of the liver. *Mod Pathol* 2007;Suppl 1:S49–60.
4. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 1999;210:71–4.
5. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med* 2010;31:492–9.
6. Limberg B, Höpker WW, Kommerell B. Histologic differential diagnosis of focal liver lesions by ultrasonically guided fine needle biopsy. *Gut* 1987;28:237–41.
7. Quinn SF, Nelson HA, Demlow TA. Thyroid biopsies: fine-needle aspiration biopsy versus spring-activated core biopsy needle in 102 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1994;5:619–23.
8. WHO. International agency for research on cancer. Globocan 2020. Dosegljivo 8.5.2021 na URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.
9. Zadnik V, Gašljevič G, Hočevar M, Ivanuš U, Jarm K, Pompe-Kirn V, et al. Rak v Sloveniji 2017. Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana;2020.
10. Schwartz JM, Carithers RL, Sirlin CB. Epidemiology and risk factors for hepatocellular carcinoma. Dosegljivo 8.5.2021 na URL: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-hepatocellular-carcinoma?search=hepatocellular%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H2.
11. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2018; 29:Supl N:238–55.
12. Lau WY, Leung TW, Lai BS. Preoperative systemic chemioimmunotherapy and sequential resection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001;233:236–41.
13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301–14.

14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
15. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73
16. Bruix J, Qin S, Merle P, Granita A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2016. Dosegljivo 9.6.2021 na URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
17. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
18. Zhou AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019. Dosegljivo 9.6.2021 na URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9).
19. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TK. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
20. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245:755.
21. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791-8.
22. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:95.
23. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:512-22.
24. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2016;27:28-37.
25. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008;248:84-96.
26. Schoff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1015.
27. Mosele F, Remon J, Mateo J, Wetphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO precision medicine working group. *Ann Oncol* 2020;31:1491-505.
28. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273.
29. Hai S, Hirohashi K, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, Tanaka H, et al. Surgical management of cystic hepatic neoplasms. *J Gastroenterol* 2003;38:759-64.
30. Rujeeerapaiboon N, Wetwittayakhlang P. Primary hepatic angiosarcoma: a rare liver malignancy – varying manifestations but grave prognosis. *Case Rep Gastroenterol* 2020;14:137-49.
31. Kou K, Chen YG, Zhou JP, Sun XD, Sun DW, Li SX, et al. Hepatic epitheloid hemangioendothelioma: Update on diagnosis and therapy. *World J Clin Cases* 2020;8:3978-87.
32. Celotti A, D'Amico G, Ceresoli M, Tomasoni M, Raimondo S, Baggi P, et al. Hepatoblastoma of the adult: A systematic review of the literature. *Surg Oncol* 2016;25:339-47.

NEREFLUKSNA VNETJA POŽIRALNIKA

NON-REFLUX INFLAMMATORY DISORDERS OF THE ESOPHAGUS

GREGOR NOVAK

IZVLEČEK

Simptomi in znaki, povezani s požiralnikom, so pogosta indikacija za endoskopsko preiskavo zgornjih prebavil. Najpogostejša najdba je refluksni ezofagitis, a v vsakodnevni klinični praksi vse pogosteje ugotavljamo tudi nerefluksne vnetne bolezni požiralnika. V prispevku se bomo osredotočili na pregled pogostejših nerefluksnih ezofagitisov.

Ključne besede: eozinofilni ezofagitis, infekcijski ezofagitis, medikamentozni ezofagitis.

ABSTRACT

Esophageal symptoms and signs are a common indication for endoscopy of the upper gastrointestinal tract. The most common finding is reflux esophagitis, but non-reflux inflammatory disorders of the esophagus are increasingly found in everyday clinical practice. In this paper, we will present an overview of the more common forms of non-reflux esophagitis.

Keywords: eosinophilic esophagitis, infectious esophagitis, drug-induced esophagitis.

UVOD

Simptomi in znaki, povezani s požiralnikom, so pogosta indikacija za endoskopsko preiskavo zgornjih prebavil, pri katerih pogosto opravimo biopsijo sluznice požiralnika. Najpogostejša najdba je refluksni ezofagitis, pri katerem zaradi refluksa želodčne vsebine nad gastroezofagealno stičnico najdemo vnetne spremembe predvsem distalnega požiralnika. V prispevku se osredotočamo na nerefluksna vnetja požiralnika, ki jih v vsakodnevni klinični praksi opazujemo vse pogosteje (1).

EOZINOFILNI EZOFAGITIS

Eozinofilni ezofagitis je za refluksnim ezofagitisom druga najpogostejša oblika kroničnega vnetja požiralnika. Gre za relativno novo, manj znano kronično imunsko pogojeno bolezen požiralnika, ki so jo v literaturi prvič opisali šele leta 1978 (2). V preteklosti je bila bolezen pomembna predvsem pri otrocih, danes pa jo vse pogosteje diagnosticiramo tudi pri odraslih.

Razširjenost (prevalenca) v zahodnem svetu je 34,4 primera na 100.000 prebivalcev. Pojavnost (incidenca) pri otrocih je 6,6/100.000, pri odraslih pa 7,7/100.000 prebivalcev na leto. Števila so v stalnem porastu (3). Vrh pojavnosti bolezni je med 30. in 50. letom starosti (4). Bolezen je bolj pogosta pri moških, razmerje pojavnosti med moškimi in ženskami pa je 3:1

(5). Pogostejše se pojavlja z drugimi imunsko pogojenimi boleznimi, kot so alergijski rinitis, astma, atopijski dermatitis in alergije na hrano (4).

Pri eozinofilnem ezofagitisu gre za multifaktorsko bolezen s pomembno vlogo genetskih, okoljskih in imunskih dejavnikov. Zbolijo genetsko nagnjeni posamezniki, pri katerih pride do pretiranega oz. napačnega imunskega odziva na alergene v hrani, manj verjetno v zraku. V patofiziologiji ima pomembno vlogo okrnjena sluznična pregrada požiralnika, ki omogoča prehod antigenov. Po nastopu akutnega vnetja se sprožijo kronični mehanizmi remodeliranja požiralnikove stene s povečanjem gladke mišičnine in fibroze, kar vodi v zožitve (6).

Značilen bolnik je moški z atopijo v starosti 30.–50. let. Pri odraslih so vodilni simptomi oteženo požiranje trde hrane, zagozdenje hrane v požiralniku in bolečine za prsnico. Pogostost eozinofilnega ezofagitisa, ki ga pri odraslih zaradi ezofagealnih simptomov ugotovimo z gastrokopijo, je 7 %, če je razlog gastrokopije disfagija ali zagozditev hrane v požiralniku pa lahko celo 50 % (4). Tipični simptomi pri otrocih so zgaga, bruhanje, slabost, bolečina v trebuhu, zavračanje hrane in zaostajanje v rasti (4).

Ob sumu na eozinofilni ezofagitis je preiskava izbire endoskopija zgornjih prebavil z biopsijami. Za eozinofilni ezofagitis so značilne tipične endoskopske spremembe požiralnika, npr. vzdolžne brazde, edem, eksudati, obroči, ki spominjajo na sapnik (trahealizacija požiralnika), in strikture oz. stenoze. Opisane spremembe lahko točkujemo z endoskopskim točkovnikom EREFS (*angl.* endoscopic reference score) (7). Potrditev diagnoze zahteva biopsije sluznice požiralnika, in sicer vsaj šest iz različnih delov požiralnika (navadno spodnja polovica in zgornja polovica). Biopsije odvajamo na mestih, kjer je sluznica najbolj spremenjena. Če endoskopsko ne ugotovimo patoloških sprememb požiralnika, opravimo slepe biopsije navidezno normalne sluznice. Diagnozo postavimo, če je pri patohistološkem pregledu na polju velike povečave prisotnih vsaj 15 eozinofilcev, ki infiltrirajo sluznico požiralnika (4).

Nezdravljeni EoE je povezan z vztrajanjem simptomov in vnetjem, ki vodi v remodelacijo požiralnika in nastanek zožitev in funkcionalnih motenj ter celo v nepopravljive zaplete. Obstajajo dokazi, da lahko z uspešnim protivnetnim zdravljenjem napredovanje omejimo (8). Zdravljenje EoE obsega različne ukrepe, tj. dieto, zdravila in dilatacijo požiralnika (*angl.* diet, drugs and dilatation, DDD). (6).

Cilj zdravljenja je nadzor vnetja, ki ga dosežemo z zmanjšanjem števila eozinofilcev v sluznici požiralnika. S tem zmanjšamo simptome ter preprečimo remodelacijo in fibrozo požiralnika (6). Pri nadzorovanju vnetja uporabljamo eliminacijske diete, inhibitorje protonске črpalke ali lokalne kortikosteroide. Z eliminacijskimi dietami preprečimo stik alergenov v hrani s steno požiralnika. Najbolj učinkovita je elementarna dieta, ki pa je klinično manj uporabna (izključno tekoče formule, ki so neokusne) (6,9). V klinični praksi pogostejše uporabljamo empirične eliminacijske diete, ki iz bolnikove prehrane postopno ali po posebnih protokolih izključijo šest skupin živil, in sicer mleko in mlečne izdelke, žita, vključno z glutenom, oreščke, jajca, sojo in morsko hrano. Uspešna je pri približno treh četrtinah bolnikov (4). Glavna pomanjkljivost eliminacijskih diet je slaba compliance. Druga možnost zdravljenja so zaviralci protonске črpalke, ki inducirajo histološko remisijo pri dobri polovici bolnikov (10). Zaviralci protonске črpalke so učinkoviti tudi za vzdrževanje remisije, ko odmerek znižamo na najnižji, še učinkovit odmerek (4). Tretja možnost je zdravljenje z lokalnimi steroidi. Do pred kratkim na slovenskem trgu ni bilo ustreznega pripravka za eozinofilni ezofagitis, zato smo si pomagali z zdravili za astmo v inhalatorjih, ki jih bolniki niso vdihnili, ampak pogoltnili s slino. Zadnji dve leti je na trgu lokalni kortikosteroid budezonid. Pri indukcijskem zdravljenju z orodisperzibilnimi tabletami (1 mg) dvakrat na dan po 6 tednih

zdravljenja dosežemo histološko remisijo pri več kot 90 % bolnikov (11). Že polovični odmerki je učinkovit za vzdrževalno zdravljenje vsaj eno leto (12). Tudi varnostni profil je ugoden, saj resnih neželenih učinkov niso zabeležili. Pri manjšini bolnikov se pojavi kandidiaza požiralnika (4,11).

V primeru zožitev (stenoz) opravimo dilatacije, s katerimi izboljšamo disfagijo pri kar treh četrtinah bolnikov (13). Poslužujemo se endoskopske balonske dilatacije ali bužiranja, katerih glavni zaplet je predrtje požiralnika, ki se pojavi v manj kot 1 % primerov (13).

INFEKCIJSKI EZOFAGITIS

Infekcijska vnetja požiralnika so lahko posledica okužbe z glivami, virusi ali bakterijami. Najpogostejše prizadene imunsko kompromitirane bolnike in bolnike z malignomi, sladkorno boleznijo, okužbo s HIV, nosečnice, bolnike, ki se zdravijo s širokospektralnimi antibiotiki, kortikosteroidi ali imunosupresivi, in bolnike po presaditvi organov. Pri ljudeh z normalnim imunskim odzivom so redkejša (1).

Kandidozni ezofagitis je najpogostejša glivična okužba požiralnika, povzročitelj je *Candida albicans*. Zlasti pogost je pri bolnikih z aidsom, pri katerih je merilo za postavitve diagnoze aids pri HIV-pozitivnih bolnikih. Navadno se bolezen kaže z disfagijo in odinofagijo, redkeje s prikrito ali manifestno krvavitvijo. Pogosto je pridružena kandidoza v ustni votlini. Endoskopsko vidne spremembe so tipični sivobelkasti plaki oz. psevdomembrane na vneti in pordeeli sluznici. Diagnozo potrdimo s histološkim pregledom (1). Zdravimo z antimikotiki.

Herpetični ezofagitis navadno ugotavljamo pri imunsko oslabljenih bolnikih, lahko pa se pojavi ob primarni okužbi z virusom herpesa tudi pri ljudeh z normalnim imunskim odzivom. Herpes simpleks virus tipa 1 je pogostejši od tipa 2. Nanj pomislimo pri bolnikih z generalizirano herpetično okužbo ali nazolabialnim herpesom s pridruženo bolečino pri požiranju. Poleg odinofagije in disfagije so lahko prisotni neješčost, slabost in bruhanje. Endoskopska značilnost herpetičnega ezofagitisa so številne vezikule in skledičaste razjede z rumenkastim eksudatom. Dokončna diagnoza je histološka, najprimernejše mesto biopsije pa rob razjede (1). Zdravilo izbire je aciklovir ali valaciklovir.

Tudi ezofagitis, povzročen s citomegalovirusom (CMV), je prisoten pri imunsko oslabljenih posameznikih. Endoskopsko je običajno razjed manj, a so lahko večje. Diagnozo CMV ezofagitis potrdimo s histološkim pregledom biopsij, najprimernejše mesto biopsije pa je baza razjede. Okužbo navadno zdravimo z ganciklovirjem (14).

Tuberkulozni ezofagitis se pojavlja zelo redko, in sicer pri aidsu in drugih stanjih z imunsko oslabljenostjo. Lokalni vnetni odgovor pogosto povzroča lokalno maso, ki jo lahko vidimo z radiološkimi preiskavami. Endoskopsko so navadno prisotne linearne razjede ali induracija, možen zaplet bolezni pa je fistula ali predrtje. Tipična histološka značilnost so granulomi, z barvanjem po Ziehl-Neelsenu pa lahko dokažemo na kislino odporne bacile (15).

Klinično pomemben bakterijski ezofagitis se je pojavlja izključno pri imunsko oslabljenih posameznikih. Pogostejša je sekundarna bakterijska kolonizacija področij s predhodno poškodbo požiralnika. Najpogostejši povzročitelji so po Gramu pozitivne bakterije (1).

KOROZIVNI EZOFAGITIS

Kavstične poškodbe požiralnika so posledica zaužitja korozivnih snovi, in sicer lugov in kislin. Korozivne poškodbe lahko povzročijo hude poškodbe požiralnika. Bolezen je najbolj

pogosta pri otrocih (približno 80 %), ki nenamensko zaužijejo čistilo (16). Pri odraslih je ta poškodba bolj pogosta pri psihiatričnih bolnikih in samomorilcih. Resnost poškodbe požiralnika je odvisna od količine in vrste korozivne snovi ter trajanja izpostavljenosti. Stopnja poškodbe sega od vnetja in erozij do globokih razjed, v najhujših primerih celo predrtja stene požiralnika z mediastinitisom ali peritonitisom. Po nekaj tednih se spremembe zacelijo z brazgotinami, ki lahko povzročajo zožitve, motilitetne motnje in refluksno bolezen požiralnika. Po zaužitju lugov je močno povečana verjetnost razvoja ploščatoceličnega karcinoma požiralnika. Histološke spremembe pri korozivnem ezofagitisu so nespecifične, zato jih je potrebno presojati v povezavi z anamnezo in klinično sliko (1,16).

Z ZDRAVILI POVZROČEN EZOFAGITIS

Pri tej bolezni zaužito zdravilo povzroči neposredno poškodbo požiralnikove sluznice. Vzrok ezofagitisa je mehanska poškodba zaradi zaostale tablete v požiralniku, redkeje njena kemijska sestava. Poškodba je najbolj pogosta v zgornji tretjini požiralnika na mestu relativne zožitve, kjer je prisoten pritisk aortnega loka in levega atrija na požiralnik, redkeje na mestu ezofagogastrične stičnice. Izpostavljeni so bolniki z motilitetnimi motnjami požiralnika in s kardiomegalijo (17). Bisfosfonati, predvsem alendronat, so močno kavstični in pogosto povzročijo hudo poškodbo požiralnika s posledičnimi strikturami. Tudi nesteroidni antirevmatiki in aspirin so pomembna skupina zdravil, ki prav tako povzročajo hudo lokalno reakcijo z razjedami, ki pogosto krvavijo, in s posledičnimi strikturami. Bolj pogosto je bolezen prisotna ob zaužitju antibiotikov, železa in askorbinske kisline, ki pa povzročajo manj hude poškodbe. Histološke spremembe so nespecifične, zato sta za postavitev diagnoze pomembni anamneza in klinična slika. Bolniki običajno tožijo za bolečino v prsih, ki se poslabša ob požiranju. Pogosto je prisotna tudi huda zgaga ali disfagija. Bolniki težave navadno že sami povežejo z zaužitjem tablete. Bolezen zdravimo z zaviralci protonske črpalke in prokinetiki, predvsem pa je pomembna edukacija bolnikov o preprečevanju tovrstnih poškodb (jemanje zdravila na tešče z dovolj tekočine, pokončni položaj po zaužitju zdravila itd.) (1,17).

LIMFOCITNI EZOFAGITIS

Limfocitni ezofagitis je slabo opredeljena entiteta, za katero je značilno povečano število limfocitov v sluznici požiralnika. Povezana je številnimi boleznimi, od refluksne gastroezofagealne bolezni, Crohnove bolezni in celiakije, do ahalazije in skleroderme. Verjetno gre za nespecifično vnetje, ki je povezano z različnimi boleznimi (1).

EZOFAGITIS PRI CROHNOVI BOLEZNI

Crohnova bolezen lahko prizadene kateri koli del prebavil, tudi požiralnik. Če je prizadet požiralnik, so skoraj vedno prizadeti tudi ostali deli prebavil. Prizadetost požiralnika je bolj pogosta pri otrocih (18). Endoskopsko so tipične fisuralne razjede. Histološka značilnost so ne-nekrotizirajoči granulomi, ki so prisotni v 60 % primerov (1).

EZOFAGITIS OB BOLEZNI PRESADKA PROTI GOSTITELJU

Prebavila so pogosto mesto prizadetosti bolezni presadka proti gostitelju, a je požiralnik prizadet zelo redko. Tipični simptomi so prsna bolečina in disfagija. Endoskopske vidimo ranljivo sluznico, vezikule, erozije ali razjede. Histološke spremembe so značilne in podobne kot pri prizadetosti kože v sklopu bolezni presadka proti gostitelju (1).

RADIACIJSKI EZOFAGITIS

Ezofagitis, povzročen z obsevanjem, pogosto ugotavljamo pri bolnikih po radioterapiji v področju prsnega koša, vratu in glave. Endoskopske spremembe vključujejo granulirano, edematozno sluznico in zoženo svetlino požiralnika. Histološke spremembe so značilne in lahko vztrajajo tudi več let po obsevanju (1).

EZOFAGITIS V SKLOPU VEZIKOBULOZNIH DERMATOZ

Požiralnik prizadenejo tudi številne avtoimunske bulozne dermatoze. Najpogostejši je navadni pemfigus (*pemphigus vulgaris*), ki prizadene požiralnik v kar polovici primerov. Odkritje sprememb na požiralniku je lahko prva manifestacija še brezsimptomne bolezni. Histološke spremembe in neposredna imunofluorescenca so podobne kot pri prizadetosti kože (1).

ZAKLJUČEK

Simptomi bolezni požiralnika, kot so disfagija, odinofagija, zgaga in prsna bolečina, so pogosta indikacija za endoskopijo zgornjih prebavil. Zaradi dobre dostopnosti ezofagogastroduodenoskopije z biopsijami za histološko analizo ugotavljamo vse več nerefluksnih ezofagitisov tudi v slovenskem prostoru. Posamezna vnetja požiralnika povzročajo patognomonične spremembe, na primer infekcijski ezofagitis, medtem ko druge povzročajo nespecifične spremembe in za pravilno diagnozo zahtevajo klinični kontekst. Poznavanje različnih patoloških entitet je ključno za pravilno postavitev diagnoze in za ustrezno zdravljenje.

LITERATURA

1. Almashat SJ, Duan L, Goldsmith JD. Non-reflux esophagitis: a review of inflammatory diseases of the esophagus exclusive of reflux esophagitis. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:89–99.
2. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298–301.
3. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1116–25.
4. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335–58.
5. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis: A Prevalent Disease in the United States That Affects All Age Groups. *Gastroenterology* 2008;134:1316–21.
6. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2019;25:4598–613.
7. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–95.
8. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H-U, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230–6.
9. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639–48.
10. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22.
11. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:74–86.
12. Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;159:1672–85.
13. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:713–20.
14. Maiorana A, Baccarini P, Foroni M, Bellini N, Giusti F. Human cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in apparently immunocompetent patients. *Hum Pathol* 2003;34:1331–6.
15. Jain SK, Jain S, Jain M, Yaduvanshi A. Esophageal tuberculosis: is it so rare? Report of 12 cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002;97:287–91.
16. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2013;19:3918–30.
17. Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, Kaltsas G, Digalakis M. Drug-induced esophagitis. *Dis Esophagus* 2009;22:633–7.
18. Rudolph I, Goldstein F, DiMarino AJ. Crohn's disease of the esophagus: Three cases and a literature review. *Can J Gastroenterol* 2001;15:117–22.

POLIPI KOLONA IN POLIPOZNI SINDROMI

COLON POLYPS AND POLYPOSIS SYNDROMES

ALEKSANDAR GAVRIĆ¹, BORUT ŠTABUC^{1,2}

IZVLEČEK

Rak debelega črevesa in danke je zaradi pogostosti in sorazmerno visoke umrljivosti pomemben globalni zdravstveni problem. Zaradi dobro opredeljenih in v zgodnji obliki lahko odstranljivih predrakavih sprememb ter zaradi dolge dobe sekvence epitelij–neoplastični polip–rak, lahko s kolonoskopijo s polipektomijo zaustavimo napredovanje v karcinom. V zadnjih 20 letih so po svetu vzpostavili presejalne programe za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb debelega črevesa in danke. Pomemben del presejalnega programa je kakovostna kolonoskopija. Poleg visoke stopnje odkrivanja neoplastičnih polipov moramo poskrbeti tudi za kakovostno izvedbo endoskopske polipektomije in ustrezno načrtovanje kontrolnih kolonoskopskih pregledov. Z izvajanjem presejalnih programov sta se zmanjšali pojavnost in umrljivost zaradi raka debelega črevesa in danke v splošni populaciji. Zaradi povečanega tveganja za razvoj karcinoma je pri posameznikih s polipoznimi sindromi kolona in danke potrebno dosledno endoskopsko sledenje. V prispevku predstavljamo osnove endoskopske polipektomije, povzemamo smernice za kolonoskopske kontrolne preglede in opisujemo najpogostejša stanja, pri katerih moramo pomisliti na dedno obliko raka oziroma na polipozne sindrome debelega črevesa in danke.

Ključne besede: polip, Lynchev sindrom, polipozni sindrom.

ABSTRACT

Colon and rectal cancer is a major global health problem due to its frequency and relatively high mortality. Precancerous lesions are well defined and epithelial-neoplastic polyp–cancer sequence takes usually more than 10 years. When precancerous lesions are early-removed, colonoscopy with polypectomy can stop the progression to cancer. Over the past 20 years, colorectal screening programs have been established around the world for the early detection of neoplastic colorectal polyps. Quality colonoscopy is an important part of the screening program. In addition to the high detection rate of neoplastic polyps, a quality endoscopic polypectomy and correct planning of surveillance are also mandatory. Implementation of screening programs has reduced colorectal cancer incidence and mortality. Diligent endoscopy surveillance is of the utmost importance in patients with polyposis syndromes. The aim of this article is to briefly describe endoscopic polypectomy, summarizes the guidelines for colonic surveillance and describe conditions in which we must consider possibility of hereditary colorectal cancer and polyposis syndromes.

Keywords: polyp, Lynch syndrome, polyposis syndrome.

UVOD

Večina rakov debelega črevesa in danke nastane iz predrakavih sprememb – polipov, med katerimi so najbolj pogosti tubulni adenomi in serirani polipi (1). Adenomi nastanejo, ko se okvarijo mehanizmi, ki nadzorujejo popraviljanje deoksiribonukleinske kisline (DNK) in celično delitev. Sčasoma se adenomi povečajo in celice razvijejo displastične spremembe (1). Tumorogeneza raka debelega črevesa in danke s stopenjskim napredovanjem zaradi kopičenja mutacij se najpogosteje začne z mutacijo v genu *adenomatous polyposis coli* (APC) (2), ki kodira zapis za tumor supresorski protein, ali v genu *BRAF*, ki je onkogen (3). S kopičenjem mutacij napreduje tudi stopnja displazije, vse dokler displastični polipi ne napredujejo do invazivnega karcinoma. Vsi polipi sicer ne napredujejo do invazivnega raka, saj je za razvoj invazivnega karcinoma potrebno kopičenje specifičnih vrst mutacij v ustreznem vrstnem redu. Čas, ki je potreben za nastanek invazivnega raka od adenoma, je odvisen od poti tumorogeneze. Pogosto je potrebnih 10 let ali več, pri mikrosatelitni nestabilnosti pa le nekaj let (1). Slednja je značilna za Lynchov sindrom.

Ker predrakave spremembe v debelem črevesu in danki relativno lahko diagnosticiramo in jih v večini primerov, zlasti, če so polipi majhni, tudi sorazmerno enostavno odstranimo, lahko kolonoskopija s polipektomijo pomembno vpliva na zmanjšanje njihove pojavnosti in tudi umrljivosti zaradi raka debelega črevesa in danke. V prispevku želimo predstaviti osnovne polipektomijske tehnike in najnovejša priporočila za kolonoskopsko sledenje. V besedilu opisujemo tudi optično diagnosticiranje za diagnosticiranje submukozne invazije v polipih in najpogostejša stanja, pri katerih moramo pomisliti na dedno obliko raka debelega črevesa in danke. Endoskopske mukozne resekcije (EMR) in endoskopske submukozne disekcije (ESD), ki ju uporabljamo za polipektomijo večjih in bolj zahtevnih polipov, v prispevku nismo natančno predstavili in ju le omenjamo. Ne obravnavamo polipoz s hamartomskimi polipi, Lynchevega sindroma in polipoznih sindromov.

ENDOSKOPSKA POLIPEKTOMIJA

Endoskopska odstranitev polipov debelega črevesa in danke zmanjša pojavnost in umrljivost zaradi kolorektalnega raka (4). Endoskopska polipektomija polipov < 20 mm je osnovna spretnost, ki jo mora obvladati vsak kolonoskopist. Upošteva dejstvo, da je večina odkritih polipov debelega črevesa in danke manjših od 10 mm, mora vsak kolonoskopist izpopolniti tehniko polipektomije s hladno zanko, saj je metoda izbire za odstranjevanje < 10 mm velikih nepecljatih polipov. Smernice poudarjajo, da je polipektomija s hladno zanko metoda izbire tudi pri zelo majhnih polipih (≤ 5 mm), saj z njo v primerjavi z biopsijskimi kleščicami pogosteje dosežemo R0 resekcijo (5). Uporabo kleščic priporočamo le izjemoma za polipe velikosti ≤ 3 mm, ki jih zaradi tehničnih omejitev ne moremo odstraniti s hladno zanko. Po resekciji moramo polipektomijsko mesto sprati in oceniti popolnost resekcije (6). Polipektomija s toplo zanko je priporočljiva za odstranjevanje pecljatih polipov in sesilnih ter minimalno privzdignjenih polipov, ki so večji od 9 mm. Zaradi lažjega doseganja R0 resekcije in zaradi manjšega tveganja zapletov pred polipektomijo s toplo zanko priporočamo vbrizganje submukozne tekočine (t. i. klasična oziroma »topla« EMR) (6). Trenutno potekajo raziskave, v katerih preučujejo učinkovitost hladne EMR s submukozno injekcijo ali brez nje za serirane polipe v desnem hemikolonu, ki so večji od 10 mm. »Hladna« EMR za velike polipe še ni uradno priporočilo mednarodnih organizacij, a bo v prihodnosti verjetno pomembna tehnika za odstranjevanje velikih proksimalnih seriranih polipov (7).

Odstranjevanje polipov, večjih od 20 mm, zahteva dodatna znanja in izkušnje, zato moramo v primeru subjektivnega občutka nezadostne usposobljenosti takšne polipe napotiti k

izkušenim endoskopistom oziroma v t. i. referenčne endoskopske centre. Poleg velikosti polipa so glavni dejavniki, ki določajo stopnjo zahtevnosti endoskopske resekcije, še anatomska lokacija polipa – zlasti zahtevno je odstranjevanje polipov, ki se nahajajo ob ustju slepiča in ob vstopu v terminalni ileum ter polipov, ki se raztezajo v distalni rektum do anokutane linije.

Glavna omejitev endoskopske resekcije je nezmožnost odstranjevanja perikoličnih bezgavk. Pri polipih s submukozno invazijo se poveča tveganje za limfogeno širjenje neoplastičnih celic. Zato je pomembno, da znajo endoskopisti v referenčnih centrih med kolonoskopijo *in vivo* (optična diagnoza) oceniti morebitno prisotnost in globino submukozne invazije v polipih. V primeru povrhnje submukozne invazije (< 1 mm v submukozo) lahko polipe odstranimo z endoskopsko submukozno disekcijo (ESD), a natančen opis tehnike in indikacij za ESD pre-sega domet tega prispevka.

SLEDENJE PO POLIPEKTOMIJI

Kar 25 % vseh kolonoskopij so kontrolne kolonoskopije (*angl.* surveillance) (8). Presejalni programi dokazano zmanjšujejo pojavnost in umrljivost zaradi raka debelega črevesa in danke. Na drugi strani imamo zelo malo dokazov in dokaze slabše kakovosti, ki potrjujejo učinkovitost kontrolnih kolonoskopij (8). Razlog, da kljub pomanjkanju dokazov o učinkovitosti izvajamo kontrolne kolonoskopije po polipektomiji neoplastičnih polipov, temelji na predpostavki, da posamezniki z neoplastičnimi polipi te lahko razvijejo ponovno – torej po že opravljeni polipektomiji, domnevno zaradi več dejavnikov, med katerimi so najverjetneje najbolj pomembni genetski in okoljski dejavniki ter življenjski slog.

Temeljne raziskave, na podlagi katerih določamo intervale kontrolnih kolonoskopij, segajo v leto 1993. Avtorji randomizirane raziskave (9), v kateri so primerjali enoletni in triletni kontrolni interval po kolonoskopiji, so ugotovili, da med kontrolno kolonoskopijo tri leta po prvi preiskavi s polipektomijo diagnosticiramo podoben delež napredovalih adenomov v primerjavi s kontrolno preiskavo po enem letu.

Za določanje ustreznega intervala moramo določiti tudi skupine tveganja posameznih preiskovancev. Temeljna dejavnika za določanje stopnje tveganja sta poleg števila polipov še velikost polipov in histološki tip polipov. V prvi pomembnejši raziskava (10) s tega področja, ki je bila objavljena leta 1992, so preučevali posameznike z odstranjenimi polipi med togo sigmoidoskopijo. V raziskavi so ugotovili, da je tveganje rektalnega karcinoma večje pri posameznikih, ki so jim odstranili > 10 mm velik adenom ali adenom z vilozno histološko sestavo. Meja 10 mm je še danes ločnica za t. i. adenome visokega tveganja (AVT) (*angl.* high-risk adenoma), pri katerih sta poleg velikosti glavni merili še vilozna histološka sestava in displazija visoke stopnje ne glede na velikost.

Pomemben doprinos je tudi metaanaliza (11), v kateri so avtorji ugotovili, da imajo posamezniki z odstranjenimi AVT večje tveganje ponovne diagnoze AVT na kontrolni kolonoskopiji v primerjavi s posamezniki, ki so jim med izhodiščno kolonoskopijo odstranili en ali dva tubulna adenoma < 10 mm. Poudariti moramo, da je v raziskavah, zajetih v metaanalizo, končni cilj prisotnost AVT in ne dejanska pojavnost kolorektalnih karcinomov med kontrolno kolonoskopijo. Razlog za takšno metodološko zasnovo temelji na predpostavki, da imajo posamezniki z AVT domnevno večje tveganje za razvoj invazivnega karcinoma in da je zaradi višje pojavnosti AVT izvedba raziskave bolj enostavna.

Leta 2019 so po osmih letih izšle posodobljene ameriške smernice za kolonoskopsko sledenje po kolonoskopiji s polipektomijo ali brez nje. Temeljijo na nekaj kakovostnih raziskavah, katerih glavni končni cilj je pojavnost raka debelega črevesa in danke. V kohortni ameriški raziskavi (12), ki je zajela več kot 300.000 posameznikov z normalno izhodiščno kolonoskopijo, so pokazali, da učinek manjšega tveganja za razvoj incidenčnega raka debelega črevesa in danke (HR 0,44) traja vsaj 15 let. Na tem rezultatu temelji priporočilo, da kontrolno kolonoskopijo pri posameznikih brez odkritih polipov opravimo šele čez 10 let. V norveški raziskavi (13) z več kot 40.000 preiskovanci so avtorji ugotovili, da je umrljivost zaradi raka debelega črevesa in danke nižja pri posameznikih z odstranjenimi adenomi nizkega tveganja (≤ 10 mm ali nizka stopnja displazije) v primerjavi s posamezniki z odstranjenimi AVT.

V nedavno objavljeni angleški raziskavi (14) so avtorji opredelili skupino s srednjim tveganjem (*angl.* intermediate risk group). To so posamezniki z odstranjenimi tremi do štirimi adenomi < 10 mm ali enim do dvema adenomoma ≥ 10 mm. Namen raziskave je bil oceniti pojavnost raka debelega črevesa in danke v tej skupini. Ugotovili so, da je bila v tej skupini pojavnost raka debelega črevesa in danke pomembno nižja pri posameznikih, ki so opravili eno ali dve kontrolni kolonoskopiji v primerjavi s tistimi, ki kontrolne kolonoskopije niso opravili (razmerje tveganj za eno kontrolno kolonoskopijo 0,57, 95 % interval zaupanja 0,40–0,80; in dve kontrolni kolonoskopiji 0,51, 0,31–0,84).

Pomemben dejavnik za razvoj intervalnega oziroma pokolonoskopskega raka je kakovost kolonoskopije. Na podlagi najnovejših raziskav (15) naj bi bila približno polovica vseh intervalnih karcinomov posledica zgrešenih sprememb med izhodiščno preiskavo in ne posledica bolj agresivne biologije teh tumorjev. Poleg tega je intervalnih karcinomov več pri posameznikih, pri katerih kolonoskopijo opravijo endoskopisti z nižjo stopnjo odkritih adenomov (*angl.* adenoma detection rate, ADR) (16).

POVZETEK MEDNARODNIH SMERNIC ZA SLEDENJE POSAMEZNIKOV PO KOLONOSKOPIJI S POLIPEKTOMIJO ALI BREZ NJE

Nedavno so bile objavljene posodobljene mednarodne smernice za endoskopsko sledenje posameznikov po endoskopski polipektomiji. Glavna priporočila posameznih smernic smo povzeli v tabelah oziroma v algoritmu. Algoritem ameriških smernic (17) prikazujemo na Sliki 1.

Algoritem posodobljenih britanskih smernic (18) prikazujemo na Sliki 2, opombe pa v Tabeli 1 in Tabeli 2. Glavna priporočila (19) ESGE povzemamo v Tabeli 3.

Tabela 1. Opomba k Sliki 3 z opredelitvijo dejavnikov visokega tveganja v kolorektalnih polipih.

DEJAVNIKI VISokega TVEGANJA

≥ 2 neoplastična polipa + ≥ 1 napredovali polip

ALI

≥ 5 neoplastičnih polipov

Tabela 2. Opomba k Sliki 3 z obrazložitvijo izjem za kolonoskopsko kontrolo in ponovno vključitev v presejalni program.

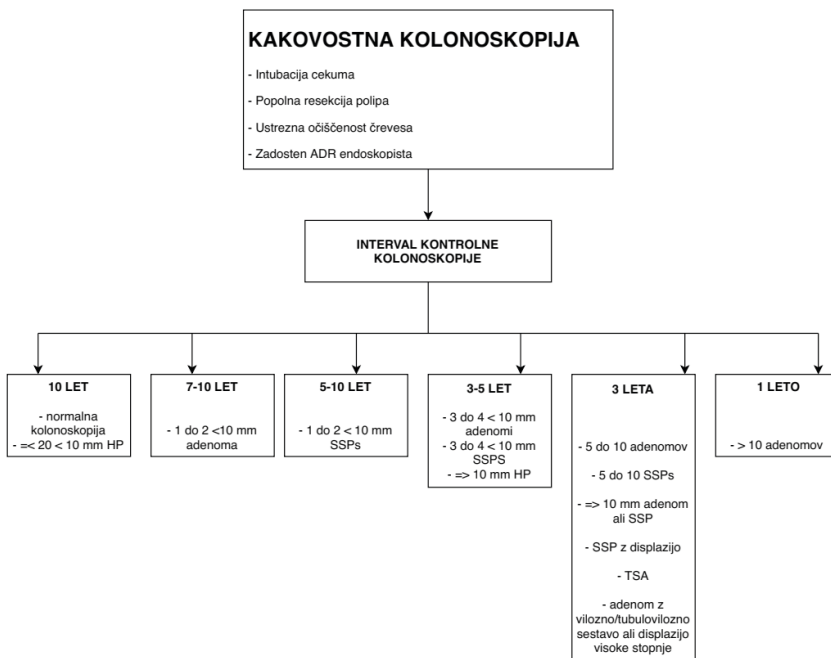
IZJEME

*kontrolna kolonoskopija ni priporočljiva pri pričakovani življenjski dobi < 10 let

ALI

starost > 75 let

Pri preiskovancu, ki je > 10 let mlajši od spodnje starostne meje za vključitev v presejalni program in pri katerem odstranimo polipe brez dejavnikov visokega tveganja, razmislimo o kontrolni kolonoskopiji čez 5 ali 10 let.



Slika 1. Povzetek posodobljenih ameriških smernic za sledenje po kolonoskopiji s polipektomijo ali brez nje. Legenda: HP – hiperplastični polip; SSPs – sesilni serirani polipi (angl. Sessile Serrated Polyp, SSP); TSA – tradicionalni serirani adenom (angl. Traditional Serrated Adenoma, TSA).



Slika 2. Algoritem posodobljenih britanskih smernic za kolonoskopsko sledenje posameznikov po endoskopski polipektomiji ter resekciji raka debelega črevesa in danke z ozdravitvijo. Legenda: velik nepecljat polip (angl. large non-pedunculated colorectal polyp, LNPCP); opombe glej Tabeli 1 in 2.

Tabela 3. Povzetek glavnih priporočil ESGE za kolonoskopsko sledenje po opravljeni izhodiščni kolonoskopiji.

Priporočilo	
1.	Kontrolna kolonoskopija ni potrebna pri posameznikih, ki jim popolnoma odstranimo 1–4 < 10 mm velike adenome z nizko stopnjo displazije ne glede na prisotnost vilozne histološke sestave ali seriranih sesilnih polipov brez displazije. Te posameznike preusmerimo nazaj v presejalni program. Če presejalni program ni na voljo, smernice priporočajo kontrolno kolonoskopijo čez 10 let.
2.	Kontrolno
3.	a kolonoskopija čez 3 leta je priporočljiva pri posameznikih z odstranjenim: - vsaj enim ≥ 10 mm adenomom ali adenomom z visoko stopnjo displazije ne glede na velikost; - z odstranjenimi ≥ 5 adenomi ali - z odstranjenim sesilnim seriranim polipom ≥ 10 mm oziroma ne glede na velikost ob prisotnosti displazije.
4.	Pri polipektomiji velikih polipov v več kosih je priporočljiva kontrolna kolonoskopija za oceno resekcijskega mesta čez 3–6 mesecev in nato 12 mesecev po prvi kontroli.
5.	Če med prvo kontrolno kolonoskopijo ne odkrijemo polipov, ESGE priporoča drugo kontrolno kolonoskopijo čez 5 let in nato preusmeritev v presejalni program, če tudi na drugi kontrolni kolonoskopiji ne odkrijemo polipov.
6.	Če na kontrolni kolonoskopiji odkrijemo polipe, za katere je indicirano endoskopsko spremljanje, ESGE priporoča drugo kontrolno kolonoskopijo čez tri leta.

ODKRIVANJE POLIPOZNIH SINDROMOV IN LYNCHVEGA SINDROMA

Obravnava posameznikov s polipoznimi sindromi in s Lynchvim sindromom vse bolj pogosto poteka v subspecialističnih ambulantah. Z odkrivanjem novih genetskih mutacij, zaradi katerih so posamezniki podvrženi večjemu tveganju za razvoj raka debelega črevesa in danke, od gastroenterologov endoskopistov pričakujemo osnovno znanje za odkrivanje posameznikov z morebitnimi dednimi oblikami kolorektalnega raka, ki naj bi jih napotili v genetsko in specialistično gastroenterološko ambulantno (20).

V zadnjih letih je vse bolj pogost rak debelega črevesa in danke pri mladih (*angl.* early onset colorectal cancer; EOCC). Približno 16–18 % posameznikov z EOCC (21) naj bi imelo zarodno genetsko mutacijo. Po drugi strani pa diagnoza rak v starosti nad 50 let ne izključuje prisotnosti dednega raka. Trenutno smernic za obravnavo EOCC še ni.

Pri ugotavljanju prisotnosti Lynchevega sindroma smo si v preteklosti lahko pomagali predvsem s podatki o družinski obremenjenosti z rakom na debelem črevesu in danki, danes pa je diagnosticiranje olajšalo rutinsko izvajanje imunohistokemijske preiskave na biopsijah karcinoma in nato še genetsko testiranje, ki je potrebno za potrditev diagnoze. Posamezniki z Lynchvim sindromom potrebujejo zgodnejši začetek kolonoskopskega spremljanja in pogostejše kontrolne preglede, zato – če takšna ambulanta seveda obstaja – svetujemo spremljanje v specialističnih gastroenteroloških ambulantah (20).

Sicer ima približno 20–30 % posameznikov z diagnosticiranim rakom na debelem črevesu in danki pozitivno družinsko anamnezo za ta karcinom. Tveganje razvoja raka je odvisno od števila bolnikov, družinskih članov in starosti, pri kateri so zboleli. Smernice ESGE so opredelile družinsko obremenitev z rakom na debelem črevesu in danki v primerih, ko sta za rakom zbolela vsaj dva družinska člana v prvem kolenu oziroma en družinski član, ki je ob postavitvi diagnoze mlajši od 50 let (20). Iste smernice priporočajo pri posameznikih z družinsko obremenitvijo z rakom debelega črevesa in danke uvedbo kolonoskopskega sledenja v starosti 40 let in ob normalnem izvidu 5-letni kontrolni interval (20). Razlikovati moramo med dednimi

oblikami raka in družinsko obremenjenostjo.

Najpogostejši adenomatozni polipozi sta familiarna adenomatozna polipoza (FAP) in z mutacijo MutYH povezana polipoza (MAP). Spekter fenotipa pri FAP je širok. Posamezniki imajo lahko t .i. atenuirano polipozo (aFAP) z 10–100 polipi ali s celo 100–1000 adenomi. MAP je fenotipsko podobna aFAP. Smernice priporočajo genetsko testiranje za polipoze pri posameznikih, ki jim kumulativno odstranimo 10–20 adenomov (22).

Lani so bila objavljena posodobljena merila (23) Svetovne zdravstvene organizacije za sindrom serirane polipoze (SSP), ki je edina polipoza z doslej neodkrito genetsko mutacijo. Po novih merilih je za postavitve SSP potrebno kumulativno diagnosticirati: 1) vsaj 5 seriranih polipov proksimalno do rektuma z velikostjo (pri vseh) najmanj 5 mm in z vsaj dvema polipoma velikosti najmanj 10 mm ali 2) prisotnost 20 seriranih polipov ne glede na velikost, od katerih jih mora biti vsaj 5 v proksimalnem debelem črevesu (glede na rektum).

V Tabeli 4 povzemamo priporočila za napotitev posameznikov na genetsko testiranje za here-ditarne oblike raka debelega črevesa in danke. Slednje je pomembno zaradi vključevanja svojcev v program rednega endoskopskega spremljanja.

Tabela 4. Povzetek priporočil za napotitev posameznikov na genetsko testiranje za dedne oblike raka debelega črevesa in danke.

Posamezniki, pri katerih moramo pomisliti na prisotnost dedne oblike raka debelega črevesa in danke
rak pri posameznikih, mlajših od 50 let
pozitivna družinska anamneza več rakov (npr. rak debelega črevesa in danke ter endometrijski karcinom; polipoza debelega črevesa in rak ščitnice)
pozitivna družinska anamneza Lynchevega sindroma
pozitivni imunohistokemijski test za Lynchev sindrom
kumulativna prisotnost 10–20 adenomov pri posamezniku

LITERATURA

1. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2020; 158: 291–302.
2. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1130–4.
3. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949–54.
4. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012; 61: 1180–6.
5. Ichise Y, Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. *Digestion* 2011; 84: 78–81.
6. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270–97.

7. Tutticci NJ, Hewett DG. Cold EMR of large sessile serrated polyps at colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 837–42.
8. Lieberman D, Gupta S. Does Colon Polyp Surveillance Improve Patient Outcomes? *Gastroenterology* 2020; 158: 436–40.
9. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 328: 901–6.
10. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658–62.
11. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832–41.
12. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095–105.
13. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, Hoff G, Adami HO, Bretthauer M. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med* 2014; 371: 799–807.
14. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, Martin J, Shah U, Perera S, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 823–34.
15. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut* 2014; 63: 949–56.
16. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 370: 1298–306.
17. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 415–34.
18. Rutter MD, East J, Rees CJ, Cripps N, Docherty J, Dolwani S, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut* 2020; 69: 201–23.
19. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020; 52: 687–700.
20. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Balaguer F, Dekker E, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 1082–93.
21. Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, Ulintz P, Kiel M, Osborne J, et al. Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2018; 154: 897-905.e1.
22. Kupfer SS, Burke CA. Patients in Whom to Consider Genetic Evaluation and Testing for Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1–4.
23. Washington MK, Goldberg RM, Chang GJ, Limburg P, Lam AK, Salto-Tellez M, et al. Diagnosis of Digestive System Tumours. *Int J Cancer* 2021;148:1040-50.
24. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 963-82.
25. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004; 127: 444–51.



AKTUALNE TEME
NEFROLOGIJA

6/

ZDRAVLJENJE LEDVIČNE ANEMIJE

TREATMENT OF RENAL ANEMIA

JAKOB GUBENŠEK

IZVLEČEK

Ledvice imajo tudi endokokrino funkcijo, saj pod vplivom lokalne hipoksemije izločajo hormon eritropoetin. Zato je anemija del klinične slike kronične ledvične bolezni (KLB), ki jo že desetletja uspešno zdravimo z rekombinantnimi humanimi epoetini. Pred leti so odkrili tudi mehanizem zaznavanja hipoksemije v telesu, t. i. signalno pot HIF (angl. hypoxia inducible factor). Transkripcijski dejavnik HIF se ob prisotnosti kisika hitro hidroksilira z encimom HIF prolil hidroksilaza (HIF-PH) in s tem označi za razgradnjo. V pogojih hipoksije je njegova obstojnost večja, zato prehaja v jedro celice, kjer deluje kot transkripcijski dejavnik in vpliva na izražanje številnih genov, ki so vpleteni v odziv na hipoksijo in prilagajanje presnovnih procesov. To spoznanje je omogočilo razvoj nove skupine zdravil – PH inhibitorjev oz. HIF stabilizatorjev. Gre za peroralna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje anemije in prihajajo na evropsko tržišče. Glavna skrb je relativno širok vpliv na izražanje genov, kar bi lahko vodilo v pomembne neželene učinke. Obstajajo npr. teoretični pomisleki glede poslabšanja retinopatije in rasti cist. Glede na dosedanje izkušnje obstajajo tudi nekateri pomisleki glede srčno-žilne varnosti. Nadaljnje raziskave in klinične izkušnje bodo pokazale končno mesto te skupine zdravil pri zdravljenju ledvične anemije.

Ključne besede: ledvična anemija, transkripcijski dejavnik HIF, inhibitorji HIF-prolil hidroksilaze, zaznavanje hipoksije.

ABSTRACT

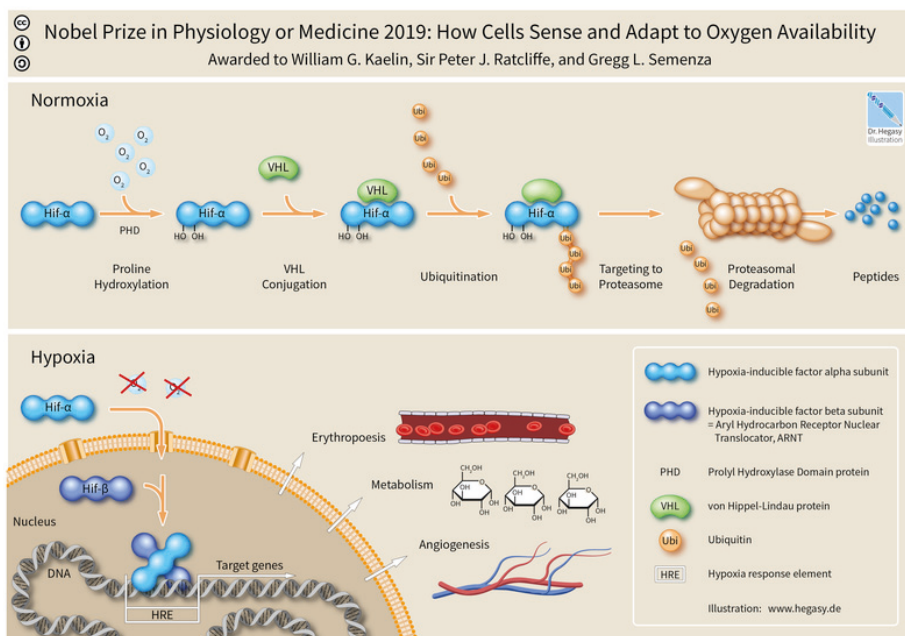
Erythropoietin is released from the kidney as a result of hypoxemia. Anemia is, therefore, a part of the clinical picture of chronic kidney disease and has been efficiently treated with recombinant epoetins for decades. Recently, the hypoxia sensing mechanism via the HIF (Hypoxia inducible factor) pathway was discovered. With oxygen present, HIF is hydroxylated by HIF prolyl hydroxylase (HIF-PH) and marked for degradation. At hypoxic conditions HIF remains stable and enters the nucleus, where it acts as transcription factor affecting expression of many genes involved in metabolism and response to hypoxia. This discovery enabled the development of a new class of drugs – PH inhibitors or HIF stabilisers. They are peroral medications, used for the treatment of anemia, which are now coming to european market. There are some concerns, regarding the relatively wide effect on gene expression; e.g. theoretical possibility of worsening of rethinopathy or cyst growth. Curent cllinical experiences have also raised concerns about their cardio-vascular safety. Further clinical studies will show the place of this new class of drugs in the treatment of renal anemia.

Keywords: renal anemia, transcriptional factor HIF, HIF-prolil hidrohyilase inhibitors, hypoxia sensing mechanism

UVOD

Ledvična sredica je mesto, kjer je fiziološko prisoten zelo nizek delni tlak kisika, zato je primerno mesto zaznavanja hipoksemije. V ledvičnem intersticiju se pod vplivom lokalne hipoksemije izloča hormon eritropoetin, ki v kostnem mozgu deluje kot rastni dejavnik in stimulira eritroidno vrsto. V napredovalih stopnjah ledvične okvare se ob brazgotinjenju v ledvici ta endokrina funkcija izgubi, zato je anemija del klinične slike kronične ledvične bolezni (KLB), predvsem v 4. in 5. stopnji. Odkritju hormona eritropoetina pred skoraj 50 leti je sledila sinteza rekombinantnih epoetinov, ki so pred več kot 30 leti prišli v klinično prakso in pomenili revolucijo v zdravljenju anemije na področju nefrologije, hematologije in onkologije.

V zadnjih letih so odkrili še fiziološke mehanizme zaznavanja hipoksemije v telesu (1), za kar so leta 2019 podelili tudi Nobelovo nagrado. Gre za signalno pot HIF (*angl.* hypoxia inducible factor), ki se, kot pove njeno ime, inducira v pogojih hipoksije (Slika 1).



Slika 1. Signalna pot HIF – mehanizem zaznavanja hipoksije. Ob prisotnosti kisika se podenota HIF α hidroksilira, nanjo se vežeta Von Hippel-Lindauov (VHL) dejavnik in ubikvitin, kar HIF označi za razgradnjo. Ob hipoksiji je podenota HIF α stabilna dlje. Prenese se v jedro in se poveže s podenoto HIF β ter se veže na regulatorna mesta na DNK, kjer vpliva na izražanje številnih genov, med drugim tudi gena za eritropoetin. (Vir: G. Hegasy, Wikimedia commons, CC BY-SA 3.0.).

SIGNALNA POT HIF

Transkripcijski dejavnik HIF omogoča zaznavanje hipoksije v telesu ter vpliva na izražanje številnih genov in prilagajanje presnovnih procesov (1). Fiziološko se podenota HIF α ob prisotnosti kisika pod vplivom encima prolil hidroksilaze hidroksilira, nanjo pa se nato vežeta še Von Hippel-Lindauov (VHL) dejavnik in ubikvitin, kar HIF pošlje v razgradnjo. Tako prihaja do spontane razgradnje podenote HIF α . Ob hipoksiji se ta proces ustavi, kar stabilizira HIF α in poveča njegovo koncentracijo (odtod ime "faktor, ki ga inducira hipoksija"). HIF α se prenese

v jedro in se poveže s podenoto HIF β ter se kot transkripcijski dejavnik veže na regulatorna mesta na DNK in vpliva na izražanje številnih genov, med drugim tudi gena za eritropoetin. Aktivacija oz. stabilizacija HIF α v pogojih hipoksije v ledvici, ki nastane kot posledica anemije, je tako predstopnja povečanega izražanja gena za eritropoetin in njegove sinteze.

Sistem HIF vpliva na izražanje več kot 1000 različnih genov (1–3). Nekateri od njih so vpleteni v korekcijo anemije oz. transport železa (gen za eritropoetin, transferin, receptor za transferin), drugi v celično presnovo ali pa so rastni dejavniki (npr. VEGF). Sistem HIF je relativno kompleksen – obstajajo tri oblike HIF, ki se različno izražajo v telesu. HIF1 se npr. izraža po celem telesu, HIF2 pa le v nekaterih organih (tudi v ledvicah). Poleg sistemskih učinkov ima transkripcijski dejavnik HIF tudi v sami ledvici različne učinke, ki še niso povsem raziskani. Poleg povečane sinteze eritropoetina je vpleten v dediferenciacijo celic, pospeši ali upočasni lahko rast ledvičnih cist in fibrozo, omogoča zaščito tubulnih celic pred akutno tubulno okvaro ter vpliva na vnetje in podocyte. Tako je veliko različnih teoretičnih vplivov HIF α na ledvico oz. ledvične bolezni in tudi druge organske sisteme poleg želene povečane sinteze eritropoetina oz. bolj celostnega vpliva na korekcijo anemije na več stopnjah (dodaten vpliv na presnovo železa) (1–3). Končni pomen teh vplivov bodo pokazale šele ustrezno velike klinične raziskave.

INHIBITORJI HIF-PH

Odkritje sistema HIF je omogočilo razvoj nove skupine zdravil, ki zavirajo prolid hidroksilazo PH inhibitorjev (oz. HIF stabilizatorjev). Ta zdravila zavirajo razgradnjo podenote HIF α , kar oponaša učinke hipoksije. Gre za prva peroralna zdravila za zdravljenje anemije. Glede na farmakokinetične lastnosti jih jemljemo vsak dan ali trikrat na teden (odmerjanje po dializi). Njihova teoretična prednost je verjetno bolj usklajen vpliv na korekcijo anemije, saj oponašajo fiziološki odziv telesa in delujejo na več prijemališčih. Vplivajo na absorpcijo in transport železa, izsledki raziskav pa v večini kažejo, da znižujejo hepcidin, ki je glavni zaviralec uporabe železa pri bolnikih s kroničnim vnetjem, ter povečajo koncentracijo eritropoetina in tudi receptorjev za eritropoetin. Za razliko od intravenskega/subkutanega nadomeščanja epoetinov v suprafizioloških odmerkih omogočajo bolj fiziološke koncentracije eritropoetina v krvi (2). Kljub temu pa povzročajo le intermitentno aktiviranje sistema HIF, kar naj bi preprečilo nekatere morebitne neželene učinke njegove stalne aktivacije.

Primerjavo lastnosti ter prednosti in pomanjkljivosti epoetinov in inhibitorjev HIF-PH povzemamo v Tabeli 1. Pri tem je zaskrbljujoče, da bi z relativno širokim vplivom na izražanje genov dobili tudi pomembne neželene učinke, predvsem na morebitne malignome. Veliko pove že podatek, da za zdravljenje nekaterih malignih bolezni razvijajo prav nasprotna zdravila, t. i. inhibitorji HIF, saj v (ishemičnem) tumorju prihaja do pomembne aktivacije sistema HIF, kar omogoča rast tumorja tudi v ishemičnih pogojih (angiogeneza, vpliv na presnovo ipd.). Glede na dosedanje znanje obstajajo teoretični pomisleki glede možnega poslabšanja proliferativne diabetične retinopatije, rasti ledvičnih (in tudi jetrnih) cist, nekateri podatki o večji pojavnosti hiperkalemije (vzrok ni povsem jasen), večji pojavnosti okužb (možen vpliv na imunski sistem) in nasprotujoče si možnosti vpliva na srčno-žilni sistem.

DOSEDANJE IZKUŠNJE

Trenutno so v tej skupini razvili učinkovine roksadustat, vadadustat, daprodustat in molidustat. Vsa štiri zdravila so že registrirana v Aziji (roksadustat od leta 2019, kasneje še ostali;

tudi epoetini so bili najprej registrirani v Aziji), kjer imajo tudi že prve objavljene smernice glede njihove uporabe (4). Roksadustat je bil v letošnjem poletju registriran tudi v Evropi pod imenom Evrenzo, vadadustat pa je v registracijskem postopku pri Evropski agenciji za zdravila (*angl.* European Medicines Agency, EMA). Zelo nenavadno je, da je letos poleti FDA zavrnila registracijo roksadustata zaradi pomislekov o srčno-žilni varnosti.

Izsledki kliničnih raziskav tretje faze, v katerih so bolniki več kot leto dni prejeli HIF-PH inhibitorje, so zaenkrat relativno ugodni, saj so pokazali primerljivo ali večjo učinkovitost glede poprave anemije kot epoetini in večinoma primerljivo celokupno število neželenih dogodkov (5–9). Zaenkrat ni (ne)varnostnih signalov v smislu morebitnega vpliva na pojav ali potek malignih bolezni, kar po več desetletjih še vedno ostaja "sivo" področje tudi pri epoetinih. Nekatere raziskave pri različnih inhibitorjih HIF-PH so nakazale možnost večjega števila srčno-žilnih dogodkov (5, 9–11), pri čemer je tolmačenje rezultatov zaradi zasnove raziskav (neinferiornost), uvedbe novega zdravljenja anemije pri prej stabilnih bolnikih na epoetinih in posledičnega možnega nihanja hemoglobina navzgor, preko ciljnega območja, lahko oteženo (12–14). Tudi številne metaanalize na to temo (15–16) niso prinesle dokončnega odgovora. Tako tudi ne preseneča neskladnost stališč regulatornih agencij.

Tabela 1. Primerjava prednost in pomanjkljivosti epoetinov in inhibitorjev HIF-PH.

Značilnost	Epoetini	Inhibitorji HIF-PH
farmakološke značilnosti	- intravensko/subkutano dajanje - shranjevanje v hladilniku	- peroralna uporaba - shranjevanje pri sobni temperaturi
koncentracija epoetina v krvi	- intermitentno visoka	- nižja, bolj fiziološka
možne prednosti v klinični praksi	- prednost pri hemodializi?	- prednost v predializnem obdobju? - morda bolj učinkoviti pri kroničnem vnetju
vpliv na srčno-žilni sistem	- negativen vpliv visokih odmerkov/visokih vrednosti Hb	- možen ugoden učinek na holesterol LDL - nejasen vpliv na pojavnost srčno-žilnih dogodkov
vpliv na malignome	- ob velikih izkušnjah in raziskavah le šibki dokazi za negativne vplive	- teoretično možen, zaenkrat ob omejenih izkušnjah ni neugodnih podatkov
specifični zapleti	- tveganje za razvoj protiteles in aplazijo rdeče vrste (PRCA)	- učinki ob stanjih s kronično hipoksijo? - vpliv na rast cist? - vpliv na retinopatijo? - vpliv na imunski sistem/okužbe?
izkušnje	- 30 let klinične uporabe	- dolgoročna varnost?

Legenda: Hb – hemoglobin, PRCA – aplazija rdeče vrste (*angl.* pure red cell aplasia).

DOSEDANJE IZKUŠNJE

Trenutno so v tej skupini razvili učinkovine roksadustat, vadadustat, daprodustat in molidustat. Vsa štiri zdravila so že registrirana v Aziji (roksadustat od leta 2019, kasneje še ostali; tudi epoetini so bili najprej registrirani v Aziji), kjer imajo tudi že prve objavljene smernice glede njihove uporabe (4). Roksadustat je bil v letošnjem poletju registriran tudi v Evropi pod imenom Evrenzo, vadadustat pa je v registracijskem postopku pri Evropski agenciji za zdravila (*angl.* European Medicines Agency, EMA). Zelo nenavadno je, da je letos poleti FDA zavrnila registracijo roksadustata zaradi pomislekov o srčno-žilni varnosti.

Izsledki kliničnih raziskav tretje faze, v katerih so bolniki več kot leto dni prejeli HIF-PH inhibitorje, so zaenkrat relativno ugodni, saj so pokazali primerljivo ali večjo učinkovitost glede poprave anemije kot epoetini in večinoma primerljivo celokupno število neželenih dogodkov (5–9). Zaenkrat ni (ne)varnostnih signalov v smislu morebitnega vpliva na pojav ali potek malignih bolezni, kar po več desetletjih še vedno ostaja "sivo" področje tudi pri epoetinih. Nekatere raziskave pri različnih inhibitorjih HIF-PH so nakazale možnost večjega števila srčno-žilnih dogodkov (5, 9–11), pri čemer je tolmačenje rezultatov zaradi zasnov raziskav (neinferiornost), uvedbe novega zdravljenja anemije pri prej stabilnih bolnikih na epoetinih in posledičnega možnega nihanja hemoglobina navzgor, preko ciljnega območja, lahko oteženo (12–14). Tudi številne metaanalize na to temo (15–16) niso prinesle dokončnega odgovora. Tako tudi ne preseneča neskladnost stališč regulatornih agencij.

ZAKLJUČEK

Po več desetletjih zatišja se na področju anemije pojavljajo nove možnosti zdravljenja s peroralnimi zdravili. V raziskavah so nedvoumno potrdili njihovo učinkovitost, obstajajo pa nekateri pomisleki glede varnosti, ki so celo pripeljali do zavrnitve registracije enega od zdravil. Možni primerni bolniki za inhibitorje HIF-PH bodo verjetno predvsem bolniki v pred-dializnem obdobju z dobro adherenco do zdravil, ki si ne želijo zbadanja, in morda tudi bolniki s slabim odgovorom na epoetine, predvsem zaradi kroničnega vnetja. Potrebna bo previdna uporaba pri bolnikih z diabetično retinopatijo, policistično boleznijo in malignomi. Vsekakor bodo potrebne nadaljnje raziskave, v katerih bodo pokazali končno mesto te skupine zdravil v zdravljenju ledvične anemije.

LITERATURA

- Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:641–59.
- Del Vecchio L, Locatelli F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:613–21.
- Tanaka T, Eckardt KU. HIF Activation Against CVD in CKD: Novel Treatment Opportunities. *Semin Nephrol* 2018;38:267–76.
- Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, Hu N, Okada H, Suzuki Y, et al; APSN HIF-PHI Recommendation Committee. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. *Nephrology (Carlton)* 2021;26:105–18.
- Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, et al. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med* 2021;384:1589–600.
- Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, Awad A, Block GA, Bacci MR, et al. Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2021;384:1601–12.
- Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 2019;381:1011–22.
- Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1628–39.
- Csiky B, Schömig M, Esposito C, Barratt J, Reusch M, Valluri U, Sulowicz W. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther* 2021;38:5361–80.
- Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, Hayashi Y, Hayasaki T, Akizawa T. Efficacy and Safety of Molidustat for Anemia in ESA-Naïve Nondialysis Patients: A Randomized, Phase 3 Trial. *Am J Nephrol* 2021 Sep 16:1-13. doi: 10.1159/000518071.
- Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, Hayashi Y, Hayasaki T, Akizawa T. Molidustat for Renal Anemia in Nondialysis Patients Previously Treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study. *Am J Nephrol* 2021 Sep 16:1-10. doi: 10.1159/000518072.
- Winkelmayr WC, Walther CP. Cardiovascular Safety of Roxadustat in CKD Anemia A Fig Leaf Named Noninferiority. *CJASN*. 2021; 16: 1155–7.
- Roger SD, Coyne DW. HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors: Confirmed Efficacy with Uncertain Safety. *Am J Nephrol* 2021; v tisku.
- Levin A. Therapy for Anemia in Chronic Kidney Disease – New Interventions and New Questions. *N Engl J Med* 2021; 84:1657–8.
- Wen T, Zhang X, Wang Z, Zhou R. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Patients with Renal Anemia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nephron* 2020;144:572–82.
- Provenzano R, Szczec L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT, et al. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non–Dialysis-Dependent CKD Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *CJASN* 2021;16:1190–200.



**AKTUALNE TEME
PNEVMOLOGIJA**

7 /

VPLIV OKUŽB Z RESPIRATORNIMI VIRUSI NA POSLABŠANJA ASTME IN KOPB

THE INFLUENCE OF RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS ON EXACERBATIONS OF ASTHMA AND COPD

IRENA ŠARC

IZVLEČEK

Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) sta kronični bolezni dihalnih poti in glavni vzrok respiratorne obolevnosti in umrljivosti. Čeprav je patogeneza pri astmi in KOPB različna, imata nekatere skupne značilnosti in podobne simptome. Povzročata zaporo dihalne poti in pojav akutnih poslabšanj. Akutna poslabšanja povečajo obolevnost, umrljivost, stroške zdravljenja in poslabšajo kakovost življenja bolnikov. Pri obeh boleznih je pomemben cilj zdravljenja preprečevanje poslabšanj. Za pojavljanje poslabšanj je pri obeh boleznih značilno sezonsko nihanje. Poslabšanja KOPB se pojavljajo dvakrat pogostejše pozimi. Glavni vzrok poslabšanj astme in KOPB so respiratorni virusi, pomembno vlogo pa ima predvsem rinovirus. Glavna tarča respiratornih virusov so epitelne celice dihalne poti. Med okužbo pride do okrepljenega vnetja v dihalni poti in poslabšanja pljučne funkcije ter s tem do simptomov poslabšanja. Z virusno okužbo sprožena poslabšanja KOPB so hujša, trajajo dlje in so pogostejše povezana s potrebo po zdravljenju v bolnišnici. V eksperimentalnih raziskavah virusnih okužb z rinovirusom so že pojasnili številne mehanizme virusno sproženih poslabšanj ter nakazali nekatere možne tarče zdravljenja poslabšanj. Med pandemijo covid-19 smo zabeležili znatno manj poslabšanj astme in KOPB. Pandemija je dodatno razkrila pomen preprečevanja respiratornih virusnih okužb pri preprečevanju poslabšanj obeh bolezni, hkrati pa je znanstveni napredek med pandemijo odprl nove možnosti preprečevanja virusnih okužb s sodobnimi cepivi.

Ključne besede: astma, KOPB, poslabšanje KOPB, poslabšanje astme, respiratorni virusi, rinovirus, covid-19.

ABSTRACT

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are chronic respiratory diseases that are the main cause of respiratory morbidity and mortality. Although the pathogenesis of the two diseases are different, they share some common features, such as similar symptoms, airway obstruction and the occurrence of acute exacerbations. Exacerbations increase morbidity, mortality, healthcare costs and decrease quality of life of patients. The key goal of management of both diseases is exacerbation prevention. The occurrence of

exacerbations in both diseases is characterised by seasonal variations. COPD exacerbations occur two times more common in winter than in summer. The main cause of exacerbations in COPD and asthma are respiratory virus infections, in particular the rhinovirus. The main target of respiratory viruses are the airway epithelial cells. Infection leads to amplified inflammation in the airway and decreased lung function which causes the symptoms of exacerbation. Viral exacerbations of COPD are more severe, last longer and are more often associated with the need for hospitalisation. Experimental studies of viral rhinovirus infections have already elucidated many of the mechanisms of virally triggered exacerbations and have suggested some possible targets for the treatment of exacerbations. During the covid-19 pandemic, significantly fewer exacerbations of asthma and COPD were reported. The pandemic further highlighted the importance of prevention of respiratory viral infections in preventing exacerbations of both diseases, while scientific advances during the pandemic have opened up new possibilities for prevention of viral infections with modern vaccines.

Keywords: asthma, COPD, exacerbations, respiratory viruses, rhinovirus, covid-19.

UVOD

Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) sta kronični bolezni dihalnih poti in glavni vzrok respiratorne obolevnosti in umrljivosti. Čeprav je njuna patogeneza različna, imata nekatere skupne značilnosti, predvsem podobne simptome in pojav akutnih poslabšanj. Med poslabšanji se simptomi obeh bolezni izrazito poslabšajo. Poslabšanja povečajo obolevnost, umrljivost, stroške zdravljenja in poslabšajo kakovost življenja bolnikov. Pomemben cilj zdravljenja obeh bolezni je torej preprečevanje poslabšanj. Glavni vzrok poslabšanj astme in KOPB so respiratorni virusi.

POSLABŠANJA ASTME

Smernice GINA (*angl.* Global Initiative for Asthma) astmo opredeljujejo kot kronično vnetno bolezen dihalnih poti. Kronično vnetje povzroča preodzivnost dihalnih poti, zato pride do ponavljajočih se epizod piskanja, zadihanosti, tiščanja v prsih in kašlja, zlasti zgodaj zjutraj (1). Astma je najpogostejša bolezen dihal, razširjenost (prevalenco) astme pri prebivalcih Slovenije, starih med 18–65 let, pa ocenjujejo na 16 % (2).

Ob poslabšanju astme pride do povečanja astmatskega vnetja, bolj intenzivnih simptomov in poslabšanja pljučne funkcije. Poslabšanje je običajno odgovor na izpostavljenost zunanjemu dejavniku, značilno ob virusni okužbi zgornjih dihalnih poti, ali izpostavljenosti alergenom, ter posledica slabe zavzetosti pri jemanju preprečevalnih zdravil (1). Bolezen se običajno slabša relativno počasi (v nekaj dneh) ali nenadno (10 % poslabšanj) in brez izpostavljenosti znanim tveganjem (2). Huda poslabšanja se lahko pojavijo pri bolnikih z blagimi ali dobro nadzorovanimi simptomi astme (1). Težja poslabšanja zahtevajo bolnišnično zdravljenje. Del bolnikov z astmo ima kljub rednemu zdravljenju pogostejša poslabšanja, njihovi mehanizmi pa niso v celoti pojasnjeni. Bolniki s pogostejšimi poslabšanji astme imajo pogostejše slabo nadzorovano astmo, pri njih tudi bolj pogosto odkrijemo večje število eozinofilcev v izmečku in večji delež izdihanega dušikovega oksida (3).

Najpogostejši sprožilec poslabšanj astme so virusne okužbe dihal. V raziskavah z metodo PCR so potrdili prisotnost virusov pri 80–85 % poslabšanj astme pri otrocih in pri 60–80 %

poslabšanj pri odraslih (3). Najpogostejše ugotovljeni virusi so rinovirusi, virusi gripe, respiratorni sincicijski virus (RSV) in koronavirusi. Okužene celice bronhialnega epitela izločajo vnetne citokine in kemokine ter sprožijo kopičenje vnetnih celic.

POSLABŠANJA KOPB

Po definiciji Globalne iniciative za kronično obstruktivno bolezen (*angl.* Global Initiative for Chronic Lung Disease, GOLD) je KOPB bolezen, za katero je značilna obstruktivna motnja ventilacije, ki ni v celoti odpravljiva in v poteku bolezni napreduje (4). Je posledica nenormalnega odgovora pljuč na vdihovanje škodljivih dejavnikov iz okolja, najpogostejše cigaretnega dima. Podobno kot pri astmi tudi pri bolnikih s KOPB prihaja do epizod poslabšanja bolezni, ki so povezana s povečano obolevnostjo in umrljivostjo bolnikov. Poslabšanja pospešujejo napredovanje bolezni, poslabšujejo kakovost življenja ter so povezana s povečanim obsegom zdravstvene oskrbe in višjimi stroški. Ključni cilj zdravljenja KOPB je zmanjšanje števila in resnosti poslabšanj.

Pri akutnem poslabšanju KOPB pride do hitro nastalega pojačanja respiratornih simptomov, ki presegajo za bolnika običajno vsakodnevno nihanje. Bolniki težje dihaajo, kašljajo in gnojno izkašljujejo. Resnost poslabšanja opredelimo glede na stopnjo ukrepanja in zdravljenja, ki ju bolnik potrebuje ob poslabšanju: *blaga* poslabšanja lahko zdravimo s pojačanim bronhodilatatornim zdravljenjem, *zmerna* poslabšanja zahtevajo zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi in/ali antibiotiki, pri *težjih* poslabšanjih pa je potrebno bolnišnično zdravljenje (4). V Sloveniji vsako leto zaradi poslabšanja KOPB beležimo približno 2000 sprejemov v bolnišnico.

Dolgo je veljalo, da so glavni vzrok poslabšanj KOPB bakterijske okužbe, a danes vemo, da povzročajo le približno 30 % poslabšanj, pri 25 % poslabšanj pa gre za hkratno okužbo z bakterijami in virusi (5). V zadnjih letih se krepi spoznanje o ključni vlogi respiratornih virusov pri povzročanju poslabšanj KOPB, verjetno tudi zaradi dostopnosti molekularnih metod potrjevanja virusnih okužb v klinični praksi. V raziskavah, v katerih so preučevali etiologijo poslabšanj, so potrdili virusno okužbo pri 22–64 % poslabšanj (3). Vzrok širokega razpona deleža virusnih okužb v raziskavah so velika heterogenost skupine bolnikov s KOPB in tudi različne definicije, kdaj bolnik sploh ima poslabšanje KOPB. Verjetno tudi ni nepomembno, da imajo virusne okužbe in poslabšanja KOPB različen čas začetka in dinamiko poteka. Bolniki zelo pogosto poročajo, da so imeli v dneh in tednih pred poslabšanjem KOPB simptome prehlada (6). V času, ko bolnik poišče pomoč zaradi poslabšanja KOPB, virusa pogosto ni več mogoče dokazati. V nedavni metaanalizi, ki je vključevala 28 raziskav, so ugotovili, da je imelo 37 % bolnikov ob poslabšanju virusno okužbo (7). Najpogostejše potrjen virus pri poslabšanju KOPB je rinovirus, poleg tega pa so pogosto potrjeni virusi ob poslabšanjih še metapnevmonavirus, virusi gripe, RSV, virusi para-influece in koronavirusi. Izsledki raziskav so še pokazali, da so z virusno okužbo sprožena poslabšanja KOPB hujša, trajajo dlje in so pogostejše povezana s potrebo po bolnišničnem zdravljenju (4). Virusna okužba povzroči okrepitev vnetja v dihalni poti in luščenje epitelnih celic.

V epidemioloških raziskavah so ugotovili, da ima poslabšanja samo 20–40 % vseh bolnikov s KOPB (8). Nasprotno pa so nekateri bolniki s KOPB posebej dovzetni za poslabšanja ne glede na resnost osnovne bolezni in jih imenujemo »pogosti poslabševalci« (9). To je skupina bolnikov, ki ima dve ali več poslabšanj na leto. Izkazalo se je, da so bolj podvrženi prehladam. Pri njih so tudi pogostejše odkrili okužbo z rinovirusom, kar morda kaže na to, da so »pogosti poslabševalci« bolj dovzetni za virusne okužbe dihal oz. so manj sposobni preprečiti ali zamejiti replikacijo virusov (10).

Za poslabšanja KOPB je značilno nihanje pojavljanja poslabšanj glede na letni čas z značilno večjo pojavnostjo poslabšanj pozimi. Pozimi se pojavnost poslabšanj KOPB v primerjavi s poletjem podvoji. Sezonska narava poslabšanj poveča že tako veliko obremenitev zdravstvenega sistema. Pozimi je več posvetov zaradi poslabšanj KOPB na primarni ravni in več sprejemov v bolnišnico zaradi poslabšanja KOPB, opisujejo tudi večjo smrtnost zaradi KOPB. Sezonska narava poslabšanj je odvisna od geografske širine in je večja v zmernem podnebnem pasu, v tropskem podnebnju pa nihanj v pojavnosti med letom ni. Vzroki njihove sezone narave so kompleksni in niso povsem pojasnjeni. Nedvomno k sezonski naravi pomembno prispevata sezonskost pojavljanja virusnih okužb, ki je povezana s spremembo človeškega vedenja v hladnejšem delu leta (gibanje v zaprtih prostorih), in povečana obstojnost virusov v bolj hladnem in bolj suhem zraku (zlasti virusov z lipidno ovojnico, tj. gripe, parainfluence, RSV, koronavirusov) (11). Nezanemarljiv je prispevek povečane stopnje onesnaženosti pozimi, znana pa je tudi povezava med povečano pojavnostjo poslabšanj in nekaterimi elementi onesnaženosti zraka (NO_2 , delci PM 2.5 in delci PM 10). Povečana dovzetnost za virusne okužbe je lahko tudi posledica nižje ravni vitamina D v zimskem času (11).

Podobno, vendar manj izrazito sezonskost pojavljanja poslabšanj so opisali tudi pri astmi pri odraslih. Pri otrocih je vrh pojavljanja sprejemov v bolnišnico zaradi poslabšanj astme v mesecu septembru, po vrnitvi v šolo. V nedavni raziskavi iz Kanade so z analizo desetletnih podatkov ugotovili, da se septembra vsako leto poveča število obiskov urgence in sprejemov v bolnišnico zaradi astme, KOPB in respiratornih okužb, ki se pojavijo v 30 dneh po vrnitvi v šolo meseca septembra. Povečanje okužb meseca septembra je povezano le s povečanjem razširjenosti rinovirusa, medtem ko v drugih mesecih prevladujejo virusi gripe A, RSV in koronavirusi. Septembra je vrh pojavnosti poslabšanj astme pri otrocih, stopnja poslabšanj KOPB in respiratornih okužb v splošni populaciji pa se od septembra naprej še povečuje in ostaja visoka vse do marca. V tej raziskavi so ugotovili, da je stopnja poslabšanj KOPB povezana razširjenostjo RSV, gripe A in običajnega koronavirusa (12).

Kako virusne respiratorne okužbe otrok vplivajo na poslabšanja KOPB? Okužbe otrok v nekaterih raziskavah povezujejo s hospitalizacijami bolnikov s KOPB. Ko se namreč poveča število otrok, ki so sprejeti v bolnišnico z virusno okužbo dihal, se sorazmerno poveča tudi število sprejemov zaradi KOPB pri odraslih (13). V eni od raziskav so tudi ugotovili, da je med bolniki s KOPB s ponavljajočimi se virusnimi okužbami večina takšnih, ki varujejo majhne otroke, kar kaže na to, da so otroci vir ponavljajoče se izpostavljenosti krožečim respiratornim virusom pri bolnikih s KOPB (14).

MEHANIŽMI, S KATERIMI VIRUSI POVZROČAJO POSLABŠANJA ASTME IN KOPB

Pri dokazovanju vzročne povezave med virusno okužbo in poslabšanjem obeh bolezni ter pri pojasnjevanju mehanizmov, s katerimi respiratorni virusi povzročajo poslabšanja astme in KOPB, so zlasti koristne raziskave, v katerih preučujejo eksperimentalne virusne okužbe. V teh raziskavah bolnike z astmo in KOPB ter zdrave prostovoljce namerno okužijo z respiratornim virusom, največkrat z rinovirusom. Rinovirusi sodijo v skupino enterovirusov. So majhni RNK virusi brez ovojnice, ki jih razvrščamo v tri vrste (A, B in C) s približno 160 različnimi podtipi. So široko geografsko razširjeni. V populaciji lahko hkrati kroži več vrst rinovirusov, s čimer lahko pojasnimo veliko pogostost okužb (15). V zmernem podnebnem pasu izbruhi rinovirusov dosežejo vrhunec jeseni in v začetku spomladi. Okužba z rinovirusom je najpogostejše povezana z blago okužbo zgornjih dihalnih poti, znaten delež okuženih pa

nima simptomov. Pri bolnikih s astmo in KOPB je najpogostejši virus, ki povzroči poslabšanje, rinovirus. Večina podtipov rinovirusov kot receptor za vstop v celico uporablja medcelično adhezijsko molekulo 1 (ICAM-1).

Glavna tarča respiratornih virusov so epitelne celice dihalne poti. Po nosni inokulaciji rinovirusa pride do okužbe bronhialnega epitela. Rinovirusi vstopajo v bronhialne epitelne celice in se v njih razmnožujejo, kar aktivira kaskado imunskih, vnetnih in citotoksičnih odzivov, ki povzročajo simptome spodnjih dihal, ki jih opažamo pri poslabšanju astme in KOPB. Zanimivo je, da so v raziskavah tudi pokazali, da je virusne breme v dihalih bolnikov z astmo in bolnikov s KOPB po eksperimentalni okužbi z rinovirusom pomembno višje kot v dihalih zdravih prostovoljcev, kar potencialno kaže na slabšo sposobnost zamejitve virusne okužbe (3). Eden možnih mehanizmov povečane dovzetnosti za virusne okužbe je motnja prirojene imunosti. Pomembno vlogo v prirojenem imunskem odzivu na virusno okužbo igrajo protivirusni citokini, med katerimi so ključni interferoni iz skupine 1 (α/β). Spodbujajo številne protivirusne kaskadne poti, njihovi protivirusni učinki pa se kažejo neposredno z zaviranjem virusne replikacije v celicah, posredno pa s spodbujanjem pridobljenih imunskih odzivov. Oslabitev odziva interferona ob okužbi z virusom lahko povzroči nenadzorovano razmnoževanje virusa in okrepljen vnetni odziv. V več raziskavah so ugotovili oslavljen interferonski odziv ob virusnih okužbah pri bolnikih z astmo v primerjavi z osebami brez astme, resnost poslabšanja astme pa je bila v nekaterih raziskavah obratno sorazmerna s produkcijo interferonov (3). Pomanjkanje interferona α/β so dokazali z bronhialno biopsijo astmatikov med poslabšanji, sproženimi z rinovirusi (16). Eksperimentalno so že preizkušali, ali spodbujanje interferonskega odziva vpliva na potek z virusi sproženega poslabšanja astme, a učinkovitega zdravljenja zaenkrat še niso razvili. Nejasno ostaja tudi, ali je pomanjkljiv interferonski odziv prisoten pri vseh bolnikih z astmo oz. samo pri bolnikih, ki so bolj nagnjeni k poslabšanju. Podobno ostaja odprto vprašanje, kakšna je vloga neustreznega odziva interferona pri bolnikih s KOPB, pri katerih so interferonski odziv med poslabšanji slabše raziskali.

Pri bolnikih s KOPB so v eksperimentalnih raziskavah ugotovili, da okužba z rinovirusom povzroči poslabšanje KOPB pri več kot 90 % okuženih bolnikov (3). Stopnja vnetja v pljučih je bila sorazmerna z velikostjo virusnega bremena. Te ugotovitve kažejo na vzročno povezanost med okužbo z respiratornim virusom in poslabšanji KOPB. Eden mehanizmov povečane dovzetnosti za virusne okužbe pri bolnikih s KOPB je sprememba molekule ICAM-1, ki rinovirusu omogoča vstop v epitelne celice. Izkazalo se je, da je ICAM-1 pomnožena v bronhialni sluznici kadilcev in bolnikov s KOPB. Povečano izražanje ICAM-1 na površini epitela dihalnih poti so v nekaterih raziskavah neposredno povezali s povečano dovzetnostjo za poslabšanje KOPB, ki ga povzroči rinovirus (17). Blokiranje molekule ICAM-1 je lahko tudi potencialna terapevtska tarča pri poslabšanjih, ki jih povzroča rinovirus.

Nadalje so v eksperimentalnih raziskavah ugotovili tudi, da virusna okužba vpliva na druge mikroorganizme v pljučih bolnikov, saj sproži razrast bakterij. Bakterijsko breme v dihalnih poteh je v več raziskavah doseglo vrh dva tedna po okužbi z rinovirusom, kar je privedlo do sekundarne bakterijske okužbe pri kar 60 % bolnikov z zmerno KOPB, pri zdravih prostovoljcih pa le v 10 % (18). Opisali so več načinov, kako virusi oslabijo fizične in imunološke ovire za mikroorganizme. Tak primer je virusna indukcija encima nevtrofilne elastaze, ki cepi protimikrobne peptide SLPI in elafin, kar zmanjšuje sposobnost lokalne obrambe v pljučih (18). Te ugotovitve nakazujejo možnost, da je znaten delež poslabšanj, ki jih sicer pripisujemo bakterijski okužbi, morda sprožila virusna okužba, a virusov v času poslabšanja KOPB ni več mogoče dokazati. To dodatno odpira možnosti, da bi s pravočasnimi protivirusnimi

zdravljenjem lahko zmanjšali oz. preprečili ne le z virusi sprožena poslabšanja KOPB, temveč tudi bakterijske okužbe in uporabo antibiotikov pri bolnikih s KOPB. Ker učinkovitega protivirusnega zdravljenja trenutno ni na voljo, bi podobne rezultate dalo tudi uspešno preprečevanje virusnih okužb z izogibanjem ali cepljenjem. Posredno na to kaže učinkovitost cepljenja proti gripi, ki je povezana z manjšo pojavnostjo poslabšanj pri cepljenih bolnikih.

Da je povečana pojavnost poslabšanj KOPB verjetno delno povezana s slabšo sposobnostjo bolnikov pri obvladovanju okužb, kaže tudi nedavna raziskava na vzorcu velike skupine bolnikov s KOPB, v kateri so ugotovili, da so k poslabšanjem bolj nagnjeni bolniki s hipogamaglobulinemijo, ki je povezana zlasti s povečanim tveganjem za večkratno bolnišnično zdravljenje zaradi KOPB (19). Znižana raven protiteles (IgG, zlasti pa IgA) lahko prispeva k okrnjeni lokalni imunski obrambi v dihalnih poteh.

POSLABŠANJA ASTME IN KOPB V ČASU PANDEMIJE COVID-19

Hkrati s pandemijo covid-19 spomladi 2020 se je v znanstveni literaturi začelo pojavljati več poročil enocentričnih raziskav o znatnem zmanjšanju (44–73 %) sprejemov v bolnišnico zaradi poslabšanja KOPB v času pandemije. V eni od raziskav so ugotovili, da se je dramatično zmanjšalo predvsem število poslabšanj KOPB, ki jih povzročajo virusi (20). V nedavno objavljeni metaanalizi 13 raziskav so ugotovili, da se je med pandemijo covid-19 število hospitalizacij zaradi poslabšanj KOPB razpolovilo. V raziskavah so zmanjšanje povezali s strogimi javnozdravstvenimi ukrepi in njihovim vplivom na nižjo stopnjo okužb z respiratornimi virusi pri bolnikih s KOPB. V raziskavi s Škotske in iz Walesa, v kateri so uporabili nacionalne podatke, so ugotovili tudi pomembno zmanjšanje števila obiskov zaradi poslabšanj s KOPB na primarni ravni. Pomembno je, da v nobeni od raziskav med pandemijo niso zaznali višje smrtnosti zaradi KOPB (21). Kako pomembno so javnozdravstveni ukrepi z uporabo mask in socialne distance vplivali na kroženje respiratornih virusov v populaciji, kažejo tudi podatki iz Slovenije, kjer v sezoni 2020/21 nismo potrdili virusa gripe pri nobenem bolniku, medtem ko se je število okužb z RSV občutno zmanjšalo (22,23).

Podobne trende v pandemiji so opazili tudi pri poslabšanjih astme pri odraslih in otrocih. V Sloveniji so na Pediatrični kliniki v prvem mesecu pandemije zaznali 71- do 78-odstotno zmanjšanje sprejemov v bolnišnico zaradi poslabšanja astme pri otrocih v primerjavi s številom sprejemov v enakem obdobju v zadnjih treh letih, medtem ko se je število otrok, sprejetih zaradi okužbe dihal, zmanjšalo za 51–68 % (24).

Poleg nižje stopnje virusnih okužb, kar je najverjetneje igralo ključno vlogo, so k opažnemu zmanjšanju poslabšanj KOPB in astme potencialno prispevali tudi drugi dejavniki. Med njimi v raziskavah poročajo o boljši adherenci pri jemanju preprečevalnih zdravil in zmanjšani onesnaženosti med pandemijo (posebej nižja je bila raven NO₂), kar je lahko vplivalo na manjšo pojavnost poslabšanj. V raziskavah pa so zaznali tudi spremembo vedenja bolnikov, več samozdravljenj poslabšanj in okrepljen strah bolnikov pred iskanjem zdravstvene oskrbe ter hkrati tudi omejen dostop do zdravstvenih storitev (21).

Pandemija covid-19 je nakazala potencial preprečevanja respiratornih okužb pri zmanjševanju obolevnosti bolnikov s KOPB in astmo. Novi pristopi, ki vključujejo ciljno usmerjene spremembe vedenja bolnikov v sezoni povečane pojavnosti respiratornih okužb, bi lahko pomembno vplivali na zmanjšanje števila poslabšanj. Na področju preprečevanja virusnih okužb obeta tudi med pandemijo izpopolnjena nova tehnologija cepiv mRNA. Razvijajo že

nova, kombinirana cepiva, ki bi nudila zaščito proti več sezonskim virusom. Napreduje tudi razvoj novih protivirusnih zdravil. Vse naštetost bi lahko pomembno zmanjšalo breme poslabšanj pri bolnikih z astmo in KOPB.

ZAKLJUČEK

Respiratorni virusi so glavni vzrok poslabšanj pri KOPB in astmi. Ključni cilj vodenja obeh bolezni je preprečevanje poslabšanj. V eksperimentalnih raziskavah virusnih okužb so že pojasnili nekatere mehanizme virusno sproženih poslabšanj, čeprav na številna vprašanja še nimamo odgovorov. Z virusi povzročene vnetne poti ponujajo nove tarče zdravljenja poslabšanj. Pandemija covid-19 je dodatno razkrila potencialni pomen in doseg preprečevanja respiratornih virusnih okužb pri preprečevanju poslabšanj obeh bolezni, hkrati pa je znanstveni napredek v razumevanju in zdravljenju virusnih bolezni med pandemijo odprl nove možnosti preprečevanja virusnih okužb s sodobnimi cepivi, morda tudi z razvojem bolj učinkovitega protivirusnega zdravljenja.

LITERATURA

1. Global strategy for asthma management and prevention, GINA 2021 update. Dosegljivo 1.10.2021 na URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
2. Škrgat S, Šuškovič S. Astma. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotštvo Buča; 2018. p. 403-12.
3. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:158-74.
4. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - GOLD 2021 report. Dosegljivo 1.10.2021 na URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.
5. Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, Wilkinson T, Hurst JR, Quint JK. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present. *Thorax* 2019;74:898-905.

6. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115–20.
7. Jafarnejad H, Moghooei M, Mostafaei S, Salimian J, Azimzadeh Jamalkandi S, Ahmadi A. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb Pathog* 2017;113:190–6.
8. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J* 2017;49:1601446.
9. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–38.
10. George SN, Garcha DS, Mackay AJ, Patel AR, Singh R, Sapsford RJ, et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2014;44:87–96.
11. Hicks A, Healy E, Sandeman N, Feelisch M, Wilkinson T. A time for everything and everything in its time - exploring the mechanisms underlying seasonality of COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2739–49.
12. Satia I, Adatia A, Yaqoob S, Greene JM, O'Byrne PM, Killian KJ, et al. Emergency department visits and hospitalisations for asthma, COPD and respiratory tract infections: what is the role of respiratory viruses, and return to school in September, January and March? *ERJ Open Res* 2020;6:00593–2020.
13. McManus TE, Coyle PV, Kidney JC. Childhood respiratory infections and hospital admissions for COPD. *Respir Med* 2006;100:512–8.
14. Hutchinson AF, Ghimire AK, Thompson MA, Black JF, Brand CA, Lowe AJ, et al. A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007;101:2472–81.
15. Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. Rhinoviruses and Their Receptors. *Chest* 2019;155:1018–25.
16. Zhu J, Message SD, Mallia P, Keadze T, Contoli M, Ward CK, et al. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:114–25.
17. Guo-Parke H, Linden D, Weldon S, Kidney JC, Taggart CC. Mechanisms of Virus-Induced Airway Immunity Dysfunction in the Pathogenesis of COPD Disease, Progression, and Exacerbation. *Front Immunol* 2020 16;11:1205.
18. Mallia P, Footitt J, Sotero R, Jepson A, Contoli M, Trujillo-Torralbo MB, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1117–24.
19. Leitaio Filho FS, Mattman A, Schellenberg R, Criner GJ, Woodruff P, Lazarus SC, et al. Serum IgG Levels and Risk of COPD Hospitalization: A Pooled Meta-analysis. *Chest* 2020;158:1420–30.
20. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, et al. COVID-19 public health measures: A reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax* 2021;76:512–3.
21. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldahhir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0255659.
22. Tedensko spremljanje gripe in drugih akutnih okužb dihal v sezoni 2020/2021. Dosegljivo 12.07.2021 na URL: <https://www.nijz.si/sl/tedensko-spremljanje-gripe-in-drugih-akutnih-okuzb-dihal-v-sezoni-20202021>.
23. RSV National Trends - NREVSS | CDC. Dosegljivo 12.07.2021 na URL: <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/rsv/natl-trend.html>.
24. Krivec U, Kofol Seliger A, Tursic J. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. *Arch Dis Child* 2020;105:809–10.

AMBULANTNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S PLJUČNIM INFILTRATOM

OUTPATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG INFILTRATE

MATEJA MARC MALOVRH

IZVLEČEK

Kakovostna diagnostična obravnava bolnikov s pljučnim rakom je hitra, učinkovita in varna. V najkrajšem možnem času moramo z ustrezno izbranimi preiskavami pridobiti vse potrebne podatke za odločitev glede optimalnega zdravljenja, s katerim moramo pričeti čim prej. Pri omejenih bolnišničnih zmogljivostih je za doseganje tega cilja zelo pomembna vloga ambulantne obravnave, da prepoznamo bolnike, ki invazivnega diagnosticiranja ne potrebujejo, in s tem skrajšamo čas čakanja na sprejem v bolnišnico za invazivne preiskave. Poleg triažne vloge ambulantna obravnava omogoča optimalno pripravo bolnikov pred bolnišničnim invazivnim diagnosticiranjem, s čimer skrajšujemo ležalno dobo. Ambulantna obravnava je torej zelo pomembna, a mora biti za optimalno delovanje del diagnostičnega centra (ali vsaj tesno povezana z diagnostičnim centrom), ki bolnikom lahko nudi vse potrebne diagnostične preiskave in tudi konziliarno multidisciplinarno mnenje (sprejemanje hitrih in suverenih triažnih odločitev). Ključne besede: pljučni rak, diagnosticiranje, organizacija, ambulantna obravnava.

ABSTRACT

Optimal diagnostic treatment of patients with lung cancer is fast, efficient and safe. It should provide all the necessary data to decide on the optimal treatment with properly selected examinations, especially invasive. Outpatient treatment helps us in reaching this goal, as it identifies patients who do not need invasive diagnostics and thus shortens the waiting time for admission to the hospital for invasive examinations. In addition to the triage role, outpatient treatment offers the opportunity for optimal preparation of patients for invasive diagnostics and thus shortens the length of hospital stay. Outpatient treatment is therefore very important, but for optimal functioning it must be part of the diagnostic center (or at least closely connected to the diagnostic center), which can offer patients all the necessary diagnostic tests and consultative multidisciplinary opinion (enables quick and sovereign triage decisions).

Keywords: lung cancer, diagnostics, organization, out-patient treatment.

UVOD

Pljučni rak je v sodobni medicini pomemben izziv, saj je glede na obolevnost med najpogostejšimi vrstami raka, po umrljivosti zaradi raka pa zavzema prvo mesto na svetu in v Sloveniji (1).

Diagnostična obravnava bolnikov s pljučnim rakom naj bo hitra, učinkovita in varna, saj mora v čim krajšem času z ustreznimi izbranimi preiskavami omogočiti vse potrebne podatke za odločitev glede optimalnega zdravljenja, s katerim moramo pričeti čim prej. Slovenska priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom celovito obravnavajo vsebinsko problematiko ter obsegajo poglavja o presejanju, diagnosticiranju, zdravljenju in sledenju (2). Manj je poudarka na organizacijskem delu, kjer je še precej prostora za izboljšanje delovanja sistema v Sloveniji.

Bolnik, pri katerem posumimo na pljučnega raka, ne sodi v urgentno ambulantno, a mu moramo kljub temu omogočiti prednostno obravnavo pri pulmologu (v roku 14 dni). Vpliv hitrosti obravnave bolnikov s sumom na pljučnega raka na klinični izid in preživetje bolnikov sicer ni povsem jasen. Glede na dejstvo, da gre za napredujočo bolezen (agresivnost med različnimi vrstami raka je sicer raznolika, podvojitveni čas tumorja pa je 20–300 dni) (3), pa je razumljivo sklepanje, da hitro diagnosticiranje in pričetek zdravljenja pozitivno vplivata na preživetje. V primeru izrazitega odlašanja z diagnosticiranjem je smrtnost dokazano večja, kar se je izkazalo tudi v raziskavah o presejanju pljučnega raka. Izsledki raziskav, v katerih so preučevali vpliv hitrosti obravnave in zdravljenja na preživetje v redni praksi, si nasprotujejo (boljše, enako ali celo slabše preživetje bolnikov s hitreje postavljeno diagnozo in hitrejšo uvedbo zdravljenja), vrednotenje pa je zaradi izrazite heterogenosti bolnikov glede na simptome, stadij in temu primerno različno pospešeno obravnavo zelo zapleteno (4,5). Verjetno je čas najpomembnejši v višjih stadijih, ko odlaganje zdravljenja lahko povzroči, da optimalno radikalno zdravljenje ni več mogoče. Krajši čas obravnave in zdravljenja vsekakor vpliva na izboljšanje počutja bolnikov in svojcev ter zmanjšuje nemir in stres, povezan z negotovostjo. Priporočila glede časovne obravnave so jasno opredeljena v smernicah nekaterih evropskih držav in ZDA (smernice British thoracic society (BTS), National institute for health and care excellence (NICE), Swedish and Danish lung cancer groups (SLCG, DLGC), American college of chest physicians (ACCP), Institute of medicine (IOM)).

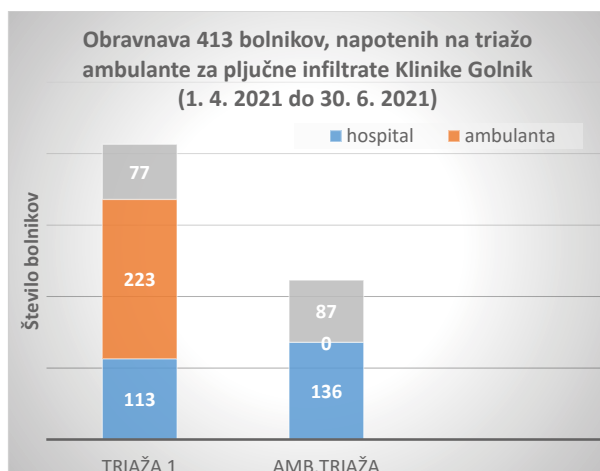
AMBULANTNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S PLJUČNIM INFILTRATOM

Vzrok rentgensko vidnega infiltrata na pljučih je pogosto pljučni rak, zato je ob vztrajnem infiltratu potreben hiter dostop do vseh potrebnih preiskav (najprej računalniška tomografija (CT), nato ob sumu na raka pljuč celotno potrebno invazivno in funkcionalno diagnosticiranje za natančno opredelitev tipa in razširjenosti rakave bolezni ter bolnikove zmogljivosti). Optimalno je, da obravnava poteka znotraj diagnostičnega centra z dobro dostopnostjo in multidisciplinarnim pristopom.

Ambulantna obravnava ima pomembno vlogo pri razlikovanju med bolniki z infiltrati na pljučih, ki potrebujejo invazivno diagnosticiranje, in bolniki, pri katerih invazivno diagnosticiranje še ni potrebno (slikovno spremljanje (majhne spremembe, nejasne spremembe pri tveganih bolnikih), pri katerih se odločimo za predhodno kontrolni CT ali PET CT) ali odklon (infiltrati, ki so se zmanjšali ali izzveneli, bolniki, pri katerih zaradi pridruženih bolezni specifično onkološko zdravljenje ne bo mogoče s usmeritvijo v paliativno obravnavo brez diagnosticiranja).

S tem razbremenimo bolnišnično delo ter preprečimo nepotrebne hospitalizacije in dodatne neinvazivne, predvsem pa invazivne preiskave.

Glede na rezultate naše analize smo na Kliniki Golnik v drugem trimesečju leta 2021 že ob triaži napotnic pri 77 bolnikih (18,6 %) ugotovili neustrezno napotitev in jih preusmerili v druge ambulate ali napotnico z obrazložitvijo in navodili vrnili napotnemu zdravniku. Pri 223 bolnikih (54 %) smo se odločili za prvi pregled v ambulanti za pljučne infiltrate, 113 bolnikov (27,4 %) pa smo napotili na neposredni sprejem v bolnišnico brez predhodne ambulantne obravnave na naši kliniki (predvsem bolnike, ki so jih k nam napotili zunajbolnišnični pulmologi ali pulmologi drugih ustanov). Po pregledu v ambulanti za pljučne infiltrate smo 136 bolnikov (61 %) sprejeli v bolnišnico za invazivno diagnosticiranje, skoraj 40 % bolnikov, ki so bili pregledani v ambulanti, pa nadaljnjega invazivnega diagnosticiranja in bolnišnične obravnave ni potrebovalo. Bolnišnično obravnavo je tako potrebovalo le 249 (60,3 %) vseh napotenih bolnikov (Slika 1).



Slika 1. Usmeritev napotenih bolnikov na ambulantno ali bolnišnično obravnavo.
 Legenda: Triaža 1 – usmeritev bolnikov glede na napotno diagnozo in priloženo dokumentacijo;
 Amb. triaža – odločitev za bolnišnično obravnavo (hospital) ali preusmeritev.

Poleg triažne vloge je prednost ambulantnega dela, da nudi priložnost za pripravo bolnikov pred invazivnim diagnosticiranjem v bolnišnici in s tem skrajšuje ležalno dobo, kar je stroškovno bolj učinkovito, bolj prijazno do nekaterih, predvsem mlajših bolnikov in predstavlja tudi manjše tveganje za bolnišnične okužbe. Pri bolnikih, ki so dovolj zmogljivi, je optimalna izbira invazivno diagnosticiranje v okviru dnevne bolnišnice.

Bolnik lahko ambulantno opravi vse neinvazivne preiskave, ki so potrebne za opredelitev slikovnega stadija bolezni in funkcionalne zmogljivosti. Ob ambulantnem pregledu prepoznamo potrebo po dodatni opredelitvi oz. zdravljenju pomembnih pridruženih bolezni in bolnika napotimo k specialistom ustreznih strok (pomembna koronarna bolezen, zožitev aorte, anevrizma aorte – kardiolog, srčno-žilni kirurg; napredovala PAOB – KOŽB, hkratni rak na drugem organu – onkolog; končna ledvična, jetrna odpoved – posvet in mnenje nefrologa, hepatologa). Bolnika opozorimo in ustrezno opremimo z navodili glede pravočasne ukinitve antikoagulantnega/antiagregacijskega zdravljenja. Prepoznamo prisotnost psihosocialnih

posebnosti in imamo čas za iskanje možnosti korekcije pred vstopom v invazivno diagnostičiranje. Zaželeno in pomembno je, da so pri pogovoru prisotni bolnikovi svojci oz. skrbniki, saj v ambulantni poteka prvi pogovor glede morebitne diagnoze in poteka nadaljnje obravnave, predstavitev invazivnih preiskav z razlago ugodnega vpliva na zdravje in možnih zapletov, pogovor o škodljivosti in spodbuda k opustitvi kajenja, vse podprto s pisnimi razlagami in navodili. Obdobje med ambulantnim pregledom in sprejemom bolniku in svojcem nudi ustrezen čas za razmislek.

Ambulantna obravnava je pomembna tudi kasneje, v času sledenja bolnikov s pljučnim rakom, predvsem zaradi prepoznanja ponovitve bolezni ali morebitnih zapletov, in omogoča načrtovanje paliativnih posegov s kratkotrajno hospitalizacijo (dnevna bolnišnica) (npr. paliativno zdravljenje malignega plevralnega izliva z vstavitvijo TDPK, paliativno obsevanje simptomatskih zasevkov itd.).

KATERE BOLNIKE NAROČITI V AMBULANTO ZA PLJUČNE INFILTRATE?

V ambulantno za pljučne infiltrate sodijo bolniki s slikovnim (rentgenskim, CT, PET CT, MRI) sumom na pljučnega raka (novonastala sprememba, sprememba z dinamiko rasti, enostranski plevralni izliv, povečane hilarne, medastinalne bezgavke, segmentna ali reženjska atelektaza, postobstruktivska pljučnica, pljučnica brez umika po antibiotičnem zdravljenju) in bolniki z nepojasnenimi hemoptizami.

KAKO NAROČITI BOLNIKE V AMBULANTO ZA PLJUČNE INFILTRATE?

Za kakovostno triažo mora napotnica vključevati jasno opredeljeno diagnozo (sum na tumor, vztrajen ali ponavljajoč se infiltrat, atelektaza, povečane intratorakalne bezgavke, nepojasnen plevralni izliv, hemoptize). Pomembni so dodatna opredelitev težav, navedba pridruženih bolezni, zdravljenje in posebnosti, ki lahko vplivajo na potek diagnosticiranja in zdravljenja – najbolje povzetek ali ambulantni/bolnišnični zapisi predhodnih obravnav. Nujno morajo biti priloženi posnetki slikovnodiaagnostičnih preiskav (RTG, CT, PET CT, MR, če so že opravljeni) s pisnimi odčitki radiologa in bolnikov kontakt.

KAKO BI MORALA BITI UREJENA AMBULANTA ZA PLJUČNE INFILTRATE?

Pred uvrstitvijo na termin ambulantnega pregleda je zelo pomembna kakovostna triaža (zlasti v primeru velikega števila napotitev), ki jo izvede izkušen specialist s pomočjo koordinatorja čakalne vrste za ambulantno za pljučne infiltrate v roku enega delovnega dne po prejemu popolne dokumentacije. Že v tej točki je pomembno ažurno sodelovanje z izkušenim pljučnim radiologom za ponovni odčitek nejasnih izvidov rentgenskega slikanja (RTG) ali računalniške tomografije (CT). V primeru zavrnitve obravnave ob triaži jo mora spremljati pisni dopis z razlago, zakaj pri napotenem bolniku pregled v ambulantni za pljučne infiltrate ni indiciran, po potrebi z navodili za spremljanje in napotitev k drugim specialistom. Včasih je v izogib nejasnostim potreben klic napotnega zdravnika. Bolnik mora ob uvrstitvi na termin prejeti tudi jasna pisna navodila glede priprave na ambulantni pregled.

Za optimalno delovanje ambulantne obravnave bi morala biti zagotovljena hitra dostopnost do prvega pregleda (v roku dveh tednov), hitra dostopnost do neinvazivnih preiskav (za

večino isti dan, za nekatere (UZ srca, ergospirometrija, PET CT itd.) pa v roku dveh tednov), hitra dostopnost do članov multidisciplinarnega tima za posvet (možnost posveta na diagnostičnem konziliju redno enkrat tedensko, izredno v nujnih primerih), hitra dostopnost do invazivnega diagnosticiranja v bolnišnici (sprejem v roku dveh tednov), hitra dostopnost do specialistov drugih strok za posvet glede obravnave, prognoze pomembnih pridruženih bolezni (pregled v roku dveh tednov).

Ob ambulantnem pregledu mora bolnik poleg razumljive razlage o bolezni in predvidenem nadaljnjem poteku obravnave prejeti tudi jasna ustna in pisna navodila glede priprave na invazivni poseg (predstavitev invazivnih preiskav in pripravo na njih, pravočasna opustitev antikoagulantnih/antiagregacijskih zdravil, opustitev kajenja ipd.).

Za zagotavljanje kakovostne obravnave je zelo pomembno tudi redno analiziranje delovanja, ki nudi povratne informacije o uspešnosti in učinkovitosti našega modela obravnave ter prepoznavanje odstopanj, ki bi jih morali odpraviti.

ZAKLJUČEK

Za kakovostno obravnavo bolnikov s sumom na pljučnega raka so pomembna jasno izdelana in tudi sprejeta priporočila in standardi, tako vsebinski kot organizacijski, ki vključujejo tudi dopustne časovne razpore od suma, napotitve in pregleda pri pulmologu do končnega diagnosticiranja in pričetka specifičnega onkološkega zdravljenja. Ustrezno organizirana ambulantna obravnava bolnikov s pljučnimi infiltrati ima pri optimizaciji dela pomembno vlogo, saj omogoča prepoznavanje bolnikov, ki ne potrebujejo bolnišnične obravnave, in pripravo preostalih bolnikov na invazivne preiskave. S tem zmanjšuje obremenjenost zaradi bolnišničnih obravnav in skrajšuje ležalno dobo.

LITERATURA

1. Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017;51:47–55.
2. Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, Unk M, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. (Vrankar M, ed.) Ljubljana: Onkološki inštitut, Slovensko zdravniško društvo; 2019. Onkološki inštitut: Slovensko zdravniško društvo, 2019. p. 1–130.
3. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e121S–e141S.
4. Malalasekera A, Nahm S, Blinman PL, Kao SC, Dhillon HM, Vardy JL. How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer. *Eur Respir Rev* 2018;29;27:180045.
5. Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M, Waterston LB, Thomas CA, Benneyan JC, et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review. *Lung Cancer* 2017;112:156–64.

OKUŽBE Z NETUBERKULOZNIMI MIKOBAKTERIJAMI

INFECTIONS WITH NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA

PETRA SVETINA

IZVLEČEK

Netuberkulozne mikobakterije oz. atipične mikobakterije so mikroorganizmi, ki so prisotni v vodi in zemlji, lahko tudi v vodovodnem omrežju zdravstvenih in ostalih ustanov. Nekatere med njimi so patogene za človeka in lahko povzročajo brezsimptomne okužbe ali klinično pomembno bolezen – mikobakteriozo. Zaradi svojih lastnosti in nahajanja v okolju so mikobakterije pogosto vzrok okužb, ki jih hitro spregledamo, težje in pozno diagnosticiramo ter težko zdravimo. Mikobakterioze se lahko kažejo s prizadetostjo pljuč; te oblike mikobakterioz so pogostejše pri bolnikih s predhodno pljučno boleznijo. Lahko prizadenejo tudi bezgavke, mehka tkiva, kožo in kosti. Pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo se pojavi razsejana oblika, ki prizadete več organov hkrati. Zaradi različne občutljivosti mikobakterij na protimikrobna zdravila je pred začetkom zdravljenja pomembno, da natančno identificiramo vrste. Zdravljenje je dolgotrajno, s kombinacijo več protimikrobnih zdravil hkrati. Zdravljenje neredko spremljajo neželeni učinki dolgotrajnega zdravljenja. V prihodnosti pričakujemo povečanje števila klinično pomembnih mikobakterioz in večji pojav rezistentnih vrst mikobakterij.

Ključne besede: netuberkulozne mikobakterije, klinično pomembne mikobakterioze, protimikrobno zdravljenje.

ABSTRACT

Non-tuberculous mycobacteria or atypical mycobacteria are microorganisms present in water and soil. They can also be found in water network of healthcare and other facilities. Some of them are human pathogens and can cause asymptomatic or clinically relevant infection - mycobacteriosis. Due to their characteristics and presence in the environment non-tuberculous mycobacteria are a common cause of infections that can easily be missed, are harder to diagnose and more demanding for treatment. Mycobacteriosis can present itself as lung damage which is more often in patients with preexisting lung disease. Non-tuberculous mycobacteria can also damage lymph nodes, soft tissue, skin and bones. In immunocompromised patients a disseminated disease can occur with multi-organ involvement. Since the susceptibility to antimicrobial agents differs among different non-tuberculous mycobacteria an accurate identification of the species is needed before decision on antimicrobial treatment can be made. Treatment is lengthy with a combination of antimicrobials and quite often associated with unwanted side effects. In the future we expect the incidence of non-tuberculous mycobacterial infections to increase with certain subsequent increase in resistance to antimicrobial agents.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, clinically important mycobacteriosis, antimicrobial treatment.

NETUBERKULOZNE MIKOBAKTERIJE

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) so vse mikobakterije, razen *M. tuberculosis complex* (povzročitelji tuberkuloze) in *M. leprae* (povročitelj gobavosti), zato jih pogosto imenujemo atipične mikobakterije. NTM prosto živijo v naravi ter se nahajajo v zemlji in prahu ter v vodi (jezerih, rekah, potokih), zato jih imenujemo tudi okoljske mikobakterije. Prisotne so lahko tudi v vodovodnem omrežju zdravstvenih in drugih ustanov. Poznamo več kot 180 vrst in podvrst mikobakterij, nekatere od njih pa lahko povzročijo tudi okužbo pri ljudeh. Glede na hitrost rasti v kulturi jih razdelimo v dve skupini:

- hitro rastoče vrste, ki navadno zrastejo v 7–10 dneh;
- počasi rastoče vrste, ki za rast potrebujejo več kot 14 dni.

Tabela 1. Predstavniki hitro rastočih in počasi rastočih vrst NTM.

Hitro rastoče vrste NTM	Počasi rastoče vrste NTM
<i>M. abscessus</i> clade (<i>M. abscessus</i> , <i>M. boletii</i> , <i>M. massiliense</i>)	<i>M. avium</i> complex (<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. chimaera</i> , <i>M. colombiense</i>)
<i>M. chelonae</i>	<i>M. chimaera</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. xenopi</i>
<i>M. mucogenicum</i> clade (<i>M. mucogenicum</i> , <i>M. phociacum</i>)	<i>M. kansasii</i>
	<i>M. gordonae</i> (samo pri močno imunokompromitiranih bolnikih)

NTM ne rastejo na klasičnih bakterijskih gojiščih. Zaradi svoje zgradbe so odporne na številne antibiotike in razkužila.

Razširjenost (prevalenca) posameznih vrst NTM okužb je v različnih predelih sveta različna.

Natančnega načina prenosa še ne poznamo, a predvidevamo, da NTM vstopijo v telo z vdihavanjem onesnaženih vodnih in zračnih kapljic, s pitjem onesnažene vode in z neposrednim stikom z NTM skozi poškodovano kožo ali sluznico. V telo lahko NTM vstopijo tudi s kontaminiranimi medicinskimi pripomočki (npr. kontaminiranimi katetri, endoskopi).

Praviloma se ne prenašajo s človeka na človeka ali z živali na človeka, razen v redkih primerih (npr. pri bolnikih s cistično fibrozo) (1,2,4).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA KLINIČNO POMEMBNO OKUŽBO Z NTM

Ker NTM prosto živijo v naravi, smo z njimi vsakodnevno v stiku, a se le pri določenih osebah razvije klinično pomembna bolezen. Najpogostejše so prizadeta pljuča (pljučna mikobakterioza), redkeje ostala tkiva, kot so bezgavke, koža, mehka tkiva in kosti. Pri osebah z okrnjenim imunskim odgovorom se pogosto pojavi razsejana (diseminirana) oblika bolezni. Za klinično pomembno mikobakteriozo pljuč pogostejše zbolijo osebe z že znano pljučno boleznijo, ženske po menopavzi in starejši od 65 let. Za razsejano obliko pogostejše obolevajo osebe s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo (npr. okuženi z virusom HIV ali bolniki z aidsom, zdravljeni z zaviralci TNF-alfa, bolniki s hematološkimi malignomi). Bezgavčna mikobakterioza je najpogostejša pri otrocih, pri odraslih pa je redka, razen pri okuženih z virusom HIV (1–4).

Dejavnik tveganja za klinično pomembno pljučno mikobakteriozo (NTM-PB):**1. strukturne in funkcijske okvare pljuč:**

- a) *genetske*:
 - cistična fibroza,
 - pomanjkanje alfa 1 antitripsina,
 - primarna diskinezija cilij,
 - pljučna alveolna proteinoza.
- b) *pridobljene*:
 - bronhiektazije,
 - kronična obstruktivna pljučna bolezen,
 - kronična aspiracija,
 - pljučni rak,
 - stanje po preboleli tuberkulozi,
 - silikoza.

2. Sindrom Lady Windermere**3. Z zdravili povzročene:**

- zaviralci TNF-alfa,
- citotoksično zdravljenje,
- zdravljenje s steroidi.

4. Ostalo:

- pomanjkanje vitamina D,
- bolniki z alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo.

KLINIČNA SLIKA KLINIČNO POMEMBNIH MIKOBakterioz

NTM lahko povzročajo brezsimptomne okužbe ali klinično pomembne bolezni, ki jih imenujemo mikobakterioze. Simptomi in znaki mikobakterioz so nespecifični. Poleg splošnih simptomov in znakov so prisotni tudi simptomi in znaki, ki so vezani na prizadeti organ.

Splošni simptomi in znaki so povišana telesna temperatura, pomanjkanje teka, izguba telesne teže, utrujenost in nočno znojenje.

Pri pljučni mikobakteriozi so prisotni tudi respiratorni simptomi in znaki, kot so kašelj, izkašljevanje, hemoptize in težje dihanje. Za bezgavčno mikobakteriozo je značilna povečana in boleča bezgavka, koža nad prizadeto bezgavko pa je lahko pordela. Pri kostni mikobakteriozi so prisotne bolečine in omejena gibljivost prizadete kosti.

Razsejana oblika je najpogostejša pri osebah, okuženih z virusom HIV. Najpogostejši povzročitelji so mikobakterije iz vrst MAC. Bolniki imajo povišano telesno temperaturo, nočno znojenje, drisko, povečane bezgavke, vranico in jetra ter hujšajo. Na rentgenskem posnetku prsnih organov vidimo limfadenopatijo in nodularne spremembe.

OBLIKE PLJUČNIH MIKOBakterioz**1. Kavernoza pljučna mikobakterioza**

Pogostejša je pri starejših moških z že znano pljučno boleznijo (npr. KOPB, bronhiektazijami, pljučnim karcinomom, silikoza ipd.). Značilni so sistemski simptomi in tudi respiratorni simptomi (kašelj, izkašljevanje, pogosto tudi hemoptize). Na rentgenskem posnetku prsnih organov vidimo nenormalnosti v zgornjih pljučnih režnjih in kavernoze spremembe.

2. Nodularna pljučna mikobakterioza

Pogostejša je pri asteničnih, starejših ženskah, nekadilkah, brez predhodne pljučne bolezni, pogosto z deformiranim prsnim košem. V večini primerov je edini simptom dolgotrajen produktiven kašelj. Na rentgenskem posnetku prsnih organov vidimo nenormalnosti v desnem srednjem režnju ali linguli.

3. Hipersenzitivni pnevmonitis

Lahko se pojavi pri osebah, ki so vsakodnevno oz. pogosteje izpostavljene *M. avium complex*. Težave po prenehanju izpostavljenosti izzvenijo, zato je redko potrebno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili in steroidi (1–5).

DIAGNOSTICIRANJE MIKOBakterioz

Na bolezen posumimo na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in slikovnega diagnosticiranja. V okviru anamneze moramo preveriti prisotnost dejavnikov tveganja, zlasti pri zunajpljučni mikobakteriozi (npr. kirurški in drugi medicinski posegi, poškodbe, tetoviranje itd.).

Bolezen potrdimo z bakteriološkim dokazom NTM v kulturah kužnin. Pomembna je natančna identifikacija posamezne NTM. Pri diagnosticiranju so nam v pomoč tudi druge diagnostične metode (npr. dajanje nukleinski kislin, testiranje občutljivosti).

Diagnosticiranje pljučne mikobakterioze temelji na prisotnosti kliničnih, mikrobioloških in radioloških meril. Za postavitev diagnoze morajo biti prisotna merila iz vseh treh kategorij.

Tabela 2. Diagnostična merila za pljučno mikobakteriozo (ATS/IDSA) (1,3).

Kategorije	Merila
mikrobiološka merila	vsaj dve pozitivni ločeni kulturi izmečka ali vsaj ena pozitivna kultura BAL/bronhialni izpirek/biopsija ali biopsija, histološko značilna za NTM, in vsaj ena pozitivna kultura izmečka ali bronhialnega izpirka
radiološka merila	nodularne ali kavitarne spremembe ali večžariščne bronhiektazije z majhnimi noduli
klinična merila	respiratorni simptomi

ZDRAVLJENJE NTM OKUŽB

NTM mikobakterioze zdravimo praviloma s protimikrobnimi zdravili, izjemoma kirurško. Zdravljenje se razlikuje od zdravljenja tuberkuloze, saj NTM niso občutljive na pirazinamid, večina med njimi tudi ne na izoniazid. Poleg tega so posamezne NTM različno občutljive na ostala protimikrobna zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju.

Pred začetkom zdravljenja je potrebna natančna identifikacija vrste NTM, pred uvedbo protimikrobnih zdravil pa priporočamo tudi opredelitev občutljivosti NTM. Mikobakterioze praviloma zdravimo z več protimikrobnimi zdravili hkrati, zdravljenje pa traja več mesecev. Pri NTM-PB priporočamo zdravljenje vsaj 12 mesecev, pri hujših oblikah tudi z uporabo parenteralnih in/ali inhalacijskih protimikrobnih zdravil. Protimikrobna zdravila imajo pogosto neželene učinke, kar otežuje zdravljenje. NTM mikobakterioze se pogosteje pojavljajo pri starejših osebah ali pri osebah s pridruženimi boleznimi, ki hkrati prejemajo tudi druga zdravila, zato obstaja možnost interakcij med zdravili, ki še dodatno otežujejo zdravljenje. Zaradi

omenjenih razlogov in pogosto slabšega sodelovanja bolnika moramo pred uvedbo predvidene protimikrobnega zdravljenja oceniti koristi za bolnika ter bolnika seznaniti s trajanjem in načinom zdravljenja.

ZAKLJUČEK

V državah z nizko pojavnostjo tuberkuloze, med katerimi je tudi Slovenija, zaradi staranja prebivalstva, pogostejših pridruženih bolezni, povečevanja števila bolnikov z boleznimi pljuč, naraščanja pojavnosti okuženih z virusom HIV, pojavljanja odpornih oblik NTM ter vse večjim številom kirurških in ostalih medicinskih posegov pričakujemo, da bodo mikobakterioze postale bolj pogoste in težje obvladljive kot tuberkuloza.

LITERATURA

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.
2. Svetina P, Grm Zupan S. Izzivi pri obravnavi bolnikov z netuberkuloznimi mikobakteriozami. *Med Razgl* 2016;54:Suppl 4:31–4.
3. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Inf Dis* 2020:71.
4. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis* 2014;6:209–20.
5. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:103–9.

GENETIKA V PULMOLOGIJI

GENETICS IN PULMOLOGY

JULIJ ŠELB¹, MATIJA RIJAVEC^{1,2}, PETER KOROŠEC¹

IZVLEČEK

Z uporabo tehnologije sekvenciranja nove generacije je genetika v klinični medicini doživela preporod. Pri odrasli populaciji posameznikov, obravnavanih v pulmološki praksi, moramo glede na prezentirajočo klinično sliko na morebitno genetsko udeleženo pomisliti predvsem pri emfizemu, difuznih bronhiektazijah in idiopatski pljučni fibrozi (IPF). Med genetskimi vzroki emfizema prednjači pomanjkanje alfa-1 antitripsina (AAT); pri vseh posameznikih z diagnozo KOPB je torej potrebno pomisliti na pomanjkanje AAT in takšnega bolnika obravnavati v luči suma na omenjeno pomanjkanje. Do klinične slike (resnega) emfizema lahko pride tudi pri patogenih različicah v genih telomeraznega kompleksa (tu je sicer pogostejša slika idiopatske pljučne fibroze). Genetski vzroki difuznih bronhiektazij so lahko: i) primarne ciliarne diskinezije, zlasti ob sočasni prisotnosti motenj lateralizacije, kroničnega vnetja sinusov, ponavljajočih se vnetij srednjega ušesa z motnjami sluha, motene plodnosti itd.; ii) primarne imunske pomanjkljivosti (zlasti CVID (*angl.* common variable immune deficiency)); iii) cistična fibroza (glede na prisotnost presejalnih programov v neonatalnem obdobju je prezentacija s CF v odrasli dobi vse redkejša). Bolnike z IPF je ne glede na družinsko anamnezo pljučne fibroze smiselno obravnavati v luči suma na prisotnost patogenih različic v genih telomeraznega kompleksa. Sum je dodatno podkrepjen ob prisotnosti osebne/družinske anamneze, skladne s sindromom kratkih telomer, ki so i) prezgodnje sivenje, ii) intersticijska pljučna bolezen v družini, iii) kriptogena jetrna ciroza, iv) aplastična anemija in v) mielodisplazija/levkemija. Poleg omenjenih stanj je genetske vzroke smiselno iskati ob ponavljajočih se spontanih pnevmotoraksih (Birt-Hogg-Dubéjev sindrom), pljučni fibrozi in okulokutanem albinizmu (Hermansky Pudlakov sindrom) in pljučni limfangioleiomiomatozi (tuberozna skleroza), zlasti ob prisotnosti ostalih kliničnih znakov, značilnih za tuberozno sklerozo.

Ključne besede: genetika pljučnih bolezni, pomanjkanje AAT, cistična fibroza, primarne ciliarne diskinezije, primarne imunodeficiente, idiopatska pljučna fibroza, telomere, geni telomeraznega kompleksa

ABSTRACT

Next generation sequencing has brought about tremendous advance in clinical genetics. In a population of adult patients with pulmonary involvement genetic causes should be sought (especially) with the following clinical presentations: emphysema, diffuse bronchiectasis and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The main genetic cause of emphysema is alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency. AAT deficiency should be investigated in all individuals with COPD.

Furthermore, in individuals with (severe) emphysema one should also be vigilant about the possibility of telomerase gene mutations (despite idiopathic pulmonary fibrosis being the main presenting phenotype in such cases). In diffuse bronchiectasis genetic causes can be the following: i.) primary ciliary dyskinesia – especially if bronchiectasis co-occur with lateralisisation defects, chronic sinusitis, recurrent middle ear infections (with hypacusis), subfertility etc., ii.) primary immune-deficiencies (especially common variable immunodeficiency (CVID)), iii.) cystic fibrosis (however, adult presentation of cystic fibrosis (CF) is rare due to the universal neonatal CF screening programmes). Patients that present with IPF should be investigated for mutations in telomerase complex genes especially in cases of history/family history of the following: i.) early greying, ii.) family history of interstitial pulmonary disease, iii.) cryptogenic hepatic fibrosis, iv.) aplastic anemia, v.) myelodysplasia/leukaemia. In addition to above, consideration regarding genetic diagnosis is sensible in recurrent spontaneous pneumothoraxes (syndrome Birt-Hogg-Dubé) in oculocutaneous albinism with pulmonary fibrosis (Hermansky Pudlak syndrome) and in pulmonary lymphangiomyomatosis (tuberous sclerosis), especially if other signs/symptoms of tuberous sclerosis are present.

Keywords: pulmonary genetics, AAT deficiency, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, primary immune deficiency, idiopathic pulmonary fibrosis, telomeres, telomere complex genes

UVOD

Tehnologija sekvenciranja nove generacije (*angl.* next generation sequencing, NGS) je privedla do monumentalnih premikov v razumevanju genetskega ozadja številnih bolezni (pri čemer pulmologija ni nobena izjema), saj je omogočila časovno kot tudi cenovno dostopno (1) sekvenciranje tako eksoma (vse protein kodirajoče regije, prisotne v genetskem zapisu posameznika) kot tudi celotnega genoma posameznika. V prispevku se bomo dotaknili možnih genetskih vzrokov pogostih kliničnih znakov, s katerimi se v vsakodnevni praksi sooča specialist pulmolog. Kjer je mogoče, bomo predstavili priporočila, kdaj posameznike z omenjenimi znaki napotiti na obravnavo h kliničnemu genetiku, ki bo ocenil potrebo po izvedbi genetskega testiranja.

EMFIZEM

Emfizem je patološka entiteta s prizadetostjo dihalnih poti, distalno od terminalnih bronhiolov (2). Pri emfizemu pride do stalnega povečanja omenjenih dihalnih poti, ki je posledica uničenja sten dihalnih poti brez znakov fibroze (2), pa tudi do izgube elastičnosti pljučnega parenhima. Najpogostejši dejavnik tveganja za emfizem je kajenje (2). Kljub pomembni in pogosti vlogi kajenja pri nastanku emfizema do 15 % posameznikov z emfizemom v anamnezi nima kajenja (2), kar najverjetneje kaže na tudi pomembno vlogo genetike pri patogenezi nastanka emfizema.

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina (AAT) je genetska, avtosomno recesivna bolezen, ki je posledica bi-alelnih patogenih različic v genu *SERPINA1* (3). Dve najpogostejši patogeni različici, PI*Z (c.1096G>A, p.Glu366Lys) in PI*S (c.863A>T, p.Glu288Val), predstavljata 95 % vseh patogenih različic v genu (4).

Klinično se bolezen manifestira primarno s prizadetostjo pljuč in s prizadetostjo jeter. Patofiziologija pljučne in jetrne prizadetosti je različna. Pri pljučni prizadetosti je v ospredju pomanjkanje serin-proteinazno inhibitorne funkcije proteina AAT (5). Zaradi njenega pomanjkanja pride do motenj v inhibiciji delovanja nevtrofilne elastaze (in ostalih proteinaz), kar privede do poškodbe pljučnega intersticija in posledično emfizema, zlasti pri kadilcih (5). Na drugi strani je jetrna prizadetost posledica akumulacije proteina AAT v hepatocitih, saj – večinoma v povezavi z različico PI*Z – pride do motenj zlaganja in polimerizacije AAT, ki se zato odlaga v endoplazemskem retikulumu hepatocitov (5).

Pomanjkanje AAT uvrščamo med najpogostejše dedne bolezni pri odraslih (6). Ocenjena razširjenost (prevalenca) genotipa je približno 1/2.000 ter se proti jugu/vzhodu zmanjšuje (7). Glede na geografsko umeščenost razširjenost genotipa PI*ZZ v Sloveniji ocenjujejo na 1/3.500–10.000 (7), razširjenost genotipa PI*SZ pa na približno 1/1.000 (7).

Pomanjkanje AAT je izrazito poddiagnosticirana bolezen, saj je delež posameznikov z genotipom PI*ZZ z diagnozo pomanjkanje AAT približno 5 % (8,9). Med glavnimi vzroki poddiagnosticiranja je predvsem slabo poznavanje bolezni med zdravstvenim osebjem (10).

Čeprav 95 % posameznikov z genotipom PI*ZZ nima formalne diagnoze pomanjkanje AAT, se jih vseeno veliko sooča s posledicami bolezni. Tveganje, da ima bolnik z genotipom PI*ZZ KOPB (RO = 8,8) jetrno cirozo (RO = 7,8), bronhiektazije (RO = 7,3) in/ali astmo (RO = 2), je znatno večje kot v splošni populaciji (8).

Z modifikacijo dejavnikov tveganja (predvsem s prenehanjem kajenja in izogibanjem kronični izpostavljenosti onesnaževalcem v zraku) lahko ob zavedanju diagnoze znatno vplivamo na naravni potek bolezni. S tega stališča je pomen postavitve diagnoze še bolj očiten, saj je breme bolezni zaradi poddiagnosticiranosti visoko tako na ravni posameznika kot tudi na družbenoekonomski, ravni (8).

Klinična utemeljitev smiselnosti diagnosticiranja

Identifikacija posameznikov s pomanjkanjem AAT ima poleg pomena pri poznavanju etiologije bolezni (npr. vzroka nastanka KOPB) pomen tudi pri svetovanju družinskim članom. Čeprav se bolezen deduje na avtosomno recesiven način, je zaradi visoke frekvence prenašalcev patogene različice v genu *SERPINA1* v splošni populaciji verjetnost več prizadetih posameznikov znotraj iste družine nezanemarljiva. Identifikacija brezsimptomnih (nediagnosticiranih – simptomatskih) sorodnikov z boleznijo je smiselna, saj je modifikacija dejavnikov tveganja, predvsem prenehanje kajenja, ki je najmočnejša določiljivka tveganja za težak potek bolezni, pomembna in je prenehanje kajenja smiselno ne glede na fazo bolezni (11). Zgodnje identificiranje posameznikov s pomanjkanjem AAT (pred adolescenco/v adolescenci) je smiselno, saj se posamezniki, ki se zavedajo, da so nosilci genotipa PI*ZZ in s tem tudi posledic kajenja na njihovo zdravje za začetek kajenja odločajo statistično značilno redkeje kot posamezniki v splošni populaciji (12).

Vendar ni smiselna zgolj identifikacija posameznikov, pri katerih sta prisotna dva patogena alela v genu *SERPINA1*, ampak tudi identifikacija prenašalcev zgolj ene patogene različice v genu. Pokazali so, da je pri nosilcih PI*MZ tveganje jetrne prizadetosti višje kot tveganje v splošni populaciji (13). Prav tako je ob kajenju pri njih kvarni vpliv na parametre pljučne funkcije večji kot pri posameznikih z genotipom PI*MM (14,15). Posameznikom z zgolj eno patogeno različico v genu *SERPINA1* tako svetujemo prenehanje kajenja in izogibanje hepatotoksičnim snovem.

Priporočila glede diagnosticiranja

Priporočila pod okriljem fundacije Alfa-1 svetujejo, da (med drugim) testiramo na pomanjkanje AAT:

- i) vse bolnike s KOPB (ne glede na starost),
- ii) vse bolnike z nepojasnjenimi bronhiektazijami in
- iii) vse bolnike z nepojasnjeno kronično boleznijo jeter (5).

Testiranje vseh bolnikov s KOPB, ne glede na starost, priporočajo tudi smernice Evropskega respiratornega združenja (*angl.* European Respiratory Society, ERS)(6), ki priporočajo tudi testiranje vseh bolnikov, pri katerih je bila diagnosticirana iv) *astma v odraslem obdobju* (6).

Tako smernice pod okriljem fundacije Alfa-1 kot tudi smernice ERS priporočajo, da diagnozo postavimo tako z merjenjem koncentracije AAT v serumu kot tudi z genotipizacijo vsaj alelov Z in S v genu *SERPINA1* (5,6). Genotipizacija je zlasti pomembna pri identifikaciji sorodnikov, saj se serumska koncentracija AAT med posamezniki z genotipom PI**MZ* in genotipom PI**MM* prekriva (5,6). Mejna vrednost serumske koncentracije AAT, do katere je za razlikovanje med PI**MM* in ostalimi genotipi smiselna genotipizacija, je vsaj 1,1 g/L (6). Genotipizacija je ob sumu na prisotnost vnetnega procesa v telesu smiselna tudi pri višjih koncentracijah AAT v krvi, saj lahko ob vnetju pride do lažno visoke vrednosti serumske koncentracije (AAT je namreč protein akutne faze).

Patogene različice v genih telomeraznega kompleksa

O telomerah, dolžini telomer in prisotnosti patogenih različic v genih telomeraznega kompleksa (GTK) je več napisanega v podpoglavju o idiopatski pljučni fibrozi. V povezavi emfizema s patogenimi različicami v GTK moramo omeniti le, da resni emfizem lahko sodi v spekter klinične slike, ki je prisotna pri nosilcih patogenih različic v GTK (16). Na patogene različice v GTK moramo torej pomisliti pri posameznikih z resnim emfizemom (GOLD III ali GOLD IV) – ne glede na kadilski status –, ki so mlajši od 65 let (17). Ob prisotnosti družinske oz. osebne anamneze tudi z drugimi elementi klinične slike sindroma kratkih telomer (glej podpoglavje idiopatska pljučna fibroza) pa je sum na mutacijo v GTK še toliko bolj upravičen (17).

BRONHIEKTAZIJE

Bronhiektazije so stalna razširitev dihalnih poti, ki se klinično kaže predvsem kot nagnjenost k okužbam dihal (18). Razširjenost v Evropi ocenjujejo na približno 1/200–1/2000 prebivalcev (18,19). Pri difuznih bronhiektazijah, pri katerih ne najdemo jasnega vzroka, zlasti pri mlajših posameznikih, obstaja verjetnost, da gre za genetski vzrok (18). Med možna genetska stanja, ki se lahko manifestirajo tudi s klinično sliko bronhiektazij, uvrščamo (predvsem) i) primarne ciliarne diskinezije, ii) imunske pomanjkljivosti in iii) cistično fibrozo.

Primarne ciliarne diskinezije

Primarne ciliarne diskinezije (PCD) predstavljajo do 13 % vseh vzrokov bronhiektazij, ki jih odkrijemo v odraslosti (20). Ocenjena razširjenost PCD v splošni populaciji je približno 1/10.000 prebivalcev (18), a najverjetneje te številke podcenjujejo realno stanje, saj bolezen pogosto spregledamo in je zato tudi ne diagnosticiramo (20).

Bolezen, ki nastane zaradi motenega delovanja cilij in je na molekularni ravni posledica patogenih različic v več kot 45 različnih genih (20), se lahko izrazi že v perinatalnem obdobju. Pri

približno polovici posameznikov s PCD (21) se zaradi motenj v organogenezi in/ali migraciji organov manifestira kot kompleksna prirojena srčna napaka in/ali sindrom motenj lateralnosti (npr. Kartagenerjev sindrom) (21). Če pri bolnikih ne pride do omenjenih morfoloških sprememb ali jih ne prepoznamo, večina posameznikov s PCD obiskuje zdravnike zaradi ponavljajočih se okužb dihal (s posledičnim razvojem bronhiektazij), rinosinuzitisov, vnetij srednjega ušesa (z možnimi motnjami sluha) itd. (18). Pomemben klinični znak PCD je tudi neplodnost oz. znižana plodnost, zlasti pri moških (22,23).

Diagnosticiranje PCD v okviru bronhiektazij

PCD so poddiagnosticirana entiteta (20) in veliko bolnikov obišče zdravnika tudi več desetkrat, preden pride do ustrezne diagnoze (24). S kliničnega vidika je pri bolniku z difuznimi bronhiektazijami dobra začetna točka t. i. prilagojeni vprašalnik PICARD (*angl.* Primary Ciliary Dyskinesia). Vrednost prilagojenega vprašalnika PICARD 2 točki ali več (25) pri odraslem posamezniku z difuznimi bronhiektazijami ima 100-odstotno občutljivost in 89-odstotno specifičnost za postavitev diagnoze PCD (25). Prilagojeni vprašalnik PICARD obsega naslednja vprašanja (točke) (25):

- motnje lateralnosti (4 točke);
- prisotnost neonatalnega respiratornega distresa (2 točki) – vključuje anamnezo kakršnih koli respiratornih nenormalnosti/motenj v neonatalnem obdobju;
- prirojena srčna napaka (2 točki);
- kronični rinosinuzitis (1 točka);
- kronična vnetja srednjega ušesa oz. težave s sluhom (1 točka).

Poleg visokega rezultata pri točkovanju na prilagojenem vprašalniku PICARD, sum na prisotnost PCD dodatno poveča še nizek rezultat nosnega NO testiranja (manj kot 77 nl/min) (25,26). Pri postavitvi diagnoze si lahko pomagamo tudi z elektronskim mikroskopiranjem (morfološko analizo cilij) in analizo ciliarne dismotilnosti (visoko-resolucijska videomikroskopija) (18). Poudariti moramo, da ima približno 30 % posameznikov s PCD normalno elektronskomikroskopsko ultrastrukturo cilij (18,27,28). Tako izvedba testiranja nosnega NO kot tudi elektronsko mikroskopiranje/visokoresolucijska videomikroskopija so preiskave, ki so navadno omejene na specializirane centre in zato slabše dostopne (18).

Zaradi opisanih omejitev je pri močnem kliničnem sumu na PCD (prisotnost difuznih bronhiektazij in pozitiven presejalni rezultat na vprašalniku PICARD) običajno naslednji diagnostični korak genetsko testiranje (18). Ostale opisane diagnostične modalnosti, vključno z oceno motilnosti semenčic pri moških, pridejo na vrsto, če z genetskim testiranjem ne odkrijemo patogenih različic v genih, ki so povezani s klinično sliko PCD (18).

Imunske pomanjkljivosti

Najpogostejša entiteta imunskih pomanjkljivosti, ki je povezana z bronhiektazijami, je t. i. CVID (*angl.* common variable immune deficiency) (18). CVID je skupina bolezni, za katere so značilne znižane vrednosti serumskih protiteles (IgG, IgA in/ali IgM) skupaj z znižano sposobnostjo produkcije protiteles po antigenski spodbudi. Diagnozo CVID postavimo po izključitvi ostalih možnih vzrokov hipogamaglobulinemije (18,29). Pojavnost CVID je približno 1/25.000 posameznikov (29), a so lahko vzrok difuznih bronhiektazij tudi ostale, bolj redke primarne imunske pomanjkljivosti (pomanjkanje naravnih celic ubijalk, pomanjkanje specifičnega podtipa protiteles IgG, pomanjkanje protiteles IgA, avtosomno dominantni sindrom hiper-IgE, Goodov sindrom itd.) in ne le CVID (18).

Pri posameznikih, ki trpijo za CVID (in ostalimi imunskimi pomanjkljivostmi), so v klinični sliki prisotne ponavljajoče se okužbe, kar je najverjetneje tudi mehanizem (kronično vnetje/kronične okužbe) nastanka bronhiektazij (18).

Diagnosticiranje imunskih pomanjkljivosti v kontekstu bronhiektazij

Ker je CVID daleč najpogostejša podskupina imunskih pomanjkljivosti v odraslosti (30), moramo v kontekstu obravnave odraslega posameznika z bronhiektazijami bolnika diagnostično oceniti predvsem glede prisotnosti CVID. CVID je nadentiteta različnih bolezenskih stanj, ki se kažejo z znižano ravni protiteles in z nezadostno tvorbo protiteles kot odgovor na antigen-sko spodbudo (18). (Tipična) laboratorijska slika pri odraslih posameznikih s CVID obsega (31):

- močno znižane vrednosti protiteles IgG (< 4,5 g/L; referenčne vrednosti: 7–18 g/L),
- odsotne/močno znižane vrednosti protiteles IgA (referenčne vrednosti: 0,7–3,5 g/L),
- normalne/blago znižane vrednosti protiteles IgM (referenčne vrednosti: 0,4–2,6 g/L), redko (v slučaju moten IgM-preklopa (hiper-IgM sindrom)) lahko pride do povišanih ravni protiteles IgM.

Pred postavitvijo diagnoze CVID moramo izključiti ostale vzroke hipogamaglobulinemije (18):

- povečana izguba imunoglobulinov (npr. v urinu itd.);
- zdravila (rituksimab, glukokortikoidi itd.);
- maligna stanja (kronična limfocitna levkemija, limfom itd.)

Če je prisotno zgolj pomanjkanje protiteles IgG, moramo pomisliti na možnost izoliranega pomanjkanja IgG. Zato opravimo merjenje različnih podrazredov IgG, in sicer (v oklepajih so referenčne vrednosti za odraslo populacijo v g/L): i) IgG1 (4,8–9,5); ii) IgG2 (1,1–6,9); iii) IgG3 (0,3–0,8); iv) IgG4 (0,2–1,1) (31).

Pri mejno oz. blago znižanih vrednosti celokupnih IgG je smiselno merjenje odziva IgG na cepljenje s proteinskim cepivom (npr. cepljenje proti tetanusu, difteriji itd.), pri čemer moramo oceniti odziv na vsaj dve cepivi (18,31). Upoštevamo pravilo »4 v 4«, ki pomeni, da je v štirih tednih po cepljenju prišlo do vsaj štirikratnega porasta titra protiteles proti cepivu; pozitiven protitelesni odziv na cepljenje govori proti diagnozi CVID (18,31).

Po prepoznavanju imunotipa, ki je kaže na CVID (nizki IgG in ostali Ig-podtipi in/ali zmanjšan/odsoten odziv IgG na cepivo), moramo posameznika s sumom na CVID poslati na pregled h kliničnemu imunologu, ki bo opravil ostale imunološke preiskave (T-celična funkcija, B-celični podtipi itd.) in tudi indiciral genetsko testiranje (18,30).

Cistična fibroza

Cistična fibroza je avtosomna recesivna bolezen, ki je posledica patogenih različic v genu *CFTR*. Je ena najpogostejših genetskih bolezni med Kavkazijci z ocenjeno pojavnostjo približno 1/2000–1/2500 živih rojstev (32). Čeprav je zaradi univerzalnega presejanja novorojenčkov vse manj posameznikov s cistično fibrozo nediagnosticiranih (18), moramo pri bolnikih z difuznimi bronhiektazijami pomisliti na cistično fibrozo.

Difuzne bronhiektazije so t. i. atipični načini klinične predstavitve bolezni (33). Prvi diagnostični korak je običajno genetska preiskava najpogostejših patogenih različic v genu *CFTR* glede na populacijo, iz katere prihaja bolnik (33). Glede na rezultate prvotnega testiranja (pregleda najpogostejših patogenih različic v populaciji) ter glede na utemeljenost suma v diagnozo cistična fibroza, nadaljujemo z diagnostičnimi koraki, med katere sodi iskanje redkejših patogenih različic v genu *CFTR* itn. (33).

Pri posamezniku z difuznimi bronhiektazijami mora prisotnost ene patogene različice v genu *CFTR* (prenašalstvo), ki je bila odkrita ob pregledu pogostih mutacij v tem genu, spodbuditi razmišljanje o nadaljnjih diagnostičnih korakih z namenom iskanja druge (redke) patogene različice (33). Kljub temu moramo poudariti, da tudi zgolj prenašalstvo, prisotnost le ene patogene različice v genu *CFTR*, močno poveča tveganje bronhiektazij v primerjavi s tveganjem v splošni populaciji ($RO = 5,6$) (34).

Pomanjkanje AAT

O pomanjkanju AAT smo obširneje pisali že v poglavju o emfizemu, a ga moramo omeniti tudi kot genetski vzrok bronhiektazij. Klinično očitne bronhiektazije naj bi bile prisotne pri približno 27 % bolnikov (2) s pomanjkanjem AAT. Po nekaterih podatkih naj bi bile bronhiektazije vidne na posnetkih CT pri do 90 % vseh bolnikov s pomanjkanjem AAT (35). Posamezniki s pomanjkanjem AAT imajo v primerjavi s splošno populacijo tudi močno povišano tveganje ($RO = 7,3$) za bronhiektazije (8).

IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) predstavlja 20–50 % vseh intersticijskih pljučnih bolezni (IPB) in je najpogostejši vzrok idiopatskih intersticijskih pljučnic, podskupine IPB neznanega vzroka (36). Navadno prizadene starejše posameznike. Pri starejših od 65 let pojavnost ocenjujejo na približno 94/100.000 ljudi-let (37). Srednje preživetje po diagnozi ocenjujejo na 2,5–3,5 let (38), a je klinični potek bolezni variabilen (38).

Genetski dejavniki

Pogoste različice

Definicija pogostih (genetskih) različic se med avtorji razlikuje. Nekateri avtorji menijo, da so to različice, ki se nahajajo pogostejše kot v 5 % populacije, drugi, da gre za različice, ki se nahajajo pri več kot 1 % populacije (39). Zaradi pogostosti je njihov doprinos k nastanku bolezni/stanja majhen in se zato smatrajo kot dejavniki tveganja za določeno bolezen/stanje (saj povečajo tveganje razvoja bolezni oz. stanja, ni pa njihova prisotnost zagotovilo, da bo do bolezni/stanja dejansko prišlo). Tak dejavnik tveganja za IPF je prisotnost polimorfizma rs35705950 v promotorju gena *MUC5B* (40). Ta polimorfizem poveča proizvodnjo proteina *MUC5B* (ena izmed glavnih komponent respiratornega mukusa), kar je najverjetneje povezano z nastankom IPF (39). Vendar sam polimorfizem rs35705950 za razvoj IPF ni niti potreben (približno 60 % posameznikov z IPF nima polimorfizma rs35705950) niti zadosten (približno 10 % normalne populacije je nosilcev rs35705950) dejavnik (39).

Redke (patogene) različice

Definicija frekvence redkih različic prav tako ni uniformna in se med avtorji razlikuje (39). Nekateri zagovarjajo, da je pojavnost redkih različic manj kot 1 %, spet drugi, da se pojavljajo redkeje kot v 0,1 % populacije (39). Pri redkih različicah moramo razlikovati med redkimi različicami, ki so redke zgolj na osnovi populacijske frekvence, in redkimi (patogenimi) različicami – to je različicami, ki so redke in tudi vzročne za pojav bolezni. Med redke vzročne različice pri IPF uvrščamo predvsem patogene različice v genih telomeraznega kompleksa (GTK).

Telomere, telomerazni kompleks in GTK

Telomere so zaščitni DNK-proteinski kompleksi, ki se nahajajo na koncih kromosomov v evkariontskih celicah. Telomerno zaporedje je sestavljeno iz ponovitev DNK, ki so navadno bogate

z nukleotidom gvanin (zaporedje TTAGGGn pri ljudeh in ostalih vretenčarjih) (41).

Med deljenjem celic pride do napredujočega krajšanja telomernih zaporedij na koncih kromosomov, saj DNK-polimeraza ne more opraviti podvojitve genetskega materiala popolnoma do njihovih koncev (42). Telomerni kompleks zmanjša učinek krajšanja telomer ob delitvi, a s staranjem zaradi tesnega uravnavanja aktivnosti telomernega kompleksa vseeno pride do neto krajšanja telomernih zaporedij (42). Ko kratkost telomer preseže določeno kritično dolžino, pride do celičnega odgovora, ki vodi v apoptozo.

Pri bolnikih s patogenimi različicami v GTK je mehanizem vzdrževanja zadostne dolžine telomer moten, kar privede do hitrejšega krajšanja telomer kot v splošni populaciji, in se kaže s sindromom kratkih telomer (SKT). Klinična slika SKT je odvisna od starosti in gena telomernega kompleksa (večinoma je patogeneza avtosomno dominantna), v katerem se nahaja vzročna patogena različica, in je podvržena genetski anticipaciji (42). Ne glede na vse je najpogostejši fenotip SKT idiopatska pljučna fibroza.

Pogostost patogenih različic v GTK pri IPF

Po podatkih starejših raziskav – pred obdobjem NGS (*angl.* Next Generation Sequencing) – so vzročne različice (večinoma v GTK) ugotovili pri približno 10 % bolnikov z družinsko obliko (I) PF (vsaj dva sorodnika z idiopatsko intersticijsko pljučnico v prvem kolenu) in pri približno 2 % bolnikov s sporadično obliko (I)PF (43). Po drugi strani so v dveh novejših raziskavah (44,45) na vzorcu več kot 1.700 bolnikov z IPF ugotovili, da so vzročne različice (v GTK) prisotne pri 24,2 % bolnikov z družinsko obliko IPF (44) in pri 9–11,3 % bolnikov s sporadično obliko IPF (44,45).

V nekaterih kliničnih kontekstih je 10-odstotna predtestna verjetnost, da ugotovimo prisotnost patogene različice v genu(-ih), ki povzroča določeno bolezen/stanje, tista stopnja predtestne verjetnosti, pri kateri je testiranje tega gena(-ov) za prisotnost patogenih različic upravičeno (46). Ob upoštevanju teh priporočil in razširjenosti patogenih različic v GTK pri bolnikih z IPF je smiselno razmisliti o genetskem testiranju pri vseh bolnikih s prisotnostjo IPF (ne glede na družinsko anamnezo). Dodaten argument za genetsko testiranje (pri bolniku z IPF) je prisotnost simptomov oz. znakov SKT v osebni/družinski anamnezi, in sicer (47):

- prezgodnje sivenje (pomembna osivelost pred 30. letom starosti);
- intersticijska bolezen pljuč v družini;
- prisotnost kriptogene jetrne ciroze pri posamezniku/v družini;
- prisotnost aplastične anemije pri posamezniku/v družini;
- prisotnost mielodisplazije/levkemije pri posamezniku/v družini.

Klinična utemeljitev smiselnosti iskanja patogenih različic v GTK pri bolnikih z IPF

Če pri posamezniku z IPF ugotovimo patogeno različico v GTK, to vpliva na njegovo obravnavo oz. obravnavo družine:

- reproduktivna obravnava – poznavanje vzročne različice nudi možnost prenatalnega genetskega diagnosticiranja (pri posamezniku/družinskih članih) (43);
- obravnava potomcev glede na možnost genetske anticipacije (družine s SKT kažejo znake genetske anticipacije – zgodnejši in resnejši nastop bolezni v kasnejših generacijah) (42), saj posamezniki od staršev (lahko) podedujejo tako patogeno različico v GTK kot tudi kratke telomere, prisotne na semenčicah/jajčecih. V tem primeru torej okvarjeni encim deluje na okvarjenem substratu, kar privede do bolj zgodnjega nastopa bolezni. Poleg zgodnejšega nastopa bolezni v kasnejših generacijah pride

tudi do spremembe v prizadetosti tkiv. Od počasi delečih se tkiv, katerih prizadetost se kaže kot bolezen v starejših generacijah (npr. pljučna fibroza), bolezen napreduje na hitro deleča se tkiva, katerih prizadetost se kaže v mlajših generacijah (npr. odpoved kostnega mozga) (42). Zato se moramo pri obravnavi potomcev bolnikov z IPF v kontekstu SKT osredotočati na težave, povezane tudi z drugimi tkivi (npr. kostni mozeg, jetra), in ne le na težave s pljuči.

- obravnava bolnika:
 - o če pri bolniku z IPF, ki ima patogeno različico v GTK, pride do presaditve pljuč, moramo po presaditvi prilagoditi imunosupresivno zdravljenje (48,49);
 - o prisotnost/odsotnost patogenih različic v GTK lahko vpliva na izbiro zdravljenja pri bolnikih z IPF (50).

OSTALO

Na genetske vzroke moramo pomisliti tudi pri nekaterih drugih kliničnih konstelacijah:

- emfizem/spontani pnevmotoraksi (zgodnji), zlasti, če je v anamnezi/družinski anamnezi prisoten rak ledvic in/ali fibrofolikulomi (Birt-Hogg-Dubéjev sindrom) (51);
- pljučna fibroza in okulokutani albinizem ob možni imunski pomanjkljivosti in nagnjenosti h krvavitvam (Hermansky Pudlakov sindrom) (52);
- limfangioleiomiomatoza – iščemo ostale simptome oz. znake tuberozne skleroze (53), ki pri bolniku dodatno utrdijo sum na prisotnost tuberozne skleroze.

ZAKLJUČKI

Že prej, predvsem pa v zadnjem času sta se z razmahom tehnologije sekvenciranja nove generacije vloga genetike in genetika v obravnavi odraslih bolnikov s pljučnimi boleznimi močno razmahnila. V prispevku smo našli zgolj najpogostejše klinične situacije v pulmologiji odraslih, pri katerih moramo pomisliti na genetsko etiologijo bolezni. Glede na število raziskav, ki potekajo na omenjenem področju, bo povezav med geni in kliničnimi fenotipi vse več, vloga genetike pa vedno bolj pomembna.

LITERATURA

1. Van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends in Genetics* 2014;30:418–26.
2. Pahal P, Avula A, Sharma S. Emphysema. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021. Dosegljivo 04.10.2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482217/>.
3. Long GL, Chandra T, Woo SL, Davie EW, Kurachi K. Complete sequence of the cDNA for human alpha 1-antitrypsin and the gene for the S variant. *Biochemistry* 1984;23:4828–37.
4. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2006 Oct 27 [Updated 2020 May 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2020. Dosegljivo 04.10.2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>.
5. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016;3:668–82.
6. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017;50.
7. Blanco I. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of 1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Resp J* 2006;27:77–84.
8. Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, Hirai T, Mooser V, Lathrop GM, et al. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J* 2020;56.
9. Barrecheguren M, Monteagudo M, Simonet P, Llor C, Rodriguez E, Ferrer J, et al. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: a population-based study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:999–1004.
10. Taliercio RM, Chatburn RL, Stoller JK. Knowledge of alpha-1 antitrypsin deficiency among internal medicine house officers and respiratory therapists: results of a survey. *Respir Care* 2010;55:322–7.
11. O'Brien ME, Pennycooke K, Carroll TP, Shum J, Fee LT, O'Connor C, et al. The impact of smoke exposure on the clinical phenotype of alpha-1 antitrypsin deficiency in Ireland: exploiting a national registry to understand a rare disease. *COPD* 2015;12:Suppl 1:2–9.
12. Thelin T, Sveger T, McNeil TF. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (Atd). *Acta Paediatr* 1996;85:1207–12.
13. Hakim A, Moll M, Qiao D, Liu J, Lasky-Su JA, Silverman EK, et al. Heterozygosity of the alpha 1-antitrypsin pi*z allele and risk of liver disease. *Hepatol Commun* 2021;5:1348–61.

14. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:419–27.
15. Al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. *Eur Respir Rev* 2017;26(146).
16. Stanley SE, Chen JJ, Podlevsky JD, Alder JK, Hansel NN, Mathias RA, et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema. *J Clin Invest* 2015;125:563–70.
17. Stanley SE, Merck SJ, Armanios M. Telomerase and the genetics of emphysema susceptibility. Implications for pathogenesis paradigms and patient care. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:Suppl 5:S447–S451.
18. Chan ED, Wooten WI, Hsieh EYW, et al. Diagnostic evaluation of bronchiectasis. *Resp Med* 2019;1:100006.
19. Contarini M, Shoemark A, Rademacher J, Finch S, Gramegna A, Gaffuri M, et al. Why, when and how to investigate primary ciliary dyskinesia in adult patients with bronchiectasis. *Multidiscip Respir Med* 2018;13:Suppl 1:26.
20. Shoemark A, Harman K. Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med* 2021;42:537–48.
21. Kennedy MP, Omran H, Leigh MW, Dell S, Morgan L, Molina PL, et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation* 2007;115:2814–21.
22. Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. *Cell Mol Life Sci* 2020;77:2029–48.
23. Vanaken GJ, Bassinet L, Boon M, Mani R, Honoré I, Papon JF, et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype–gene association. *Eur Respir J* 2017;50:1700314.
24. Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B, Masfield S, Copeland F, Manion M, et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. *Eur Respir J* 2016;48:1096–107.
25. Rademacher J, Buck A, Schwert N, Price M, Fuge J, Welte T, et al. Nasal nitric oxide measurement and a modified picard score for the screening of primary ciliary dyskinesia in adults with bronchiectasis. *Pneumologie* 2017;71:543–8.
26. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:e24–e39.
27. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:913–22.
28. Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, Brody SL. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev* 2016;18:18–24.
29. Ameratunga R, Woon S-T, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2013;174:203–11.
30. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature* 2020;583:90–5.
31. Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:959–77.
32. Doherty RA. National Institutes of Health consensus development conference statement on genetic testing for cystic fibrosis. *J Med Screen* 1997;4:179–80.
33. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;17:51–65.

34. Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, Stoltz DA, Cavanaugh JE, Gerke AK, et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:1621–7.
35. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1215–21.
36. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, natural history, phenotypes. *Med Sci (Basel)* 2018;6:E110.
37. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566–72.
38. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:431–40.
39. Saint Pierre A, Genin E. How important are rare variants in common disease? *Brief Funct Genomics* 2014;13:353–61.
40. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503–12.
41. Chan SRWL, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359:109–21.
42. Stanley SE, Armanios M. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine. *Curr Opin Genet Dev* 2015;33:1–9.
43. Talbert JL, Schwartz DA. Pulmonary Fibrosis, Familial. 2005 Jan 21 [Updated 2015 Mar 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2020. Dosegljivo 10.10.2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1230/>.
44. Petrovski S, Todd JL, Durheim MT, Wang Q, Chien JW, Kelly FL, et al. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:82–93.
45. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med* 2018;6:603–14.
46. Dosegljivo 04.10.2021 na URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/Recommendations#genetic-testing>.
47. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1423–8.
48. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2014;44:178–87.
49. Courtwright AM, El-Chemaly S. Telomeres in interstitial lung disease: the short and the long of it. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:175–81.
50. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med* 2016;374:1922–31.
51. Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-hogg-dubé syndrome. *Clin Chest Med* 2016;37:475–86.
52. Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 Jul 24 [Updated 2021 Mar 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2021. Dosegljivo 10.10.2021 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>.
53. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, et al. Tuberous Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [Updated 2020 Apr 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2021. Dosegljivo 10.10.2021 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>.

ORODJE ZA ZGODNJE IN PRAVOČASNO ODKRIVANJE BOLNIKOV S PROBLEMATIČNO ASTMO

TOOL FOR REFERRAL OF DIFFICULT TO TREAT ASTHMA PATIENTS

SABINA ŠKRGAT^{1,2}, DAVORINA PETEK^{2,3}

IZVLEČEK

Astma je pogosta bolezen dihalnih poti. Razširjenost (prevalenca) astme v Sloveniji pri odraslih v starosti 18–65 let je dokaj visoka, saj znaša 16 %. Kljub globalnemu napredku v znanju, pristopih k zdravljenju ter globalnih priporočilih in priporočilih na nacionalni ravni še vedno povzroča znatno breme zdravljenja. Cilja zdravljenja astme sta ureditev simptomov bolezni in zmanjšanje tveganja za poslabšanje bolezni, trajno okvaro dihalne poti in smrt zaradi astme. Tudi blage oblike astme z občasnimi simptomi imajo lahko epizode hudih, celo življenje ogrožajočih poslabšanj, ki so posledica opustitve preprečevalcev. Nekateri bolniki z astmo imajo kljub predpisu protiastmatičnih zdravil še vedno vztrajne respiratorne simptome. Uporaba sistemskih glukokortikoidov, tako občasna kot stalna, ima neželene učinke, ki so povezani tudi z dodatnimi specialističnimi obravnavami in stroški zdravljenja. Po podatkih literature sistemske glukokortikoide predpišejo kar 25–60 % bolnikov z astmo, kar predstavlja pomembno glukokortikoidno breme. Za lažje odločanje glede napotitve bolnika s primarne ravni na specialistično raven smo razvili digitalno orodje »Orodje za prepoznavanje bolnika s problematičnim potekom astme«. Obsega sedem preprostih vprašanj, ki vsebinsko temeljijo na nacionalnih priporočilih za obravnavo bolnika z astmo v Slovenji. Če je pritrjen odgovor na vsaj eno zastavljeno vprašanje, bolnika svetujemo napotiti na specialistično raven. Odgovor »da« je sicer enostaven, a je rešitev problema neredko kompleksna in zahteva specialistično delo. V takšnih okoliščinah ali ob dvomu glede indikacije za napotitev na specialistično raven je lahko pričujoče orodje zdravniku v pomembno pomoč.

Ključne besede: problematična astma, digitalno orodje, napotitev

ABSTRACT

Asthma is a common airway disease. The prevalence of asthma in Slovenia in adults aged 18–65 is quite high, at 16%. Despite global advances in knowledge, approaches to treatment and global recommendations and recommendations at national level, it still creates a significant burden. The objectives of asthma treatment are to regulate the symptoms of the disease and reduce the risk of worsening of the disease, permanent airway damage and death from asthma. Even mild forms of asthma with uncommon symptoms can have epi-

sodes of severe, even life-threatening exacerbations. Some asthma patients still have persistent respiratory symptoms despite the use of anti-asthma medications. The use of systemic glucocorticoids, both in bursts and permanent, has adverse reactions, which are also associated with additional specialist treatments and treatment costs. According to the literature, systemic glucocorticoids are prescribed by as many as 25-60% of patients with asthma, which represents a significant glucocorticoid burden. To make decisions about the referral of a patient from the primary level to a specialist level, we have developed a digital tool "Tool to identify a patient with a problematic course of asthma". It comprises seven simple questions based on national recommendations for the treatment of asthma patients in Slovenia. The "yes" answer is simple, but the solution of the problem is usually complex and requires specialist work. In such circumstances, or in case of doubt for the indication for referral to a specialist level, this tool may be of significant assistance to the physician.

Keywords: difficult to treat asthma, referral, digital tool

UVOD

Astma je pogosta bolezen dihalnih poti. Razširjenost (prevalenca) astme v Sloveniji pri odraslih v starosti 18–65 let je dokaj visoka, saj znaša 16 %. Kljub globalnemu napredku v znanju, pristopih k zdravljenju ter globalnih priporočilih in priporočilih na nacionalni ravni še vedno povzroča znatno breme zdravljenja. Astma je tudi danes lahko smrtna bolezen, saj je po ocenah zaradi astme na globalni ravni v letu 2016 umrlo kar 420.000 bolnikov. Med državami seveda obstajajo pomembne razlike, a je pomembno dejstvo, da lahko do smrtnega izida pride tudi pri bolnikih z domnevno blago obliko astme. Med njimi so bolniki, pri katerih je bolezen neprepoznana, bolniki, ki je ne jemljejo resno ali o bolezni niso poučeni, in predvsem bolniki, ki v naboru zdravil nimajo inhalacijskih glukokortikoidov. Slednje namreč v vsakem primeru svetujejo priporočila na globalni in nacionalni ravni. Monoterapija s kratkodelujočimi beta-agonisti ni več dovoljena.

POGLED PULMOLOGA

Cilja zdravljenja astme sta ureditev simptomov bolezni in zmanjšanje tveganja za poslabšanje bolezni, trajno okvaro dihalne poti in smrt zaradi astme. Tudi blage oblike astme z občasnimi simptomi imajo lahko epizode hudih, celo življenje ogrožajočih poslabšanj, ki so posledica opustitve preprečevalcev. Nova priporočila zato odsvetujejo predpis in jemanje monoterapije s kratkodelujočimi beta-agonisti. Nabor predpisanih zdravil naj vselej vsebuje preprečevalno zdravilo, najbolje inhalacijski glukokortikoid.

Glede na dogovor med različnimi ravnmi zdravstvenega sistema v Sloveniji velja, da diagnozo astma potrdi pulmolog. Nekateri bolniki z astmo imajo kljub predpisu protiastrmatičnih zdravil še vedno vztrajne respiratorne simptome. Če pri bolniku z astmo kljub zdravljenju z visokimi 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. Pri njih moramo ponovno preveriti, ali sploh imajo astmo ali gre za drugo obstruktivno bolezen pljuč ali pridruženo drugo bolezen, ki posnema simptome astme. Med dejavniki, ki jih moramo preverjati, sta aderenza pri zdravljenju in ocena tehnike jemanja inhalacijskih zdravil.

MOŽNI ODPRAVLJIVI VZROKI PRI PROBLEMATIČNI ASTMI

Zdravila nepravilno in/ali neredno jemanje zdravil prevelika uporaba kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 hkratna uporaba blokatorjev beta (v tabletah ali kapljicah za oko) uporaba aspirina in nesteroidnih antirevmatikov
Vplivi iz okolja kajenje alergeni onesnaženost zraka poklicni alergeni ali dražljivci virusi
Pridružene bolezni debelost gastroezofagealna refluksna bolezen sinuzitis in nosna polipoza kronična obstruktivna pljučna bolezen anksioznost/depresija funkcionalne motnje na ravni grla bronhiektazije alergijska bronhopulmonalna aspergiloza nosečnost
Socialni vplivi socialna ogroženost zloraba drog

Bolnik s simptomi astme se simptomov včasih ne zaveda v pravilni meri, jih podcenjuje ali o njih celo zdravniku ne poroča spontano, saj meni, da so del diagnoze. Bolniki zaradi simptomov astme vsaj občasno prejmejo sistemske glukokortikoide.

Uporaba sistemskih glukokortikoidov, tako občasna kot stalna, ima neželene učinke, ki so povezani tudi z dodatnimi specialističnimi obravnavami in stroški zdravljenja. Po podatkih literature sistemske glukokortikoide predpišejo kar 25–60 % bolnikov z astmo, deleži pa se po podatkih registrov različnih držav razlikujejo. Občasen predpis sistemskih glukokortikoidov je še vedno pogosta klinična praksa in posledica poslabšanja bolezni. Nekateri bolniki so tako na vzdrževalnem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi, saj glede na klinično oceno astme drugače ne moremo urediti. Uporaba sistemskih glukokortikoidov je največkrat znak neurejene astme, njihovo uporabo pa lahko prekinemo s preverjanjem adherence pri zdravljenju, inhalacijske tehnike jemanja zdravil, preverjanjem pridruženih bolezni in stanj ter korekcijo protiastmatskega zdravljenja. Na specialistični ravni napravimo fenotipizacijo astme in predlagamo personalizirano zdravljenje astme, ki vključuje biološka zdravila za profile T2 hude astme ter na primer azitromicin in morebitno bronhialno termoplastiko za profile ne-T2 hude astme.

Bolnike s simptomi astme naj bi torej usmerili na specialistično pulmološko raven obravnave. S tem jim omogočimo dostop do multidisciplinarne obravnave in dodatnih možnosti zdravljenja. V nasprotnem primeru bolnike oropamo možnosti dodatne obravnave in sodobnega, personaliziranega zdravljenja.

POGLED ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

Ena sodobnih paradigem družinske medicine je k bolniku usmerjen pristop, pri katerem upoštevamo vse vidike bolnikovega zdravja. Pri bolnikih s problematično astmo je tak pristop

nujen. Ker zdravnik družinske medicine (ZDM) spremlja bolnika vrsto let, dobro pozna bolnika, njegove pridružene bolezni, odnos do zdravljenja in okoliščine, v katerih bolnik živi, ter lahko ugotovi, kaj vpliva na neurejenost astme. Preveriti moramo vse možne vzroke, ki so naštet v okvirčku, ter ne le ustreznosti izbranih zdravil in odmerkov. Neredno jemanje zdravil tako lahko preverjamo z anamnezo, kratka standardna vprašanja pa zastavi tudi diplomirana medicinska sestra (DMS) v referenčni ambulanti. Adherenca pri jemanju zdravil se odraža tudi s podatki, koliko in v kakšnih časovnih obdobjih bolnik naroča recepte za zdravila. ZDM ima najboljši pregled nad predpisanimi in uporabljenimi recepti. Prav tako je njegova naloga usklajevanje vseh predpisanih zdravil. Klasični primer je predpis blokatorja beta, ki je lahko zelo pomembno zdravilo za bolezni srca, a neugodno vpliva na urejenost astme. DMS v referenčni ambulanti tudi preverja, ali bolniki pravilno uporabljajo vdihovalnik. Med vplivi iz okolja je gotovo na prvem mestu kajenje. ZDM lahko na različne načine motivira bolnika za prenehanje – bodisi preko individualnega svetovanja s pomočjo DMS, z različnimi pripravki (nikotinski obliži, zdravila za zmanjševanje odvisnosti od nikotina ipd.) ali z napotitvijo v center za krepitev zdravja. Ugotavlja morebitno povezavo z mikrookoljem na delovnem mestu in se poveže z medicino dela. Posebej pomembni so ukrepi, usmerjeni v hkratne bolezni, ki lahko poslabšajo urejenost astme. Zdravnik, ki je nanje pozoren, bo preveril uspešnost zdravljenja teh bolezni in njihov vpliv na urejenost astme, poslabšanja ali celo potrebo po nujnih pregledih in hospitalizaciji ter bolnika glede na celotne okoliščine napotil k pulmologu oziroma drugemu ustreznemu specialistu. Nenazadnje je pozoren je tudi na psihološko in socialno stanje bolnika, ki ju mora redno preverjati, saj so spremembe pogosto tesno medsebojno povezane.

DIGITALNO ORODJE ZA PREPOZNAVANJE BOLNIKA S PROBLEMATIČNIM POTEKOM ASTME

Za lažje odločanje glede napotitve bolnika s primarne ravni na specialistično raven smo razvili digitalno orodje **»Orodje za prepoznavanje bolnika s problematičnim potekom astme«**. Obsega sedem preprostih vprašanj, ki vsebinsko temeljijo na nacionalnih priporočilih za obravnavo bolnika z astmo v Slovenji. Če je pritrdilen odgovor na vsaj eno zastavljeno vprašanje, bolnika svetujemo napotiti na specialistično raven.

1. Ali je bolnik z astmo v zadnjih 12 mesecih zaradi poslabšanja astme vsaj enkrat obiskal urgenco?
2. Ali je bil bolnik z astmo v zadnjih 12 mesecih vsaj enkrat hospitaliziran zaradi poslabšanja astme?
3. Ali je bolnik z astmo v zadnjih 12 mesecih potreboval obravnavo na intenzivnem oddelku?
4. Ali je imel bolnik z astmo v zadnjih 12 mesecih imel dvakrat ali večkrat predpisane oralne ali sistemske glukokortikoide za ureditev simptomov?
5. Ali je imel bolnik z astmo v zadnjih 12 mesecih predpisane tri ali več vdihovalnikov SABA (kratkodelujoči beta-agonisti) ?
6. Ali ima bolnik z astmo vztrajne težave z adherenco pri jemanju zdravil (neredno, nepravilno prejemanje inhalacijskih zdravil) in z razumevanjem bolezni?
7. Ali ocenjujete, da obstajajo dodatne možnosti zdravljenja pridruženih stanj, ki slabšajo urejenost astme, pri ustreznem specialistu (debelost, gastroezofagealna bolezen, anksioznost, depresija, rinitis, sinusitis oz nosni polipi)?

Nobeno orodje seveda ne more nadomestiti znanja in izkušenj zdravnika ter odnosa in zaupanja med bolnikom in zdravnikom. To tudi ni namen predstavljenega orodja, saj gre za zaporedje preprostih vprašanj, ki označujejo bolnika z neugodnim potekom astme. Odgovor »da« je sicer enostaven, a je rešitev problema neredko kompleksna in zahteva specialistično delo.

V takšnih okoliščinah ali ob dvomu glede indikacije za napotitev na specialistično raven je lahko pričujoče orodje zdravniku v pomembno pomoč. Njegova uporabna vrednost pa se bo seveda pokazala in izkazala šele v klinični praksi.

LITERATURA

1. Chung LP, Upham JW, Bardin PG, Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. *Respirology* 2020; 25:161–72.
2. Price D, Castro M, Bourdin A, Fucile S, Altman P. Short course systemic corticosteroids in asthma: striking the balance between efficacy and safety. *Eur Resp Rev* 2020;29:190151.
3. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, Tran TN. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018;11 193–204.
4. Škrgat S, Petek D, Košnik M, et al. Predlog za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. Združenje pnevmologov Slovenije, 2020.



AKTUALNE TEME
REVMATOLOGIJA

8/

¹Klinični oddelek za revmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Katedra za Interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ³Univerzitetna klinika Golnik; ⁴Oddelek za revmatologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor; ⁵Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor; ⁶Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Univerzitetni klinični center Ljubljana

OBRAVNAVA REVMATOLOŠKIH BOLNIKOV S PRIZADETOSTJO PLJUČNEGA INTERSTICIJA

MANAGEMENT OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE
IN RHEUMATOLOGIC PATIENTS

**KATJA PERDAN PIRKMAJER^{1,2}, ALOJZIJA HOČEVAR^{1,2},
SONJA PRAPROTNIK^{1,2}, MATIJA TOMŠIČ^{1,2},
KATARINA OSOLNIK³, IZTOK HOLC⁴, ARTUR PAHOR⁴,
KLARA SVENŠEK⁵, DAVID LESTAN⁶, ŽIGA ROTAR^{1,2}**

IZVLEČEK

Vnetne revmatske bolezni so heterogena skupina bolezni, ki lahko prizadenejo tudi pljučni intersticij. Tako kot sama pojavnost je tudi klinična slika zelo raznolika, od omejene nenapredujoče prizadetosti pljučnega intersticija do fulminantno potekajoče življenje ogrožajoče bolezni. Podatki glede diagnosticiranja in zdravljenja intersticijske prizadetosti pljuč (ILD) v sklopu vnetnih revmatskih bolezni so skopi. Pri zdravljenju običajno uporabljamo imunosupresivna zdravila, ki so se jim nedavno pridružili tudi antifibro-tiki. Odločitev o tem, koga in kdaj zdraviti ter kako intenzivno zdraviti ILD, je pogosto velik izziv. V prispevku podajamo sklepe multidisciplinarnega posvetovalnega sestanka slovenskih revmatologov in pulmologov, ki po mnenju avtorjev glede na dostopne podatke predstavljajo dobro prakso pri obravnavi tovrstnih bolnikov. Osredotočili smo se predvsem na bolnike s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi in revmatoidnim artritisom.

Ključne besede: vnetna revmatska bolezen, intersticijska prizadetost pljuč, zdravljenje.

ABSTRACT

Systemic inflammatory rheumatic diseases are a heterogeneous group of diseases that may affect respiratory system, particularly lung parenchyma. The clinical course is very diverse, from a limited non-progressive involvement of the pulmonary interstitium, to a fulminant life-threatening disease. While immunosuppressive drugs are usually the first line treatment, antifibrotics have recently been proved to be effective in progressive fibrosing interstitial lung disease. It is often challenging to decide whom, when and how to treat intensi-

vely. The following paper presents conclusions of a multidisciplinary team of Slovenian rheumatologists and pulmonologists. The suggested diagnostic approach and treatment represent good clinical practice based on the available studies and clinical data, focusing primarily on patients with systemic connective tissue diseases and rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatic disease, interstitial lung diseases, treatment, prognosis.

UVOD

Vnetne revmatske bolezni so heterogena skupina bolezni, ki pogosto prizadenejo notranje organe. V sklopu prizadetosti dihal so lahko prizadeti pljučni intersticij, pljučno žilje, dihalne poti in plevra (1,2). Tako kot sama pojavnost je tudi klinična slika prizadetosti pljuč pri revmatoloških bolnikih zelo raznolika, od omejene nenapredujoče prizadetosti pljučnega intersticija do fulminantno potekajoče življenje ogrožajoče bolezni. Med vnetnimi revmatskimi boleznimi je najpogostejši revmatoidni artritis (RA), ki primarno sicer prizadene sklepe, a kot sistemska vnetna bolezen lahko prizadene tudi druge organske sisteme, v do 10 % tudi pljuča. Pri nekaterih sistemskih vezivnotkivnih boleznih, npr. sistemski sklerozi in določenih tipih vnetnih miopatij, je prizadetost pljuč pogosta, lahko celo edina manifestacija aktivne bolezni. Za vse velja, da se obravnava začne z natančno anamnezo in s kliničnim pregledom ter se ob utemeljenem sumu nadaljuje z dodatnimi diagnostičnimi postopki.

Odločitev o tem, koga in kdaj zdraviti ter kako intenzivno zdraviti intersticijsko bolezen pljuč (*angl.* interstitial lung disease, ILD), je pogosto velik izziv. V prispevku povzemamo sklepe multidisciplinarnega posvetovalnega sestanka revmatologov in pulmologov, ki po mnenju avtorjev glede na dostopne podatke predstavljajo dobro prakso pri obravnavi tovrstnih bolnikov. Osredotočili smo se predvsem na bolnike s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi in revmatoidnim artritisom.

INTERSTICIJSKA PRIZADETOST PLJUČ PRI SVTB/RA

V nadaljevanju izpostavljamo bolezni, ki pogosto prizadenejo pljučni intersticij. Vsaka izmed njih ima določene posebnosti, za nekatere pa poznamo tudi neugodne napovedne dejavnike, od katerih so pogosto odvisni pogostost in kompleksnost spremljanja pa tudi intenzivnost zdravljenja prizadetosti pljučnega intersticija (Tabela 1).

Sistemska skleroza

Sistemska skleroza (*angl.* systemic sclerosis, SSc) je sistemska vezivnotkivna bolezen, pri kateri se v ozadju prepletajo avtoimunost, vaskulopatija in proces fibroziranja. Prizadetost dihal v grobem delimo na ILD in pljučno vaskulopatijo, obe pa pomenita slabšo napoved izida bolezni in zgodnejšo umrljivost. ILD ima do 80 % bolnikov s SSc, napredujočo ILD pa do 45 % (Tabela 1). Ključno je, da prepoznamo bolnike z napredujočo ILD. Znanih je več dejavnikov tveganja za napredujočo ILD (Tabela 1). Pozorni moramo biti zlasti pri bolnikih z difuzno kožno obliko SSc v prvih petih letih po postavitvi diagnoze, saj lahko tedaj pri približno 50 % bolnikov pride do poslabšanja pljučne funkcije (3). Med poglavitnimi neugodnimi prognoističnimi kazalniki so prisotnost protiteles proti topoizomerazi I (anti Scl-70), in sicer ne glede na obseg kože prizadetosti, obseg sprememb na HRCT že v izhodišču in funkcionalni upad glede na meritve pljučne funkcije.

Pri bolnikih s SSc se je uveljavil relativno preprost sistem ocenjevanja, ali so pljuča

pomembno prizadeta ali ne. Če je na HRCT prizadetega manj kot 20 % parenhima ali je ob 20 % prizadetega parenhima v spirometriji FVC > 70 % predvidene vrednosti, je prizadetost pljuč omejena. Če je prizadetega več kot 20 % pljučnega parenhima ali približno 20 % tkiva in je FVC < 70 % predvidene vrednosti, govorimo o klinično pomembni bolezni (3). V primeru razširjene ali napredujoče bolezni je poglavitni cilj stabilizacija bolezni. Dokazano je, da miko-fenolat mofetil (MMF) stabilizira SSC-ILD in je lahko prva izbira zdravljenja prizadetosti pljuč. Ciklofosamid je dobra alternativa MMF (9), vse več izkušenj pa imamo tudi z rituksimabom. Pri bolnikih, ki še nimajo simptomov, imajo primerno spirometrijo in kvečjemu minimalno prizadetost glede na HRCT pljuč, se v primeru neugodnih prognostičnih dejavnikov zastavlja vprašanje zdravljenja z zdravili, kot je zaviralec IL-6 tocilizumab. Vsekakor je bilo to zdravilo v ZDA nedavno odobreno za zdravljenje s SSC povezane ILD in je že vključeno v ameriška pri-poročila za zdravljenje aktivne oblike bolezni, ki ima visoko tveganje za napredovanje (4,5). Vendar pa skupnega mednarodnega konsenza še ni in odločitve potekajo različno v različnih centrih. Vsekakor imajo pri takšnih odločitvah pomembno vlogo tudi multidisciplinarni timi. Pri izbranih bolnikih s prizadetostjo pljuč v sklopu SSC lahko preživetje izboljšamo z avtolo-gno presaditvijo krvotvornih matičnih celic ali s presaditvijo pljuč.

Pri bolnikih z napredujočo fibrozirajočo obliko ILD napredovanje fibrozirajočega procesa upočasnijo protifibrotično zdravilo nintedanib (6,7). Pri bolnikih s sistemsko sklerozo je napre-dovanje fibrotičnega procesa na pljučih najbolj učinkovito upočasnila kombinacija MMF in nintedaniba.

Tabela 1. Prizadetost pljuč v sklopu različnih sistemskih vezivnotkivnih bolezni/revmatoidnega artritisa.

Bolezen	Pogostost prizadetosti pljuč	Tip intersticijske prizadetosti pljuč	Prognostično neugodni dejavniki za prizadetost pljuč
sistemska skleroza	75 %, klinično pomembna v 25–45 %	najpogostejše NSIP lahko tudi UIP, OP	difuzna kožna oblika bolezni, prisotnost protiteles anti-Scl 70, prva tri leta bolezni, GERB, obsežnejša prizadetost pljuč, slabšanje pljučne funkcije, moški spol
vnetne miopatije	30–50 %, do 80 % pri antisintetaznem sindromu	najpogostejše NSIP lahko tudi OP, UIP, AIP/DAD	prisotnost anti MDA 5, antisintetaznih protiteles, anti Ro52; Raynaudov fenomen, artritis, moški spol, povišana koncentracija CRP, povišana koncentracija feritina
revmatoidni artritis	30–60 %; klinično pomembna v 5–30 %	najpogostejše UIP lahko NSIP, OP	starost, kajenje, moški spol, višji titer protiteles ACPA, bolj aktivna bolezen, revmatski vozlički
Sistemski eritematozni lupus	do 30 %; klinično pomembna v 2–10 %	najpogostejše NSIP lahko tudi LIP, OP, UIP, FB, AIP/DAD	neznano
Mešana vezivnotkivna bolezen	20–85 %	najpogostejše NSIP lahko tudi UIP, OP	protitelesa anti Ro52
Sjögrenova bolezen	10–30 %	najpogostejše NSIP lahko tudi OP, LIP, UIP, FB	ženske > 60 let, 5–10 let trajanja bolezni, protitelesa anti Ro52

Legenda: NSIP – nespecifična intersticijska pljučnica; UIP – običajna intersticijska pljučnica; OP – organizirajoča pljučnica; LIP – limfocitna in intersticijska pljučnica; AIP – akutna intersticijska pljučnica; DAD – difuzna alveolna poškodba; FB – folikularni bronhiolitis; anti-Scl 70 – protitelesa proti topoizomerazi I; ACPA – protitelesa proti citruliniranim peptidom; MDA5 – *angl. melanoma differentiation-associated protein 5*.

Vnetne miopatije

Vnetne miopatije so heterogena skupina redkih bolezni. Pojavnost v Sloveniji je približno 11

primerov na 10^6 odraslih (8). Klinično razlikujemo pet skupin, med katerimi so s prizadetostjo pljuč najpogostejše povezani dermatomiozitis in sindromi prekrivanja, vključno z antisintetaznim sindromom (9). ILD se pojavlja pri antisintetaznem sindromu v 70–85 % primerov, pri drugih sindromih prekrivanja v približno tretjini primerov, pri dermatomiozitisu pa najpogostejše pri bolnikih z avtoprotitelesi anti-MDA-5 – celo v 90 % (10). Na splošno velja, da prizadetost pljuč pri vnetnih miopatijah redkeje poteka subklinično. Nasprotno pa je potek lahko zelo hiter, akuten. ILD določa dolgoročno napoved izida vnetne miopatije in praviloma zahteva intenzivno imunomodulatorno zdravljenje. Med podtipi ILD najpogostejše najdemo vzorec NSIP z organizirajočo pljučnico ali brez nje, ki je prognostično bolj ugodna. Redkejša vzorca sta UIP in DAD (Tabela 1). Za prognostično pomembna so se izkazala nekatera avtoprotitelesa. Tako so avtoprotitelesa proti MDA-5 povezana s klinično sliko akutne, težke in za zdravljenje zelo trdovratne intersticijske okvare pljuč.

Med dejavniki tveganja za neugoden potek kronično potekajoče prizadetosti pljuč poleg Raynaudovega fenomena omenjajo še artritis in zlasti protitelo anti-Ro52, ki se lahko pojavlja kot miozitisom pridruženo protitelo. Tako kot pri prizadetosti pljuč v sklopu ostalih bolezni so pomembni klinično spremljanje, spremljanje pljučne funkcije in po potrebi tudi ponovitve HRCT. Intenzivnost imunomodulatornega zdravljenja je odvisna od klinične slike in hitrosti napredovanja bolezni. Poleg klasičnih imunomodulatornih zdravil, kot so ciklofosfamid, azatioprin, mikofenolat mofetil, glukokortikoidi, hiperimuni gamaglobulini, rituksimab pri napredujočem fibrozirajočem tipu prizadetosti, tudi v tem primeru pride v poštev protifi-brotično zdravljenje (11).

Revmatoidni artritis

Pri RA lahko pričakujemo razvoj klinično pomembne ILD v 10–30 % (Tabela 1), bolj pogosto pri moških, pri dolgotrajni, vnetno aktivni bolezni, pri kadilcih in pri bolnikih s protitelesi proti citruliranim peptidom (ACPA). Redko so pred sklepi prizadeta pljuča. Najpogostejši vzorec je UIP, ki pomeni tudi slabšo napoved izida bolezni in običajno tudi slabšo odzivnost na zdravila. Randomiziranih, s placebom nadzorovanih raziskav o učinkovitosti in varnosti imunosupresivnega zdravljenja RA-ILD ni. Običajno uporabljamo standardna imunosupresivna zdravila, tako kot pri drugih boleznih. Pri RA z napredujočim fibrozirajočim tipom prizadetosti pljuč je prav tako med novimi možnostmi zdravljenja nintedanib (12).

Sistemiški eritematozni lupus, Sjögrenova bolezen, mešana sistemska vezivnotkivna bolezen (MCTD)

Klinično pomembna prizadetost pljuč je pri bolnikih s SLE redka (3–8 %). ILD se pojavlja pri 2 % bolnikov in je tudi najpogostejše tipa NSIP. Lahko pa se pojavi in pomeni življenje ogrožajoče stanje v obliki lopusnega pnevmonitisa ali DAD. Pospešena sedimentacija eritrocitov in hipokomplementemija običajno kažeta na sistemsko aktivno bolezen, vendar ti dejavniki ali prisotnost avtoprotiteles pri SLE nimajo prognostične vrednosti pri ILD.

Klinično pomembna ILD pri Sjögrenovi bolezni je redka in običajno poteka blago. Pričakujemo jo lahko pri ženskah po 60. letu starosti, običajno 5–10 let po postavitvi diagnoze (Tabela 1). Avtoprotitelesa pri Sjögrenovi bolezni niso napovedni dejavnik ILD, čeprav po nekaterih raziskavah prisotnost protiteles anti-Ro52 korelira z nižjimi vrednostmi DL_{CO} (13,14). Med radiološkimi vzorci je tudi pri Sjögrenovi bolezni najpogostejša NSIP, čeprav so v preteklosti mislili, da je pri tej entiteti pogostejši vzorec LIP (18).

Pri mešani vezivnotkivni bolezni (MCTD) gre za sindrom prekrivanja, povezan s prisotnostjo

protiteles proti U1 ribonukleoproteinu (RNP). V klinični sliki pričakujemo Raynaudov fenomen in še vsaj dve izmed naslednjih entitet: miozitis, artritis, motnje gibljivosti požiralnika, levkopenijo, serozitis, ILD ali pljučno arterijsko hipertenzijo (15). ILD se na HRCT pojavlja pri polovici bolnikov z MCTD, pri 20 % pa je klinično pomembna (Tabela 1) in tako kot pri bolnikih s SSc neugodno vpliva na preživetje. Prisotnost anti-Ro52 povezujejo z možnim napovednim dejavnikom klinično pomembne ILD (16).

Za zdravljenje ILD pri bolnikih s SLE, Sjögrenovo boleznijo in MCTD ni kakovostnih randomiziranih, s placebom nadzorovanih raziskav. Pomembni so predvsem izhodiščne klinične, funkcionalna in radiološka ocena ter sledenje. Zdravljenje ILD pri teh boleznih sledi izkušnjam pri drugih sistemskih vezivnotkivnih boleznih.

ALGORITEM OBRAVNAVE BOLNIKOV Z ILD V SKLOPU SVTB/RA

Glede na heterogenost bolezni, ki lahko prizadenejo pljučni intersticij, je vodenje teh bolezni precejšen izziv. Mednarodno sprejetega soglasja glede obravnave ni. Bistvenega pomena je, da prepoznamo bolj ogrožene bolnike, natančno ocenimo izhodiščno prizadetost pljuč ter nato redno spremljamo potek ILD in odgovor na zdravljenje.

Neugodni napovedni dejavniki so vsaj za nekatere SVTB in RA že precej dobro opredeljeni (Tabela 1). Pri vseh bolnikih poleg klinične ocene ob postavitvi diagnoze SVTB/RA v presejalne namene opravimo pregledno slikanje prsnih organov v dveh projekcijah, v primeru simptomov/klinične slike pa po presoji lečečega revmatologa opravimo tudi spirometrijo z DL_{CO} (v izogib logističnim zapletom lahko tudi na primarni ravni). Bolj natančno diagnosticiranje za opredelitev in zamejitev ILD (HRCT pljuč, 6-minutni test hoje, plinska analiza arterijske krvi, če je saturacija arterijske krvi s kisikom, izmerjena s pulznim oksimetrom, v mirovanju < 94 %, UZ srca) opravimo že v izhodišču pri vseh bolnikih s SSc, vnetno miopatijo in MCTD, ker lahko pričakujemo pomembno prizadetost pljučnega intersticija in potrebo po intenzivnem imunomodulatornem zdravljenju. Pri bolnikih z RA, SLE in Sjögrenovo boleznijo, pri katerih klinično pomembna ILD ni tako pogosta, se za dodatno diagnosticiranje odločimo, če ima bolnik neugodne prognostične dejavnike, simptome s strani dihal, patološki avskultatorni izvid nad pljuči in odklone na pregledni sliki prsnih organov ali v spirometriji z meritvijo DL_{CO} .

Na osnovi dodatnih preiskav presodimo klinično pomembnost sprememb – v mejnih primerih je koristno soočenje mnenj na multidisciplinarnem konziliju pulmologov, revmatologov in torakalnih radiologov. Če bolezen klinično (še) ni pomembna, predlagamo sledenje na 6–12 mesecev (po presoji lečečega revmatologa ali pulmologa) in seveda zdravljenje osnovne bolezni glede na klinično sliko. Sledenje vključuje klinični pregled, spirometrijo z DL_{CO} , pregledno slikanje prsnih organov, po presoji revmatologa ali pulmologa pa ponavljanje drugih preiskav za oceno prizadetosti dihal. Najbolje je, da spirometrijo bolnik s potrjeno ILD vedno opravi v istem respiratornem laboratoriju, s čimer zagotovimo primerljivost rezultatov in olajšamo terapevtske odločitve. V primeru nejasnosti lahko bolnika napotimo tudi v terciarni center.

Če ocenimo, da je bolezen klinično pomembna ali med sledenjem ugotovimo napredovanje ILD, uvedemo zdravljenje z imunomodulatornimi zdravili, pri nekaterih bolnikih s SSc pa pride v poštev tudi presaditev krvotvornih matičnih celic. Te bolnike skupaj s pulmologom skrbno spremljamo vsaj na 6 mesecev. Če je ob oceni bolezen vsaj stabilna, če že ne dosežemo izboljšanja, z uvedenim zdravljenjem nadaljujemo in bolnike spremljamo naprej (vsaj z rednimi meritvami pljučne funkcije z DL_{CO} po potrebi tudi s 6-minutnim testom hoje, ob

sumu na poslabšanje tudi s ponovitvijo HRCT pljuč).

Če ob spremljanju bolezni še naprej napreduje, se odločimo za spremembo imunomodulatornega zdravljenja. Če ocenimo, da gre za napredujoči fibrozirajoči tip bolezni ali je na HRCT že prej viden vzorec UIP, po predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju imunomodulatornim zdravilom lahko dodamo še nintedanib, ki je med protifibrotičnimi zdravili trenutno edini registriran za zdravljenje ILD v sklopu SVTB/RA. Glavni namen zdravljenja s protifibrotičnimi zdravili je upočasnitev napredovanja bolezni in slabšanja pljučne funkcije ter preprečevanje akutnih poslabšanj. S protifibrotičnim zdravljenjem pridobimo tudi čas do potencialne presaditve pljuč.

Pri vsakem bolniku posebej moramo presoditi pričakovane koristi in tveganja zdravljenja ob upoštevanju pridruženih bolezni in zdravil, ki jih bolnik že prejema. Pogosto odločitve sprejmemo po posvetu z multidisciplinarnim konzilijem, ki sooči poglede specialistov različnih vej in pretehta vse omenjene vidike. V Sloveniji smo se dogovorili, da protifibrotično zdravljenje tudi pri bolnikih z vnetno revmatsko boleznijo uvede in vodi pulmolog v terciarnem centru.

LITERATURA

1. Wells A, Denton CP. Pulmonary complications of connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:145–6.
2. Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:591–603.
3. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248–54.
4. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al, EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2021;80:219–27.
5. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31:241–9.
6. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: How to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol* 2021. doi:10.1002/art.41933.
7. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518–28.
8. Ostrovršnik J, Hočvar A, Rotar Ž, Krošel M, Čučnik S, Jučič V, et al. The incidence of idiopathic inflammatory myopathies in the adult Slovenian population. *Clin Rheumatol* 2019;38:279–83.
9. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Front Med (Lausanne)* 2020;6:326.
10. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2021; <https://doi.org/10.1177/1759720X211032457>.
11. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453–60.
12. Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015;7:247–67.
13. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366: 321–31.
14. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006;130:1489–95.
15. Gunnarsson R, Aaløkken TM, Molberg Ø, Lund MB, Mynarek GK, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1966–72.
16. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg O. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 95–111.



**SODOBNE
TEHNOLOGIJE**

9/

ZAČASNA MEHANSKA CIRKULATORNA PODPORA PRI BOLNIKI Z NAPREDOVALIM SRČNIM POPUŠČANJEM

TEMPORARY MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT IN
ADVANCED HEART FAILURE PATIENTS

GREGOR POGLAJEN, BOJAN VRTOVEC

IZVLEČEK

Napredovalo srčno popuščanje je klinični sindrom, za katerega je značilna odpoved delovanja peroralnega zdravljenja srčnega popuščanja ter je povezana z visoko obolevnostjo in umrljivostjo teh bolnikov. To narekuje bolj agresiven pristop k zdravljenju te skupine bolnikov. V zadnjem desetletju se je kot možnost zdravljenja bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem uveljavila tudi začasna mehanska cirkulatorna podpora (MCS). Danes je na voljo nekaj različnih sistemov začasne MCS, medtem ko sta indikacija za tovrstno zdravljenje in izbira sistema začasne MCS odvisni od stopnje hemodinamske (ne)stabilnosti bolnika, pridruženih bolezni, načrtovane izhodne strategije zdravljenja z začasno MCS in dostopnosti samih sistemov. V prispevku predstavljamo začasno MCS kot novouveljavljeno obliko zdravljenja bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem in povzemamo značilnosti najpogostejše uporabljenih sistemov začasne MCS pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem.

Ključne besede: začasna mehanska cirkulatorna podpora, srčno popuščanje;

ABSTRACT

Advanced heart failure is a clinical syndrome characterized by a failure of oral treatment of chronic heart failure and is associated with excessively high morbidity and mortality. This dictates a more aggressive approach to the treatment of this patient cohort. In the last decade, temporary mechanical circulatory support (MCS) has also become a treatment option for the patients with advanced heart failure. Today, several different systems of temporary MCS are available. The indication for such treatment and the choice of temporary MCS system both depend on the degree of patient hemodynamic (in) stability, comorbidities, planned exit strategy of temporary MCS and the availability of the systems themselves. In this review, we aim to present temporary MCS as a newly established form of treatment for patients with advanced heart failure and summarize the characteristics of the most commonly used temporary MCS systems in this patient cohort.

Keywords: temporary mechanical circulatory support, heart failure;

UVOD

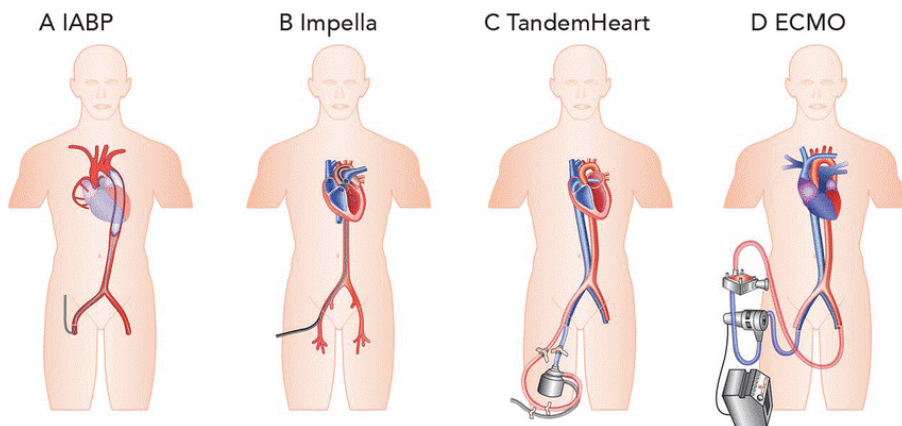
Napredovalo srčno popuščanje je klinični sindrom, ki se razvije zaradi končne odpovedi levega, desnega ali obeh prekatov, in ob odpovedi peroralnega zdravljenja vodi v kongestijo in sistemsko hipoperfuzijo (1). Klinično se kaže s simptomi in znaki venske kongestije in nizkega minutnega volumna. Temeljne cilje hemodinamske stabilizacije teh bolnikov so (i) razbremenitev prekatov, (ii) dekongestija venskega sistema in (iii) izboljšanje sistemske perfuzije (1).

Tradicionalni medikamentozni pristop k hemodinamski stabilizaciji bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem je kombinacija vazopresornega, inotropnega in diuretičnega zdravljenja. Čeprav s tovrstnimi ukrepi lahko dosežemo vsaj delno kratkoročno hemodinamsko stabilizacijo bolnikov, pa največkrat končne cilje hemodinamske stabilizacije dosežemo le delno (1). To je narekovalo razvoj novih pristopov k hemodinamski stabilizaciji bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem – razvoj začasne mehanske cirkulatorne podpore (MCS). Ta se je v do sedaj opravljenih raziskavah pri izbranih skupinah bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem in odpovedjo peroralnega zdravljenja izkazala kot varna in bolj učinkovita alternativa zdravljenja z zdravili (1,2).

V prispevku predstavljamo začasno MCS kot novouveljavljeno obliko zdravljenja bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem in povzemamo značilnosti najpogostejše uporabljenih sistemov začasne MCS pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem.

ZAČASNA MEHANSKA CIRKULATORNA PODPORA – DEFINICIJA, STRATEGIJE IN SISTEMI

O začasni MCS govorimo, če jo za vzdrževanje hemodinamične stabilnosti bolnika uporabljamo manj kot 30 dni (2,3). Glede na izhodiščno okvaro srčne mišice lahko začasno MCS uporabljamo kot (i) premostitev do odločitve o nadaljnjem zdravljenju (t. i. bridge to decision, BTD), (ii) premostitev do okrevanja (t. i. bridge to recovery, BTR), (iii) premostitev do presaditve srca (t. i. bridge to transplant, BTT) ali pa (iv) premostitev do dolgotrajne MCS (t. i. bridge to bridge, BTB).



Slika 1. Sistemi začasne mehanske cirkulatorne podpore.

Danes za zagotavljanje začasne MCS obstaja več različnih sistemov (Slika 1, Tabela 1), odločitev o njihovi uporabi (Tabela 2) pa je odvisna od stopnje in vrste okvare srčne mišice,

kliničnega stanja bolnika, pridruženih bolezni, predvidene izhodne strategije zdravljenja ter tehničnih možnosti in izkušenosti centra, ki izvaja program začasne MCS. V svetovnem merilu najpogosteje uporabljeni sistemi začasne MCS so intraaortna balonska črpalka, sistem Impella, sistem TandemHeart in zunajtelesna membranska oksigenacija (*angl.* extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) (2).

Tabela 1. Sistemi začasne mehanske cirkulatorne podpore. Povzeto po (2).

	IABČ	Impella 2,5	Impella 5,0/5,5	TandemHeart	ECMO
Implantacija v EIT	+	-	-	-	+/-
Tehnika vstavljanja	perkutana	perkutana	kirurška	perkutana	perkutana/ kirurška
Mehanizem delovanja	pnevmatsko	aksialna črpalka	aksialna črpalka	centrifugalna črpalka	centrifugalna črpalka
Pretok	0,5–1,0 L/min	2,5 L/min	5,0/5,5 l/min	5 l/min	> 4,5 l/min
Izmenjevanje plinov	-	-	-	-	+
Podpora LV	+	++	+++	+++	-
Podpora DV	-	-	-	-	+++
Stabilizacija sistemske cirkulacije	+	++	+++	++	++++
Antikoagulacijsko zdravljenje	+	++	++	+++	+++
Hemoliza	+	++	+++	++	++
Zahtevnost vođenja	+	++	++	++++	+++

Legenda: EIT – enota za intenzivno terapijo; LV – levi prekat; DV – desni prekat.

Tabela 2. Glavne indikacije in kontraindikacije za uporabo začasne mehanske cirkulatorne podpore pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem. Povzeto po (2).

INDIKACIJE • $CI < 1,8 \text{ L/min/m}^2$ ob dvotirni inotropni podpori • sistolični tlak $< 80 \text{ mmHg}$ ob dvotirni inotropni podpori • znaki sistemske hipoperfuzije • kardiogeni šok • zavrnitvena reakcija po TX srca • refraktarne aritmije
KONTRAINDIKACIJE • aortna stenoza in/ali regurgitacija • huda PAOB • tromb v levem prekatu • ireverzibilna huda nevrološka okvara • aktivna maligna bolezen • kontraindikacije za antikoagulacijsko zdravljenje

Legenda: CI – indeks minutnega volumna srca; TX – presaditev srca, PAOB – periferna arterijska okluzivna bolezen.

Intraaortna balonska črpalka

Intraaortna balonska črpalka (IABČ) je najpogosteje uporabljan sistem začasne MCS, zlasti zaradi dostopnosti, enostavne uporabe in relativno nizke cene. Gre za pasivni sistem (Slika 1A), ki ne more v celoti nadomestiti delovanja levega prekata, zato je pomembno, da se pri bolniku z napredovalim srčnim popuščanjem za začasno MCS z IABČ odločimo pravočasno (tj. dovolj zgodaj), ko sicer relativno majhno povečanje minutnega volumna z IABČ (približno 10 % minutnega volumna srca) že zadostuje za bolnikovo hemodinamsko stabilizacijo. Navadno hemodinamsko podporo z IABČ načrtujemo za nekaj dni in jo uporabimo kot strategijo BTR, BTD ali BTB (4).

Čeprav IABČ pogosto uporabljamo v klinični praksi, pa je dokazov o učinkovitosti IABČ pri bolnikih z napreduječim srčnim popuščanjem malo in jih največkrat ekstrapoliramo s populacije bolnikov s kardiogenim šokom po akutnem miokardnem infarktu. Pri teh bolnikih glede na izsledke nedavne raziskave IABP-SHOCK II uporaba začasne MCS z IABČ najverjetneje ne vodi v izboljšanje 30-dnevnega in dolgoročnega preživetja. Aktualne smernice tako odsvetujejo uporabo IABČ pri bolnikih s kardiogenim šokom zaradi akutnega miokardnega infarkta, dopuščajo pa uporabo tega sistema pri bolnikih z napreduječim srčnim popuščanjem (priporočilo razreda IIb stopnje C) kot premostitev do etiološkega zdravljenja oziroma do dolgoročnih oblik MCS (1,5).

Impella

Sistem Impella je trenutno najbolj učinkovita ter bolniku najbolj prijazna in široko sprejeta oblika začasne MCS, ki je uporabna tako pri bolnikih po kardiokirurških posegih, bolnikih s kardiogenim šokom ob akutnem koronarnem dogodku in pri bolnikih z napreduječim srčnim popuščanjem (2). Gre za aksialno črpalko s stalnim pretokom (t. i. continuous flow črpalko), ki ima na konici katetra impeler (rotor), ki ga v levi prekat (Slika 1B) vstavimo perkutano preko femoralne arterije (Impella 2,5, Impella CP in Impella 5,0) ali preko brahialne arterije z minimalnim kirurškim vrezom (Impella 5,5) (2). Ker gre za aktivno mehansko cirkulatorno podporo, lahko sistem Impella (predvsem Impella 5,0 in Impella 5,5) v celoti nadomesti funkcijo levega in/ali desnega prekata (Impella RP), kar pomeni, da s tem sistemom dosežemo hitro in učinkovito razbremenitev levega ali desnega prekata, izboljšanje sistemske perfuzije in kongestije ter s tem celovito hemodinamsko stabilizacijo bolnika (2).

Sistem Impella 5,5 je zadnji v seriji črpalk. Glede na predhodnike je najmočnejši in s tem tudi najbolj učinkovit pri hemodinamski stabilizaciji bolnikov. V nedavno objavljeni raziskavi s sistemom Impella 5,5 ugotavljajo, da je začasna MCS s tem sistemom pri bolnikih z napreduječim srčnim popuščanjem zelo učinkovita, saj je bilo 30- in 90-dnevno preživetje 74 % oz. 72 %, kar je pri tej populaciji bolnikov pomembno izboljšanje [6]. Tovrstna začasna MCS se je izkazala tudi kot varna ter z nizko pojavnostjo tromboze, možganske kapi in mehanske okvare črpalke ali njenega zdrsa s tarčnega položaja v levem prekatu. Ker je sistem Impella 5,5 vstavljen preko brahialne arterije, bolnik ni vezan na posteljo, ampak lahko s tovrstno začasno MCS opravlja osnovno rehabilitacijo in fizioterapijo, kar je poleg učinkovite hemodinamske podpore ena ključnih lastnosti sistema Impella 5,5. Pomembno je tudi, da lahko s sistemom Impella bolnika hemodinamsko podpiramo relativno dolgo (vsaj 30 dni), kar je časovni okvir, ko ima bolnik realno možnost za presaditev srca. Aktualne smernice ESC tako svetujejo uporabo sistema Impella pri bolnikih z napreduječim srčnim popuščanjem in kardiogenim šokom (priporočilo razreda IIa stopnja C) kot BTD, BTB, BTR ali BTT (6).

Glavni zapleti začasne MCS s sistemom Impella so ishemija spodnjega ali zgornjega uda, krvavitve, tromboza črpalke in zdrs črpalke iz levega prekata. Glavne kontraindikacije so aortna stenoza, mehanska aortna zaklopka, tromb v levem prekatu, huda periferna arterijska okluzivna bolezen oz. absolutni zadržek za antikoagulantno zdravljenje in defekt prekatnega pretina s pomembnim šantom (2).

Tandem Heart

Sistem Tandem Heart sestavljajo centrifugalna črpalka ter vtočna in iztočna kanila, ki sta vstavljeni v femoralno arterijo in veno (Slika 1C). Vtočna kanila je preko femoralne vene skozi interatrijski septum položena v levi preddvor, iztočna kanila pa v abdominalno aorto; tovrstna

postavitev zagotavlja učinkovit obvod levega prekata (2). Ker gre za aktivno obliko MCS, lahko sistem TandemHeart v celoti nadomesti delovanje levega prekata. Črpalka je hemodinamsko sicer učinkovita, a je njeno vstavljanje tehnično zapleteno, vezano na daljšo učno krivuljo in povezano z več zapleti, med katerimi sta klinično najpomembnejši tamponada zaradi perforacije preddvora in ishemija spodnjega uda. Bolniki na začasni MCS s sistemom TandemHeart so vezani na posteljo in pri njih rehabilitacija ni možna, saj lahko vsako premikanje vodi v zdrs vtočne kanile iz levega preddvora, kar je pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem lahko usoden zaplet. Zato ta črpalka zaenkrat ni v širši uporabi (2).

Zunajtelesna membranska oksigenacija (ECMO)

Mehanska podpora z zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO) je sicer hemodinamsko učinkovita, saj v celoti nadomesti funkcijo srca in/ali pljuč (Slika 1D), a gre za relativno agresivno obliko mehanske cirkulatorne podpore, ki je najbolj primerna za bolnike s polno razvitim kardiogenim šokom ob akutnem srčnem popuščanju in za bolnike z napredovalim srčnim popuščanjem, katerih stanje se poslabšuje kljub hemodinamski podpori z manj invazivnimi oblikami začasne MCS (1,2).

Vstavljanje ECMO in vodenje ECMO sta zahtevni, zato mora biti uporaba tega sistema vezana na t. i. ECMO time. ECMO lahko uporabljamo kot BTR ali BTB (priporočilo razreda IIa stopnja C), kot BTT pa se ECMO ni izkazal kot uspešna metoda, saj je že enoletno preživetje bolnikov, ki so bili pred presaditvijo na mehanski cirkulatorni podpori z ECMO, pomembno slabše kot pri bolnikih, ki so bili pred presaditvijo srca na podpori z dolgoročno podporo levega prekata (7). Enako kot za IABČ in sistem Tandem Heart tudi za ECMO velja, da so bolniki v času podpore z ECMO vezani na posteljo in ne morejo opravljati rehabilitacije. Tudi pri ECMO gre za časovno omejeno možnost zdravljenja, saj lahko po približno 5–7 dneh podpore z ECMO nastopijo zapleti (krvavitve, ishemija črevesa ali spodnjih udov), ki lahko pomembno omejijo nadaljnje možnosti zdravljenja (2).

STRATEGIJE ODLOČANJA O VRSTI ZAČASNE MCS

Strategije odločanja o vrsti začasne MCS pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem niso poenotene in se med posameznimi centri precej razlikujejo. Vse pogostejše pa se pri odločanju o vrsti začasne MCS pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem opiramo na merila INTERMACS (Tabela 3) (8).

Tabela 2. Merila INTERMACS (*angl.* Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support).

INTERMACS	KLINIČNA SLIKA	Inotropi	Čas do MCS
1	polno razvit kardiogeni šok (t. i. crash and burn bolnik)	da	ure
2	postopno slabšanje kljub vazoaktivni in inotropni podpori	da	dnevi
3	klinično stabilno stanje na inotropni in/ali vazoaktivni podpori	da	dnevi/tedni
4	hudo simptomatsko srčno popuščanje brez inotropne podpore	ne	tedni
5	srčno popuščanje s hudimi simptomi ob minimalnem naporu	ne	/
6	srčno popuščanje z zmernimi simptomi ob naporu	ne	/
7	srčno popuščanje NYHA f .r. III	ne	/

Bolniki v kategoriji INTERMACS 1 so neposredno življenjsko ogroženi, zato moramo odločitev o zdravljenju z MCS sprejeti v nekaj urah. Ker gre za bolnike s kardiogenim šokom in večorgansko prizadetostjo, pri katerih je potrebna hitra hemodinamska stabilizacija, se večina

centrov pri tej populaciji bolnikov odloči za vstavev ECMO kot BTB oz. BTB. Neposredna vstavev dolgotrajne MCS ali presaditev srca (če je organ na voljo) je pri teh bolnikih povezana z visoko umrljivostjo, zato so to strategijo zdravljenja v večini centrov opustili. ECMO lahko kombiniramo z IABČ ali s sistemom Impella (t. i. sistem ECMELLA), s čimer dosežemo bolj učinkovito razbremenitev levega prekata (8).

Zdravstveno stanje bolnikov v kategoriji INTERMACS 2 se postopno poslabšuje kljub večinski vazoaktivni in inotropni podpori, zato moramo odločitev o zdravljenju z MCS sprejeti v nekaj dnevih. Tudi pri njih je indicirana začasna MCS kot BTB oz. BTB, saj so tudi pri teh bolnikih rezultati neposredne vsaditve dolgotrajne MCS oz. presaditve srca slabši kot pri bolj stabilnih bolnikih. Ker bolniki v kategoriji INTERMACS 2 praviloma še ne izpolnjujejo meril za kardiogeni šok, se lahko pri njih odločimo za manj agresivne oblike začasne MCS (IABČ, Impella, Tandem Heart), ki jo lahko nato eskaliramo do ECMO, če bolnikova hemodinamska stabilizacija ni zadovoljiva (8).

Bolniki v kategoriji INTERMACS 3 so hemodinamsko stabilni (z vazoaktivno in/ali inotropno podporo ali brez nje) in s stabilno funkcijo tarčnih organov, zato začasne MCS ne potrebujejo. Pri bolnikih v kategoriji INTERMACS 3, ki so kandidati za presaditev srca, jo skušamo napraviti prednostno. Če niso neposredni kandidati za presaditev srca ali ocenjujemo, da je pravočasna presaditev srca malo verjetna, se odločimo neposredno za vstavev dolgotrajne MCS (8).

Bolniki v kategoriji INTERMACS ≥ 4 nimajo jasne indikacije za začasno ali trajno MCS. Pri njih moramo zdravljenje srčnega popuščanja z zdravili optimizirati, če so kandidati za presaditev srca, pa čakajo na organ na elektivni listi (8).

ZAKLJUČEK

Obravnava bolnikov za napredovalim srčnim popuščanjem se je v zadnjem desetletju zaradi tehničnega napredka na področju začasne mehanske cirkulatorne podpore (MCS) pomembno spremenila. Pravočasna odločitev za ustrezen sistem začasne MCS je kompleksna in vezana na terciarne centre z ustrežno infrastrukturo, znanjem in izkušnjami na področju MCS ter možnostjo izhodnega zdravljenja (dolgotrajna MCS, presaditev srca).

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726.
2. Jiritano F, Lo Coco V, Matteucci M, Fina D, Willers A, Lorusso R. Temporary Mechanical Circulatory Support in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev* 2020;6:e01.
3. Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support: incidence, outcomes, and cost analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1407–15.
4. Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, Hameed I, Atri P, Al'Aref SJ, et al. Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2015;132:1243–51.
5. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
6. Ramzy D, Anderson M, Batsides G, Ono M, Silvestry S, D'Alessandro DA, et al. Early Outcomes of the First 200 US Patients Treated with Impella 5.5: A Novel Temporary Left Ventricular Assist Device. *Innovations (Phila)* 2021;16:365–72.
7. Hanff TC, Harhay MO, Kimmel SE, et al. VA-ECMO as a Bridge to Heart Transplantation: Quantification of Mortality Trends over the Last Decade. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:S14.
8. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK 3rd, Copeland H, Takeda K, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg* 2021;111:778–92.

SODOBNI PRISTOPI PRI NUKLEARNOMEDICINSKEM DIAGNOSTICIRANJU HIPERPARATIROIDIZMA

CONTEMPORARY NUCLEAR MEDICINE IMAGING METHODS
IN DIAGNOSTICS OF HYPERPARATHYROIDISM

LUKA LEŽAIĆ

Izvleček

Hiperparatiroidizem – prekomerno delovanje obščitničnih žlez – je pogosta entiteta v klinični praksi. Ob odločitvi za kirurško zdravljenje je ne glede na etiologijo hiperparatiroidizma potrebno slikovno diagnosticiranje za lociranje prekomerno delujočega tkiva obščitnic. Nuklearnomedicinske slikovne diagnostične metode so zaradi dostopnosti in visoke diagnostične vrednosti nepogrešljiv del slikovnega diagnosticiranja hiperparatiroidizma. Konvencionalne, enofotonske nuklearnomedicinske slikovne diagnostične metode dopolnjujemo z multimodalnimi slikovnimi metodami (SPECT/CT) ter zlivanjem funkcionalne in anatomske informacije. V zadnjem času konvencionalne nuklearnomedicinske slikovne diagnostične metode kot metoda izbire nadomešča preiskava PET/CT s [¹⁸F]fluoroholinom, ki je slikovna preiskava z največjo diagnostično vrednostjo nasploh.

Ključne besede: hiperparatiroidizem, scintigrafija, multimodalne slikovne metode, SPECT/CT, PET/CT.

Abstract

Hyperparathyroidism – overly active parathyroid glands – is a common clinical condition. Regardless of etiology, imaging for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue is a prerequisite when surgical treatment is planned. Nuclear medicine imaging methods represent an irreplaceable part of diagnostic approach in hyperparathyroidism due to its availability and high diagnostic value. Conventional, single-photon imaging methods are enhanced by multimodal imaging approaches (SPECT/CT) that fuse functional and anatomic information. Recently, conventional nuclear medicine diagnostic imaging methods are being supplanted by [¹⁸F]fluorocholine PET/CT as an imaging method with overall highest diagnostic value.

Keywords: hyperparathyroidism, scintigraphy, multimodal imaging, SPECT/CT, PET/CT.

UVOD

Hiperparatiroidizem (HPT) – prekomerno delovanje obščitničnih žlez s posledičnim prekomernim izločanjem parathormona (PTH) – je pogosta klinična entiteta v internistični praksi. Najpogostejša oblika je primarni hiperparatiroidizem (pHPT), ki je tudi ena najbolj pogostih endokrinoloških bolezni in najpogostejši vzrok hiperkalcemije. Običajno ga povzroča solitarni adenom ene izmed obščitničnih žlez (v približno 80 %), redkeje (v 10–15 %) pa gre za hiperplazijo obščitničnih žlez oziroma multiglandularno obliko, izjemoma za karcinom obščitnice (1). Sekundarni hiperparatiroidizem (sHPT) je povzročen reaktivno s hipokalcemijo, hiperfosfatemijo in pomanjkanjem (aktivne oblike) vitamina D (izolirano ali bolj pogosto zaradi kronične ledvične bolezni). Dolgotrajni sHPT lahko vodi do razvoja avtonomije delovanja obščitničnih žlez, neodvisno od ravni elektrolitov (kalcij, fosfat), tj. terciarni hiperparatiroidizem (tHPT) (2).

Kirurški poseg z odstranitvijo prekomerno delujočega obščitničnega tkiva je edina možnost ozdravitve hiperparatiroidizma in je zdravljenje izbire pri večini bolnikov s pHPT (1) (in tHPT). Pri bolnikih s sHPT zdravljenje s fosfatnimi vezalci, vitaminom D in kalcimimetiki običajno ustrezno uravnava ravni PTH in elektrolitov, a je pri odpovedi zdravljenja prav tako indicirano kirurško zdravljenje (2).

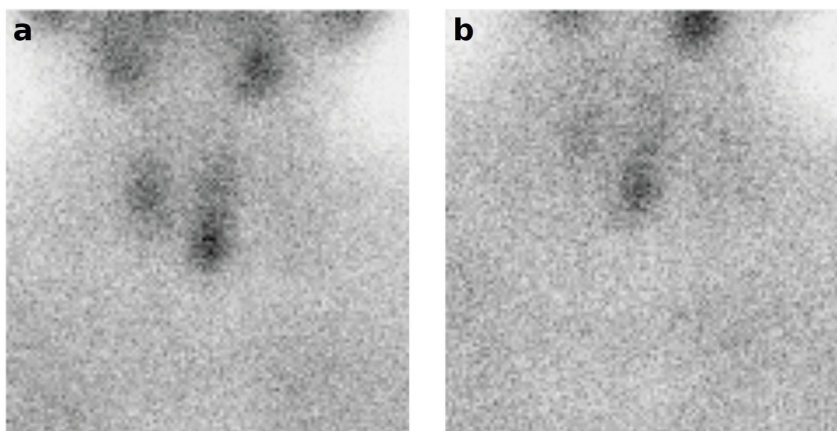
Slikovne diagnostične metode so namenjene predoperativnemu lociranju prekomerno delujočega obščitničnega tkiva in ne diagnosticiranju hiperparatiroidizma. Pri kirurški obravnavi pHPT je ob uveljavitvi minimalno invazivne paratiroidektomije (namesto obojestranske kirurške eksploracije) (3) slikovno diagnosticiranje obvezno, pri kirurški obravnavi sHPT in tHPT, pri kateri je zaradi zjetosti vseh žlez standard obojestranska kirurška eksploracija, pa je prav tako priporočljivo zaradi možnosti supernumerarnih ali ektopično lociranih obščitničnih žlez (4), v vsakem primeru pa ob ponovnem kirurškem posegu zaradi recidiva ali vztrajanja hiperparatiroidizma (5). Od radioloških slikovnih metod pride rutinsko v poštev ultrazvočna preiskava (UZ) vratu in po potrebi t. i. štiridimenzionalna CT preiskava (4DCT), izjemoma magnetnoresonančna preiskava (MRI) (6). UZ preiskavo vedno dopolnjuje funkcionalna, nuklearnomedicinska (NM) preiskava; tradicionalno uporabljamo eno od oblik konvencionalne, enofotonske scintigrafske preiskave, v zadnjem času pa preferenčno pozitronsko emisijsko tomografijo (PET).

KONVENCIONALNE NUKLEARNOMEDICINSKE SLIKOVNE METODE

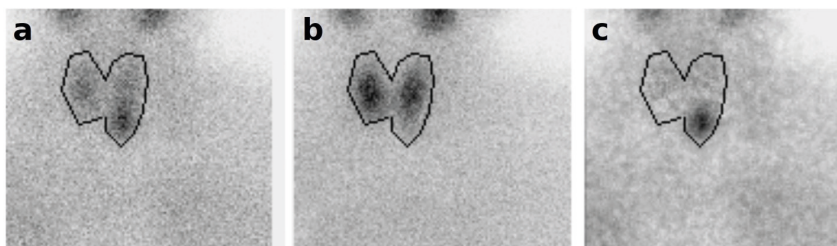
Osnovna NM preiskava pri lociranju prekomerno delujočega tkiva obščitnic je dvofazna scintigrafija obščitnic. Uporabljen radiofarmak je s tehnejem-99m označen metoksi-izobutil-izonitril (^{99m}Tc -sestaMIBI). Za radiofarmak je značilno različno izplavljanje iz tkiva ščitnice in obščitnic; v zgodnji fazi preiskave se radiofarmak kopiči v tkivu ščitnice in obščitnicah, v kasni fazi preiskave pa se izplavi iz tkiva ščitnice, a je še vedno prisoten v obščitničnem tkivu (Slika 1). Prednost pristopa je enostavnost protokola (uporaba enega radiofarmaka, enostavno planarno slikanje v dveh fazah), vendar je občutljivost preiskave nižja v primerjavi z bolj kompleksnimi protokoli (približno 75 %), sploh pri multiglandularni obliki (približno 35 %) (7,8).

Občutljivost preiskave izboljšamo z uporabo *odštevne scintigrafije obščitnic*. Poleg »nespecifičnega« radiofarmaka (^{99m}Tc -sestaMIBI ali ^{99m}Tc -tetrofosmin, prav tako radiofarmak v uporabi za scintigrafijo srčne mišice z nekoliko drugačno farmakokinetiko), ki se kopiči v tkivu ščitnice in obščitnic, dodatno uporabimo še »za ščitnico specifični« radiofarmak

(običajno pertehnetat, [^{99m}Tc]TcO₄, izjemoma bistveno dražji in težje dostopni jod-123, [^{123}I]). Sliki obeh radiofarmakov ustrezno kvantitativno in prostorsko poravnamo ter ju odštejemo, kar pomeni, da vizualno odstranimo kopičenje v tkivu ščitnice. Ostanek kopičenja na sliki je prekomerno delujoče tkivo obščitnic (Slika 2). Preiskava ima v primerjavi z dvofazno scintigrafijo obščitnic višjo občutljivost (do 85 %) (7,8), tudi pri multiglandularni obliki bolezni, pri kateri pa ni optimalna (do 60 %).



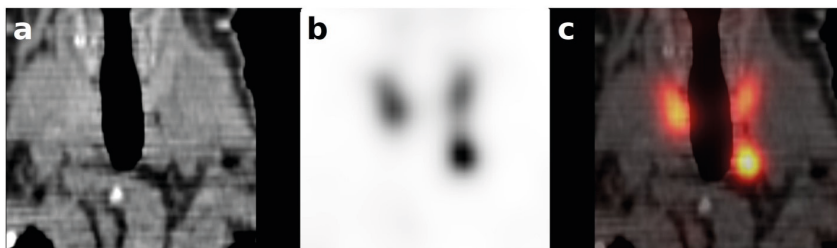
Slika 1. Dvofazna scintigrafija obščitnic. Po intravenskem vbrizganju radiofarmaka za prikaz prekomerno delujočega tkiva obščitnic ([^{99m}Tc]Tc-sestaMIBI) opravimo planarno slikanje po 10 minutah (a) in dveh urah (b). Radiofarmak se izplavi iz tkiva ščitnice in na kasnem scintigramu (b) vztraja v tkivu prekomerno delujoče obščitnice.



Slika 2. Odštevna scintigrafija obščitnic. Preiskovancu vbrizgamo radiofarmak za prikaz prekomerno delujočega tkiva obščitnic ([^{99m}Tc]Tc-sestaMIBI, a) in z zamikom še »za tkivo ščitnice specifični« radiofarmak (pertehnetat, [^{99m}Tc]TcO₄-, b). Scintigrama prostorsko in kvantitativno poravnamo ter ju odštejemo. Na odštevnom scintigramu (c) ostane vidno kopičenje v prekomerno delujočem tkivu obščitnice.

V zadnjih dveh desetletjih se je v NM slikovnem diagnosticiranju uveljavilo multimodalno slikanje, pri katerem kombiniramo tomografsko NM slikanje oz. enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (*angl.* single photon emission computed tomography, SPECT) in računalniško tomografijo (*angl.* computed tomography, CT). Tehnika SPECT omogoča boljšo kontrastnost, občutljivost in prostorsko ločljivost v primerjavi s planarnim slikanjem, CT pa prostorsko lociranje in opredelitev funkcijsko ugotovljenih sprememb. Ustrezne naprave (SPECT/CT kamere gama) omogočajo zajemanje, prostorsko zlitje (fuzijo) ter hkraten prikaz funkcionalne in strukturne informacije (slikanje SPECT/CT), kar uporabljamo tudi pri scintigrafiji obščitnic. Tehniko SPECT/CT dodajamo planarnemu slikanju s [^{99m}Tc]Tc-sestaMIBI ali ga izvajamo kot edino preiskavo (Slika 3). Občutljivost slikanja SPECT/CT je v primerjavi s

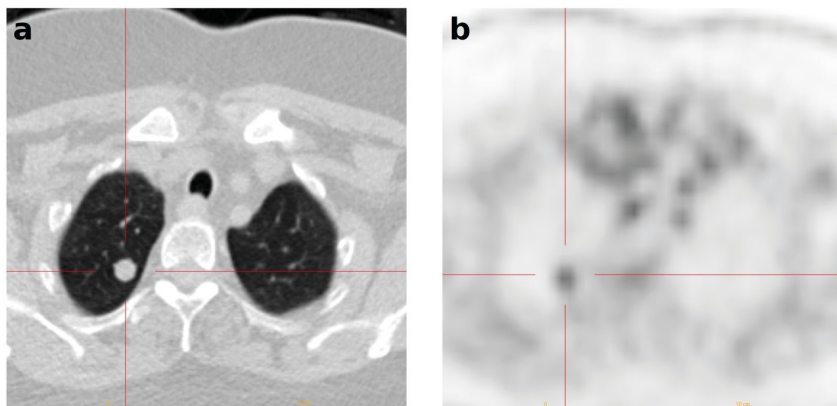
planarno scintigrafijo obščitnic višja (približno 85 % (9); morda je edina prednost odštevne scintigrafije obščitnic diagnostična vrednost pri multiglandularni obliki (7)) ter se zaradi enostavnosti in diagnostične vrednosti uveljavlja kot konvencionalna NM preiskava izbire. Odštevna SPECT/CT scintigrafija zahteva uporabo [^{123}I], je tehnično in časovno zahtevna ter ni v široki uporabi, diagnostična vrednost pa je potencialno visoka.



Slika 3. SPECT/CT slikanje obščitnic. Po vbrizganju radiofarmaka za prikaz prekomerno delujočega tkiva obščitnic (^{99m}Tc -sestaMIBI) opravimo nuklearnomedicinsko (SPECT, b) in radiološko računalniško (CT, a) tomografsko slikanje. Na zlitli (fuzijski) sliki (c) vidimo, da kopičenje radiofarmaka ob spodnjem polu levega režnja ščitnice pripada ovalni mehko tkivni formaciji, ki leži levo paratrahealno.

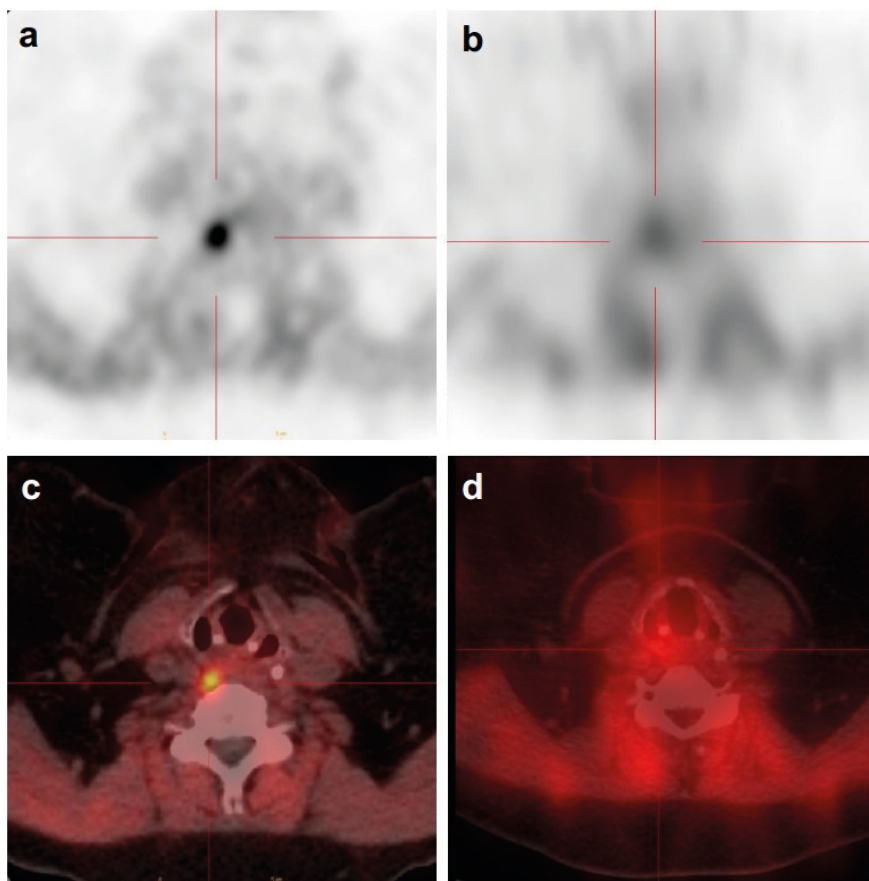
POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA Z RAČUNALNIŠKO TOMOGRAFIJO

Pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT) je multimodalna NM metoda v široki uporabi, v največji meri na področju onkologije pa tudi na področju vnetnih procesov in okužb ter nevrologije in kardiologije. V primerjavi s SPECT/CT je prostorska ločljivost višja, časovni potek hitrejši, sevalna obremenitev pa primerljiva ali nižja. Na voljo je vrsta radiofarmakov, ki odražajo različne presnovne oziroma funkcijske značilnosti tarčnih tkiv. Najpogosteje uporabljan radiofarmak je s fluorom-18 označena deoksiglukoza (^{18}F FDG), ki odraža privzem glukoze v tarčnih tkivih. Dobro diferencirani neoplastični procesi praviloma slabše privzemajo glukozo, zato se metoda PET/CT z ^{18}F FDG z izjemo zamejitve karcinoma obščitnic (Slika 4) ni uveljavila pri diagnosticiranju hiperparatiroidizma.



Slika 4. PET/CT s ^{18}F FDG. Po operaciji zaradi primarnega hiperparatiroidizma (histološko karcinom obščitnice) je prišlo do ponovnega porasta parathormona. V ležišču žleze po operativnem posegu in drugje na tipičnih in ektopičnih lokacijah ni bilo videti presnovno aktivnih lezij. Po PET/CT slikanju je na CT preiskavi (a) vidna ovalna lezija apikalno v desnem zgornjem pljučnem režnju, ki je jasno presnovno aktivna (b) – zasevek karcinoma obščitnice.

Z ogljikom-11 označen metionin ($[^{11}\text{C}]$ metionin) je radiofarmak, ki odraža presnovo beljakovin in je bil v prejšnjih dveh desetletjih edina alternativa konvencionalnim NM preiskavam. V primerjavi z njimi ima višjo občutljivost (običajno približno 75 % pri negativni/nepovedni preiskavi prve izbire), še vedno pa je suboptimalna metoda pri multiglandularni obliki (10). Preiskava je zaradi označevanja metionina z izotopom $[^{11}\text{C}]$ (razpolovna doba zgolj 20 minut) in posledično potrebe po ciklotronu zelo omejeno dostopna.



Slika 5. PET/CT s $[^{18}\text{F}]$ fluoroholinom. Na preiskavah SPECT (b) in SPECT/CT (d) s $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Tc-sestaMIBI, opravljenih zaradi primarnega hiperparatiroidizma, je kopičenje radiofarmaka ($[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Tc-sestaMIBI) nejasno oziroma odsotno. Na preiskavah PET (a) in PET/CT (c) s $[^{18}\text{F}]$ fluoroholinom je jasno vidno žariščno kopičenje radiofarmaka v manjšem, nekoliko ektopično (paraezofagealno desno) ležečem adenomu obščitnice.

S fluorom-18 označen holin ($[^{18}\text{F}]$ fluoroholin) je radiofarmak, ki odraža presnovo fosfolipidov in ga rutinsko uporabljamo pri diagnosticiranju raka prostate in redkeje pri diagnosticiranju jetrnoceličnega raka. V nasprotju s $[^{18}\text{F}]$ FDG se radiofarmak kopiči tudi v dobro diferenciranih neoplastičnih procesih, zato smo v iskanju preiskave z višjo diagnostično vrednostjo v primerjavi s konvencionalnimi NM diagnostičnimi metodami (pri katerih v klinični praksi diagnostične vrednosti nad 70 % nismo opažali) v sodelovanju s Kliničnim oddelkom za endokrinologijo UKC Ljubljana in Onkološkim inštitutom izvedli raziskavo diagnostične vrednosti PET/CT s $[^{18}\text{F}]$ fluoroholinom pri slikovnem diagnosticiranju hiperparatiroidizma. Kot prva raziskovalna

skupina smo objavili rezultate pilotske (11) in kasneje razširjene (12) primerjave, v katerih je bila diagnostična vrednost PET/CT s [^{18}F]fluoroholinom z občutljivostjo več kot 90 % značilno večja od konvencionalnih nuklearnomedicinskih slikovnih metod (posamično in v kombinaciji (Slika 5). V nadaljnjem raziskovalnem delu smo opredelili optimalni protokol zajemanja podatkov (13) in potrdili nižjo sevalno obremenitev v primerjavi z konvencionalnimi NM metodami (14). Uvedba preiskave je privedla do prilagoditve operativnega pristopa z manjšo časovno in manjšo finančno obremenitvijo ter ohranjenim odličnim kliničnim izidom (15).

Na podlagi naših rezultatov smo PET/CT s [^{18}F]fluoroholinom na Oddelku za nuklearno medicino UKC Ljubljana uvedli kot preiskavo izbire, ki je nadomestila konvencionalne NM metode. Rezultate naše raziskave so kasneje potrdile tudi druge raziskovalne skupine. Glede na izsledke metaanaliz je PET/CT s [^{18}F]fluoroholinom ne le NM preiskava z najvišjo diagnostično vrednostjo, temveč slikovna preiskava z najvišjo diagnostično vrednostjo nasploh pri lociranju prekomerno delujočega tkiva obščitnic v sklopu pHPT (16,17). Diagnostična vrednost preiskave je dokazano visoka tudi v kontekstu sHPT/tHPT (18) in vztrajajočega/recidivnega HPT (19,20). Glede na možnost kompleksne pooperativne anatomije je preiskavo morda smiselno kombinirati s 4DCT slikanjem (21).

Dokazano visoka diagnostična vrednost preiskave je privedla do spremembe priporočil Evropskega združenja za nuklearno medicino, ki preiskavo ob dostopnosti priporočajo kot prvo izbiro ali kot drugo izbiro, če je konvencionalna NM preiskava negativna ali nepovedna (22).

ZAKLJUČEK

Nuklearnomedicinske slikovne metode so nepogrešljiv del obravnave bolnikov pri vseh oblikah HPT, pri katerih načrtujemo operativno zdravljenje. Konvencionalne NM preiskave za lociranje prekomerno delujočega tkiva obščitnic so široko dostopne in imajo visoko diagnostično vrednost. Postopno jih nadomešča PET/CT z [^{18}F]fluoroholinom, ki ima primerjalno ne le najvišjo diagnostično vrednost med funkcionalnimi slikovnimi preiskavami, temveč tudi najvišjo diagnostično vrednost med slikovnimi preiskavami nasploh. Kot metoda, razvita v sodelovanju terciarnih centrov v Republiki Sloveniji, je na Kliniki za nuklearno medicino UKC Ljubljana že nekaj let metoda izbire in se uveljavlja tudi v drugih centrih po svetu.

LITERATURA

1. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3993–4004.
2. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scand J Surg* 2020;109:271–8.
3. Majcen M, Hocevar M. Surgical options in treating patients with primary hyperparathyroidism. *Radiology and oncology* 2020;54:22–32.
4. Taïeb D, Ureña-Torres P, Zanotti-Fregonara P, Rubello D, Ferretti A, Henter I, et al. Parathyroid scintigraphy in renal hyperparathyroidism: the added diagnostic value of SPECT and SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 2013;38:630–5.
5. Guerin C, Paladino NC, Lowery A, Castinetti F, Taïeb D, Sebag F. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Updates Surg* 2017;69:161–9.

6. Strauss SB, Roytman M, Phillips CD. Parathyroid Imaging: Four-dimensional Computed Tomography, Sestamibi, and Ultrasonography. *Neuroimaging Clin North Am* 2021;31:379–95.
7. Taieb D, Hindie E, Grassetto G, Colletti PM, Rubello D. Parathyroid scintigraphy: when, how, and why? A concise systematic review. *Clin Nucl Med* 2012;37:568–74.
8. Moravidis E. Radionuclide parathyroid imaging: a concise, updated review. *Hell J Nucl Med* 2013;16:125–33.
9. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jääntti C, Caldarella C, Ceriani L, Giovanella L, et al. Detection rate of (99m) Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head Neck* 2016;38:Suppl 1:E2159–E2172.
10. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:925–35.
11. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2014;41:2083–9.
12. Cuderman A, Senica K, Rep S, Hocevar M, Kocjan T, Sever MJ, et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism: Superior Diagnostic Performance to Conventional Scintigraphic Imaging for Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *J Nucl Med* 2020;61:577–83.
13. Rep S, Lezaic L, Kocjan T, Pfeifer M, Sever MJ, Simoncic U, et al. Optimal scan time for evaluation of parathyroid adenoma with ((18)F)-fluorocholine PET/CT. *Radiol Oncol* 2015;49:327–33.
14. Rep S, Hocevar M, Vaupotic J, Zdesar U, Zaletel K, Lezaic L. ¹⁸F-choline PET/CT for parathyroid scintigraphy: significantly lower radiation exposure of patients in comparison to conventional nuclear medicine imaging approaches. *J Radiol Prot* 2018;38:343–56.
15. Hocevar M, Lezaic L, Rep S, Zaletel K, Kocjan T, Sever MJ, et al. Focused parathyroidectomy without intraoperative parathormone testing is safe after pre-operative localization with ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:133–7.
16. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:751–65.
17. Lee S-W, Shim SR, Jeong SY, Kim S-J. Direct Comparison of Preoperative Imaging Modalities for Localization of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147:692–706.
18. Xue Y, Li W, Xia Z, Lei C, Cao Y, Wang Z, et al. The role of ¹⁸F-FCH PET/CT in patients with uremic hyperparathyroidism compared with ^{99m}Tc-sestaMIBI SPECT/CT and ultrasonography. *EJNMMI research* 2019;9:118.
19. Amadou C, Bera G, Ezziame M, Chami L, Delbot T, Rouxel A, et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg* 2019;43:1232–42.
20. Christakis I, Khan S, Sadler GP, Gleeson FV, Bradley KM, Mihai R. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT scanning with arterial phase-enhanced CT is useful for persistent/recurrent primary hyperparathyroidism: first UK case series results. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101:501–7.
21. Piccardo A, Bottoni G, Boccalatte LA, Camponovo C, Musumeci M, Bacigalupo L, et al. Head-to-head comparison among ¹⁸F-choline PET/CT, 4D contrast-enhanced CT, and ¹⁸F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the detection of hyperfunctioning parathyroid glands: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2021;74:404–12.
22. Petranović Ovrčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2801–22.

BIOPSIJA LEVEGA PREKATA PRI DIAGNOSTICIRANJU MIOKARDITISA

LEFT VENTRICULAR ENDOMYOCARDIAL BIOPSY IN DIAGNOSTICS OF
MYOCARDITIS

ANDREJA ČERNE ČERČEK¹, BOR ANTOLIČ¹,
ZVEZDANA DOLENC-STRAŽAR², MATJAŽ ŠINKOVEC¹

IZVLEČEK

Miokarditis je v do 20 % razlog nenadne srčne smrti pri mladih ljudeh in eden najpomembnejših vzrokov dilatacijske kardiomiopatije. Diagnoza klinično sumljiv miokarditis temelji na klinični sliki in neinvazivnih testih, kot je slikanje srca z magnetno resonanco (MRI), ki omogoča karakterizacijo tkiv in lokalizacijo vnetnih infiltratov. Zlati standard za potrditev diagnoze je biopsija endomiokarda (EMB). Občutljivost EMB kot dokaz miokarditisa je po dallasških histopatoloških merilih nizka, do 35 %. Razvoj imunohistokemijskih metod za opredelitev celičnega infiltrata in verižne reakcije s polimerazo za dokazovanje virusnega genoma je povečal diagnostično vrednost EMB. Z uvedbo biopsije levega prekata (LVEMB) se je izboljšalo tudi vzorčenje miokarda pri bolnikih z žariščnim miokarditisom levega prekata in klinično ohranjenim desnim prekatom, pri katerih ima biopsija desnega prekata (RVEMB) omejeno diagnostično vrednost. Pred kratkim smo v našem kateterizacijskem laboratoriju pričeli izvajati z intrakardialno ehokardiografijo vodeno transseptalno LVEMB tarčnih segmentov miokarda s spremembami, odkritimi z MRI. Rezultati so spodbudni. EMB omogoča postavitev diagnoze, opredelitev vrste in etiologije vnetja ter je nujno potrebna za izključitev navzočnosti virusne DNK/RNK v miokardu pred uvedbo zdravljenja z imunosupresijskimi zdravili v primeru gigantoceličnega miokarditisa, eozinofilnega miokarditisa in sarkoidoze. Usmerja pa tudi protivirusno in imunomodulatorno zdravljenje pri nekaterih vrstah virusnega miokarditisa.

Ključne besede: endomiokardna biopsija, levi prekat, miokarditis, intrakardialna ehokardiografija.

ABSTRACT

Myocarditis has been reported in up to 20% of young adults presenting with sudden cardiac death and is one of the most important causes of dilated cardiomyopathy. The diagnosis of clinically suspected myocarditis is usually based on clinical presentation and non-invasive diagnostic methods such as cardiac magnetic resonance imaging (MRI) that can provide tissue characterization and localize inflammatory infiltrates. Endomyocardial biopsy (EMB) is the gold standard for diagnosis of definitive myocarditis. The diagnostic accuracy of EMB based on the Dallas histopathologic criteria was low, up to 35%. The development of new techniques such as immunohistochemistry for characterization of inflammation and polymerase

chain reaction to detect a myocardial viral genome improved the diagnostic performance of EMB. Moreover, left ventricular endomyocardial biopsy (LVEMB) appears diagnostically more contributive than RVEMB in patients with focal left ventricular myocarditis and preserved RV. Recently, we started to use intracardiac echocardiography to guide trans-septal LVEMB targeting segments with MRI detected lesions and obtained good diagnostic results. Beyond diagnostic confirmation, EBM findings carry clear treatment implications when giant cell myocarditis, eosinophilic myocarditis or sarcoidosis is diagnosed and may help to tailor immunosuppressive treatment after the exclusion of viral DNA/RNA in the myocardium. It may also guide antiviral and immunomodulatory treatment in selected viral myocarditis.

Keywords: endomyocardial biopsy, left ventricle, myocarditis, intracardiac echocardiography.

UVOD

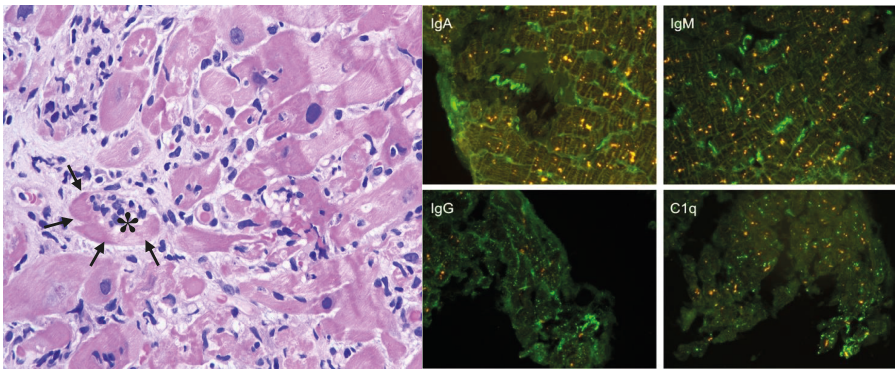
Miokarditis je vnetje srčne mišice in je najpogostejše posledica z virusi povzročene toksične (npr. zaviralci imunskih kontrolnih točk) in/ali avtoimunske poškodbe srca pri sicer zdravih mladih osebah (1). Pojavnost akutnega miokarditisa po vsem svetu ocenjujejo na 1,5 milijona primerov na leto (2). Miokarditis je v do 20 % vzrok nenadne srčne smrti pri mladih ljudeh in eden najpomembnejših vzrokov dilatacijske kardiomiopatije. Bolezen se kaže kot sindrom, podoben akutnemu koronarnem dogodku, srčno popuščanje (akutno/kronično), motnje srčnega ritma in v nekaterih primerih kot kardiogeni šok ali nenadna srčna smrt, lahko pa poteka tudi povsem brez simptomov. Zaradi pestre klinične slike je velik diagnostični izziv. Diagnoza klinično sumljiv miokarditis temelji na klinični sliki in neinvazivnih testih, kot je slikanje srca z magnetno resonanco (MRI), ki omogoča karakterizacijo tkiva in lokalizacijo vnetnih infiltratov. MRI srca z uporabo različnih tehnik prikaže edem (povečan signal na T2-obteženih slikah, podaljšan T2-relaksacijski čas) in nekrozo oz. fibrozo miokarda (povečan signal na T1-obteženih slikah, podaljšan T1-relaksacijski čas, pozno obarvanje z gadolinijem (*angl.* late gadolinium enhancement, LGE)) (3). Porazdelitev patoloških sprememb je pri miokarditisu drugačna kot pri ishemiji miokarda; vnetje je pogosto žariščno, predvsem v epikardnem in srednjem sloju stene levega prekata. Zlati standard za potrditev diagnoze miokarditis je biopsija endomiokarda (EMB) (4).

BIOPSIJA ENDOMIOKARDA

Diagnoza miokarditis temelji na histoloških, imunohistokemijskih in imunoloških merilih (5). Po histoloških dallaških merilih (6) je za postavitve diagnoze potreben dokaz celične infiltracije (mejni miokarditis) in degeneracije oz. nekroze miocitov, ki ni tipična za ishemijo (aktivni miokarditis). Evropsko združenje kardiologov (7) kot imunohistokemijsko merilo za vnetni infiltrat opredeljuje število levkocitov $\geq 14/\text{mm}^2$, pri čemer je število monocitov do $4/\text{mm}^2$, število CD3 pozitivnih limfocitov T pa $\geq 7/\text{mm}^2$. Glede na vrsto celičnega infiltrata histološko razlikujemo limfocitni miokarditis (mononuklearne celice; najpogostejše pri virusnem miokarditisu), gigantocelični miokarditis (večjedrne celice velikanke), eozinofilni miokarditis (eozinofinci) in srčno sarkoidozo (vnetni granulomi).

Občutljivost EMB za dokaz miokarditisa je bila po dallaških histopatoloških merilih nizka, do 35 % (6). Z razvojem imunohistokemijskih in molekularnogenetskih metod se je diagnostična vrednost biopsije miokarda povečala (9). Z imunohistokemijskim barvanjem (protitelesa proti CD3, CD4, CD8 in CD45 za limfocite, protitelesa proti CD68 za makrofage in protitelesa

proti HLA-DR) določimo vrsto mononuklearnih celic in dokažemo prisotnost histokompatibilnih antigenov, ki so prisotni pri vnetju srčne mišice (Slika 1). V bioptičnem vzorcu z amplifikacijsko metodo (*angl.* polymerase chain reaction, PCR) ali hibridizacijo *in situ* lahko dokažemo navzočnost virusne DNK ali RNK in sklepamo na povzročitelja (1). V bioplatu in hkrati odvzetih vzorcih periferne krvi opravimo pregled na PCR za kardiotropne (adenovirusi in enterovirusi), vaskulotropne (parvovirus B₁₉), limfotropne (citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus *Herpes simplex*, humani herpesvirus 6), kardiotoksične (virus influence A in B, HIV) in ACE₂-tropne viruse (SARS-CoV-2) ter rezultate med seboj primerjamo. Ker so nekateri virusi (npr. parvovirus B₁₉ in humani herpesvirus 6) lahko prisotni v miokardu le naključno, je poleg dokaza navzočnosti virusnega genoma za vzročno sklepanje pomembno tudi število kopij virusne DNK ali RNK. Trenutno le veliko virusno breme parvovirusa B₁₉ v miokardu povezujejo z nastankom miokarditisa (> 500 kopij virusne DNK/μg miokardne DNK) (10). V splošnem naj bi bilo vztrajanje delcev enterovirusov in adenovirusov v srčnomišičnih celicah povezano z napredujočim srčnim popuščanjem, odsotnost pa z izboljšanjem poteka bolezni (11).



Slika 1. Levo: Aktivni limfocitni miokarditis. Propadajoči miocit (puščice), obdan z makrofagi, in limfociti (zvezdica). HE, 400X. **Desno:** Akutni miokarditis v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa. Depoziti drobnih granularnih imunoglobulinskih kompleksov (IgA, IgM, IgG) in kompleksa (C1q) v žilni steni miokarda in perivaskularno. IF, X400.

Indikacije

Evropsko združenje za kardiologijo (4) je leta 2013 priporočilo EMB pri vseh bolnikih s klinično sumljivim miokarditisom. V našem katetrskem laboratoriju opravimo EMB pri izbranih bolnikih, pri čemer upoštevamo smernice ameriškega in evropskega združenja kardiologov iz leta 2007 (12), ameriške smernice iz leta 2016 (13) in evropske smernice iz leta 2021 (14). EMB opravimo pri bolnikih s klinično sumljivim miokarditisom, pri katerih menimo, da bo izid preiskave vplival na potek zdravljenja: v primeru kliničnega suma na bolezen, za katero obstaja specifično zdravljenje, ali v primeru hitro slabšajočih se ali vztrajajočih simptomov (srčno popuščanje, ventrikularne motnje srčnega ritma) kljub simptomatskemu zdravljenju (Tabela 1). Biopsijo opravimo tudi pri vztrajajočih visokih vrednostih troponina in pri ponovitvah miokarditisa. Pred EBM moramo izključiti druge vzroke povišane ravni troponina ali srčnega popuščanja, kot so ishemična bolezen srca in okvare srčnih zaklopk. Absolutne in relativne kontraindikacije za EBM predstavljamo v Tabeli 2.

Tabela 1. Indikacije za biopsijo endomiokarda (12–14).

Indikacije za biopsijo endomiokarda • novonastalo srčno popuščanje (< 2 tedna) z normalno velikim ali povečanim LV in hemodinamsko nestabilnostjo (npr. pri fulminantnem miokarditisu) • novonastalo srčno popuščanje (2 tedna do 3 mesece) s povečanim LV in novonastalimi ventrikularnimi motnjami srčnega ritma ali AV blokom II.–III. stopnje, ki se po optimalnem zdravljenju z zdravili ne izboljša • sum na gigantocelični miokarditis • sum na eozinofilni miokarditis • sum na miokarditis v sklopu sistemskih vezivnotkivnih bolezni in granulomatoz

Legenda: LV – levi prekat.

Tabela 2. Kontraindikacije za biopsijo endomiokarda (15).

Absolutne kontraindikacije • strdek v srcu • anevrizma prekata • huda zožitev aortne* ali trikuspidalne zaklopke[§] • umetna aortna zaklopka* ali umetna trikuspidalna zaklopka[§]
Relativne kontraindikacije • aktivna krvavitev • okužba ali povišana telesna temperatura • infekcijski endokarditis • nosečnost • nedavni CVI/TIA (< 1 mesec) • neurejena arterijska hipertenzija • tanka stena prekata • motnje strjevanja krvi[#]

Legenda: CVI – cerebrovaskularni inzult; TIA – tranzitorna ishemična ataka; *kontraindikacija za biopsijo levega prekata z arterijskim pristopom, [§]kontraindikacija za biopsijo desnega prekata; [#]INR > 1,5–1,8, število trombocitov < 50 x 10⁹/L.

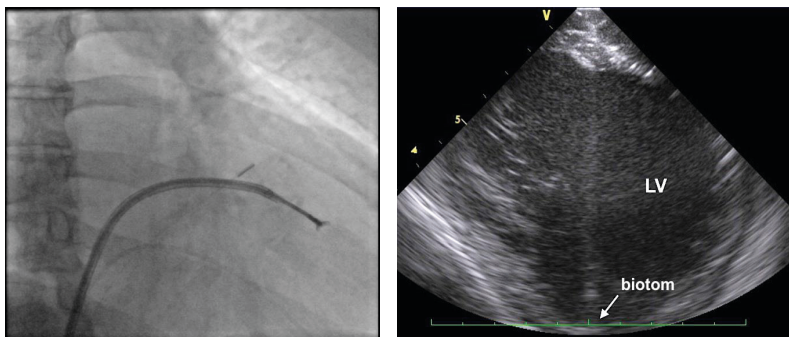
Vzorčenje

V večini večjih centrov v klinični praksi uporabljajo tako biopsijo desnega prekata (RVEMB) kot biopsijo levega prekata (LVEMB). Pri RVEMB uvedemo biotom preko femoralne ali jugularne vene in vzorec običajno odvajamo iz interventrikularnega septuma. Pri LVEMB uvedemo biotom preko femoralne ali radialne arterije in vzorec običajno odvajamo iz apeksa levega prekata. Odločitev o mestu odvzema temelji na klinični indikaciji, najdbah predhodnega slikanja in izkušenosti izvajalca (15). Zaradi žariščne prizadetosti levega prekata ima RVEMB pri miokarditisu omejeno občutljivost. Zato so pri selektivni RVEMB možni tudi lažno negativni rezultati. V večji retrospektivni raziskavi so na vzorcu 1188 bolnikov z miokarditisom in vnetno kardiomiopatijo prikazali značilno večjo diagnostično vrednost LVEMB v primerjavi z RVEMB (98 % oz. 53 %, $p < 0,001$) (16). Raziskava na vzorcu 755 bolnikov s klinično sumljivim miokarditisom in neishemično kardiomiopatijo je pokazala, da biventrikularna EMB lahko poveča diagnostično natančnost v primerjavi s selektivno LVEMB ali RVEMB (17). V nekaterih raziskavah ugotavljajo, da naj bi biopsija, vodena glede na MRI srca, zmanjšala število lažno negativnih izvidov (18–20). Čim bolj zgodaj v poteku miokarditisa (≤ 2 –4 tedne po nastopu simptomov) priporočamo odščip 5–7 koščkov miokarda levega +/- desnega prekata, velikosti 1–2 mm, po možnosti z mest, kjer so bile z MRI vidne patološke spremembe (15).

Usmerjanje biopsije

Sprva je bila EMB vodena le z diaskopijo. V zadnjem času so na voljo novi načini usmerjanja preiskave (MRI, pozitronska emisijska tomografija, transezofagealna in intrakardialna ehokardiografija), katerih cilj je povečati natančnost postopka in omogočiti ciljni odzvem

vzorcev. V manjši raziskavi so pri 87 bolnikih z miokarditisom ugotovili, da odvzem vzorcev v področju s prisotnim LGE, vidnim na MRI, poveča diagnostično vrednost LVEMB (19). Vendar pa v večji raziskavi (17) te ugotovitve niso uspeli potrditi, morda zato, ker je LGE nespecifičen znak vnetja, prisoten tako v akutni fazi miokarditisa (edem in nekroza) kot tudi v kronični fazi miokarditisa (fibroza). Bolj obeta selektivna biopsija področij s podaljšanim T2-relaksacijskim časom na MRI, ki je bolj specifičen znak akutnega vnetja miokarda (20).



Slika 2. Levo: Z diaskopijo viden biotom z razprtimi kleščicami. Nekoliko nad dolgim vodilom vidimo konico ultrazvočne sonde. Desno: Z intrakardialno ehokardiografijo usmerjena transseptalna biopsija levega prekata. Konica ultrazvočne sonde je v iztočnem traktu desnega prekata.

Legenda: LV – levi prekat.

Intrakardialna ehokardiografija pri biopsiji levega prekata

V zadnjem letu smo v kateterizacijskem laboratoriju Kliničnega oddelka za kardiologijo v UKC Ljubljana pričeli izvajati transseptalno biopsijo levega prekata, vodeno z intrakardialno ehokardiografijo (*angl.* intracardiac echocardiography, ICE). Najprej preko femoralne vene uvedemo dolgo vodljivo vodilo po žici v zgornjo votlo veno. Žico zamenjamo z iglo za transseptalni prehod. Pod nadzorom ICE nato naredimo transseptalno punkcijo. Dolgo vodilo nato preko žice potisnemo do mitralne zaklopke. Sledi vstavitve biotoma preko dolgega vodljivega vodila v levi prekat. ICE omogoča prikaz srčnih struktur v realnem času, stalno spremljanje položaja biotoma v srcu in zgodnje prepoznavanje proceduralnih zapletov (npr. perikardnega izliva). ICE nudi dober prikaz papilarnih mišic in hord mitralnega aparata, ki jih pri LVEMB ne smemo poškodovati. Tako je ciljani odvzem bioptata (najpogosteje lateralna stena levega prekata) bolj varen in natančen. Dodatna prednost je tudi krajše trajanje diskopije. Tehnika omogoča biopsijo levega prekata tudi pri bolnikih s težavnim femoralnim arterijskim pristopom ali po zamenjenjavi aortne zaklopke. ICE sicer s pridom uporabljamo pri elektrofizioloških posegih na srcu, zapiranju ASD in avrikule levega preddvora ter pri biopsiji tumorjev v srcu, medtem ko so podatki o uporabi ICE pri diagnosticiranju kardiomiopatij v literaturi skopi (21).

Zapleti

Zapleti biopsije miokarda so redki. V centrih z velikim številom preiskav je pogostost tampo-nade srca manjša od 1 %, umrljivost pa manjša od 0,04 % (15). Biopsija levega prekata je varen poseg z majhno pogostostjo zapletov, ki je primerljiva z biopsijo desnega prekata (Tabela 3) (16). Prehodni zapleti zaradi sistemske embolizacije so bolj pogosti pri biopsiji levega prekata (arterijski pristop), perforacija in tamponada srca pa pri biopsiji desnega prekata (tanjša stena desnega prekata) (16,17).

Tabela 3. Zapleti pri biopsiji levega in desnega prekata (16).

Endomiokardna biopsija	LVEMB (n = 3549), n (%)	RVEMB (n = 3068), n (%)	p
tamponada	3 (0,08)	9 (0,29)	< 0,05
perikardni izliv brez tamponade	1 (0,03)	5 (0,16)	NS
tranzitorna ishemična ataka	8 (0,22)	0	< 0,01
zapleti skupaj	12 (0,33)	14 (0,45)	NS

Legenda: LVEMB – endomiokardna biopsija levega prekata; RVEMB – endomiokardna biopsija desnega prekata; n – število bolnikov; NS – neznačilno.

INDIVIDUALIZIRAN PRISTOP K ZDRAVLJENJU

Biopsija miokarda omogoča individualiziran pristop k zdravljenju miokarditisa. Poleg postavitve diagnoze ter opredelitve vrste in etiologije vnetja je nujno potrebna tudi pred uvedbo imunosupresijskega zdravljenja, ki je varno le ob odsotnosti virusnega genoma v miokardu. Imunosupresijsko zdravljenje s kortikosteroidi, azatioprinom ali ciklosporinom A je indicirano pri gigantoceličnem, eozinofilnem, kroničnem limfocitnem miokarditisu ter pri prizadetosti srčne mišice v sklopu sarkoidoze in sistemskih vezivnotkivnih bolezni le pri negativnem izvidu PCR na viruse v miokardu (22). Zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini pride v poštev pri miokarditisih, povzročenih s parvovirusom B₁₉, adenovirusi in citomegalovirusom, imunomodulatorno zdravljenje z interferonom β pa pri miokarditisih, povzročenih z enterovirusi in adenovirusi (23).

ZAKLJUČEK

Biopsija levega prekata je varen poseg z zelo redkimi prehodnimi zapleti. Zdi se, da ima LVEMB pri bolnikih z žarištnim miokarditisom levega prekata in klinično ohranjenim desnim prekatom diagnostično večji pomen kot RVEMB. Intrakardialna ehokardiografija pomaga pri usmerjenem odvzemu vzorcev levega prekata z vnetnimi spremembami, vidnimi na MRI srca. Ciljani odvzem vzorcev izboljša občutljivost preiskave, prispeva k opredelitvi vrste in etiologije vnetja ter usmerja imunosupresijsko in protivirusno zdravljenje.

LITERATURA

1. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature Rev Cardiol* 2021; 18: 169–93.
2. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
3. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U et al. Cardiac magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3158–76.
4. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636–48.

5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–42.
6. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiol Pathol* 1985; 1: 1–10.
7. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Bassoc C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the association for European cardiovascular pathology and the Society for cardiovascular pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245–74.
8. Katzmann JL, Schlattmann P, Rigopoulos AG, Noutsias E, Bigalke B, Pauschinger M, et al. Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies. *Heart Fail Rev* 2020; 25: 277–94.
9. Maisch B, Richter A, Sandmöller A, Portig I, Pankuweit S. BMBF-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy. *Herz* 2005; 30: 535–44.
10. Boch CT, Klingel K, Kandorf R. Human Parvovirus B19–associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1248–49.
11. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965–70.
12. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; 116: 2216–33.
13. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies. A scientific statement from the American heart Association. *Circulation* 2016; 134: 579–646.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021; 42: 3599–726.
15. Seferovic PM, Tsutsui H, McNamara DM, Ristic 'AD, Basso C, Bozkurt B, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 854–71.
16. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation* 2013; 128: 1531–41.
17. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010; 122: 900–09.
18. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *European Heart Journal* 2009; 30: 2869–79.
19. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581–90.
20. Spieker M, Katsianos E, Gastl M, Behm P, Horn P, Jacoby C, et al. T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 574–82.
21. Enriquez A, Saenz LC, Rosso R, Silvestry FE, Callans D, Marchlinski FE, et al. Use of intracardiac echocardiography in interventional cardiology. *Circulation* 2018; 137: 2278–94.
22. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz* 2018; 43: 423–30.
23. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2616–25.

NAPREDNE METODE ZA UČINKOVITO IN VARNO ZNIŽEVANJE HOLESTEROLA V LIPOPROTEINIH NIZKE GOSTOTE

ADVANCED METHODS FOR EFFICIENT AND SAFE LOWERING OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL

ZLATKO FRAS

IZVLEČEK

Z aterosklerozo povezane bolezni srca in žilja so v razvitem svetu kljub napredku različnih oblik zdravljenja med vodilnimi vzroki obolevnosti in umrljivosti. Med najpomembnejše terapevtske ukrepe za zmanjševanje ogroženosti uvrščamo zniževanje holesterola v lipoproteinih majhne gostote (h-LDL). Ker ima spreminjanje življenjskega sloga kot temeljni ukrep pri doseganju priporočenih vrednosti h-LDL omejen doseg, zelo ogrožene osebe praviloma zdravimo tudi z lipolitiki. S statini lahko h-LDL znižamo za 60 % in več, s čimer za 30–40 % zmanjšamo pojavnost klinično pomembnih srčno-žilnih dogodkov. Zaradi znatnega preostalega srčno-žilnega tveganja (kljub zdravljenju s statini) pri zelo visoko ogroženih bolnikih (npr. pri bolnikih z manifestno srčno-žilno boleznijo in bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo) smernice izrecno priporočajo doseganje ciljnih vrednosti h-LDL. Kot zelo obetavno se kaže dodatno zdravljenje z ezetimibom, bempedojsko kislino ali z zaviralci serinske proteaze PCSK9, ki jih za bolj učinkovito zniževanje vrednosti h-LDL uporabljamo brez statinov ali v kombinaciji s statini. V klinični praksi že uspešno uporabljamo monoklonska protitelesa anti-PCSK9 (alirokumab, evolokumab), s katerimi lahko v monoterapiji znižamo h-LDL za približno 60 %, v kombinaciji s statini pa do 75 %. Veliko obeta uporaba nove terapevtske poti s sintetično, majhno interferenčno ribonukleinsko kislino (siRNA), ki cilja na izražanje gena za PCSK9 v hepatocitih. Zdravilo inkulisiran (siRNA proti PCSK9) znatno zmanjša sintezo PCSK9 v jetrih, kar povzroči pomembno (50- do 60-odstotno) znižanje ravni h-LDL in ob podkožnem odmerjanju na zgolj 6 mesecev izkazuje bolj dolgotrajne farmakodinamične učinke. Najpomembnejša omejitev, ki ovira hitrejšo in bolj razsežno uveljavitev dolgotrajnega, vseživljenjskega zdravljenja z naprednimi oblikami farmakoterapije, je trenutno visoka cena. V prispevku na kratko prikazujemo tudi mehanizme in terapevtski potencial nekaterih drugih inovativnih alternativnih strategij za zniževanje vrednosti h-LDL (z zaviranjem PCSK9 z majhnimi molekulami, peptidnimi inhibitorji, protismernimi nukleotidi, tehniko preurejanja DNA s CRISPR-Cas in cepivi pa tudi z uporabo protismernih oligonukleotidov za zaviranje sinteze apolipoproteina (a)).

Ključne besede: ateroskleroza, holesterol v delcih LDL, statini, ezetimib, bempedojska kislina, zaviralci PCSK9, evolokumab, alirokumab, inkulisiran, zaviralci sinteze apo(a).

ABSTRACT

Atherosclerosis-related cardiovascular diseases remain among the leading causes of morbidity and mortality in the developed world despite advances in various forms of treatment. One of the most important therapeutic measures to reduce the atherosclerosis related risk is the lowering of cholesterol carried by low-density lipoproteins (LDL-C). As lifestyle changes, still recommended as a fundamental measure in achieving the recommended LDL-C levels have a limited reach, highly at-risk individuals are generally also treated with lipolytic drugs. With statins, LDL-C can be reduced by 60% and more, thus reducing the incidence of clinically important cardiovascular events by 30-40%. Due to the significant residual cardiovascular risk (despite statin therapy) in very high-risk patients (e.g. those with manifest cardiovascular disease and in patients with familial hypercholesterolaemia), the guidelines explicitly recommend the importance of reaching the target LDL-C levels. Additional treatment to reduce LDL-C more effectively with ezetimibe, bempedoic acid, or PCSK9 serine protease inhibitors, which can be used either without or in combination with statins, appears to be very promising. Anti-PCSK9 monoclonal antibodies (evolocumab, alirocumab) which are already used effectively in clinical practice can reduce LDL-C by about 60% in monotherapy, and up to 75% in combination with statins. The use of a new therapeutic pathway, where synthetic, small interference ribonucleic acid (siRNA) targeting the expression of the PCSK9 gene in hepatocytes is very promising. The drug (inclisiran) significantly reduces the synthesis of PCSK9 in the liver, resulting in a significant (50-60%) sustained reduction in LDL-C levels, showing longer-lasting pharmacodynamic effects at subcutaneous doses applied every 6 months. The most important constraint to the more rapid and far-reaching expansion of long-term, lifelong treatment with these two types of advanced methods of pharmacotherapy is their current high cost. The paper also presents the mechanisms and therapeutic potential of some other innovative alternative strategies for LDL-C lowering (by either PCSK9 inhibition using small molecules, peptide inhibitors, antisense nucleotides, CRISPR-Cas DNA rearrangement technique and vaccines, as well as by antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein (a) synthesis).

Keywords: atherosclerosis, LDL cholesterol, statins, ezetimibe, bempedoic acid, PCSK9 inhibitors, evolocumab, alirocumab, inclisiran, apo(a) synthesis inhibitors.

UVOD

Kljub obsežnim vlaganjem in silovitemu napredku različnih oblik preprečevanja in zdravljenja so z aterosklerozo pogojene bolezni srca in žilja (ABSŽ) v razvitem svetu še vedno med vodilnimi vzroki obolevnosti in umrljivosti. Med napomembnejše dejavnike ogroženosti za njihov nastanek in napredovanje ter pojavljanje zapletov uvrščamo dislipidemije. Čeprav so v bolezenski proces vpleteni tudi številni drugi mehanizmi, se zdi, da imajo najpomembnejšo vlogo zvišane vrednosti t. i. aterogenih lipoproteinov, ki vsebujejo različne oblike apolipoproteina B. V klinični praksi je bistven lipidni parameter tveganja zvišana vrednost holesterola v lipoproteinskih delcih z nizko gostoto oziroma LDL (*angl.* low-density lipoproteins, h-LDL). Znanstveno so potrdili, da ogroženost za pojavljanje (usodnih in neusodnih) manifestnih dogodkov ABSŽ s povečevanjem vrednosti plazemske koncentracije h-LDL sorazmerno in strmo narašča. Zniževanje h-LDL je zaradi dokazane koristnosti ter zmanjšanja umrljivosti in obolevnosti najboljši kazalnik klinične učinkovitosti zdravil za zniževanje krvnih maščob (1,2).

Osnovni pristop v klinični obravnavi katere koli dislipidemije je kljub številnim učinkovitim farmakološkim učinkovinam še vedno prizadevanje za spremembo življenjskega sloga (2). Temeljni ukrepi so nekajenje, ustrezna (neaterogena) prehrana in redna telesna dejavnost zmerne intenzivnosti. Uveljavljanje bolj zdravega, aktivnega življenjskega sloga pa ima žal omejen domet pri doseganju z znanstvenimi izsledki podkrepljenih priporočenih ciljnih vrednosti lipidograma, saj h-LDL v najboljšem primeru zniža za 10–20 % (2,3). Zato se v klinični praksi – v skladu z uveljavljenimi mednarodnimi in domačimi smernicami – pri osebah z dislipidemijo, ki jih tudi v absolutnem smislu zelo ogrožata napredovanje in pojavljanje zapletov ateroskleroze, praviloma poslužujemo tudi zdravil (Tabela 1 in Tabela 2) (2,4–8).

Tabela 1. Cilji zdravljenja hiperholesterolemije v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) glede na kategorijo (raven) srčno-žilne ogroženosti (2,6–8).

Zelo velika srčno-žilna ogroženost	znižanje h-LDL za ≥ 50 % glede na izhodiščno vrednost
	ciljna vrednost h-LDL < 1,4 mmol/L
	* ciljna vrednost h-LDL < 1,0 mmol/L – za bolnike z manifestno ABSŽ, ki v obdobju dveh let utrpijo ponovni klinični dogodek (ne nujno v istem žilnem povirju), čeprav so bili zdravljeni
Velika srčno-žilna ogroženost	znižanje h-LDL za ≥ 50 % glede na izhodiščno vrednost
	ciljna vrednost h-LDL < 1,8 mmol/L
Zmerna srčno-žilna ogroženost	ciljna vrednost h-LDL < 2,6 mmol/L
Majhna srčno-žilna ogroženost	ciljna vrednost h-LDL < 3,0 mmol/L

Legenda: h-LDL – holesterol v lipoprotinskih delcih nizke gostote.

Z zdravljenjem s statini, temeljnimi zdravili za obvladovanje hiperholesterolemije, lahko h-LDL znižamo za več kot 60 % in s tem za 30–40 % tudi pojavnost klinično pomembnih srčno-žilnih dogodkov (9,10). Kljub dokazani klinični učinkovitosti statinov pa ostaja t. i. rezidualna (preostala) ogroženost (tj. delež bolnikov, pri katerih je kljub intenzivni obravnavi prišlo do srčno-žilnega dogodka) še vedno zelo velika. Pri številnih zelo ogroženih namreč z zdravljenjem s statini nismo uspešni, saj:

- (i) z njihovim dajanjem ni mogoče doseči ciljnih priporočenih vrednosti h-LDL;
- (ii) številni posamezniki (po nekaterih podatkih celo 10–20 % zdravljenih) statinov ne prenašajo;
- (iii) verjetno ni zanemarljiv delež tistih, ki so na delovanje statinov odporni.

Jasno je torej, da bi nam predvsem pri teh podskupinah z ABSŽ ogrožene populacije zelo koristilo, če bi imeli poleg statinov na voljo tudi učinkovita nestatinska zdravila (11).

Največji težavi in trajen izziv pri doseganju optimalnih učinkov trenutno najbolj razširjenih oblik farmakološkega zdravljenja hiperholesterolemije v klinični praksi sta slabo sodelovanje in nezadovoljivo vztrajanje bolnikov pri predpisanem zdravljenju. Na to vpliva več dejavnikov – poleg izrazito negativističnega naboja zapisov v laičnih in spletnih medijih, zlasti v zvezi z zdravljenjem s statini, so zelo pomembni bolnikovo slabo razumevanje bolezni in pomena zdravljenja ter pogosto tudi prikriti in nezdravljeni duševni dejavniki (12,13). Nadvse priporočljivo je, da kar najbolj poenostavimo režim zdravljenja, pri čemer se tudi pri obvladovanju hiperholesterolemije vse bolj uveljavljajo različne oblike t. i. fiksnih kombinacij zdravilnih učinkovin v posamični tableti. Ugledni strokovnjaki priporočajo tudi večjo osredotočenost na izboljšanje komunikacije z bolniki in uvedbo naprednih oblik spremljanja poglobljenih dejavnikov tveganja (z uporabo različnih tehnik samonadzora in komuniciranja na daljavo) (2,6,8).

Tabela 2. Pregledni podatki o delovanju, učinkovitosti, varnosti in možnostih samostojne in kombinirane uporabe zdravil s prevladujočim učinkom na zniževanje cirkulirajočih ravni holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL).

ZDRAVILO	NAČIN DELOVANJA	VELIKOST UČINKA NA h-LDL (MONOTERAPIJA)	POGOSTEJŠI NEŽELENI SOPOJAVI (NEŽELENI UČINKI)	KONTRAINDIKACIJE	INTERAKCIJE Z ZDRAVILI	KOMBINIRANA UPORABA
statini (zaviralci HMG-CoA reduktaze): atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	zavirajo sintezo holesterola, zvečajo število LDL receptorjev na hepatocitih, povečajo očistek LDL	↓ za 25–60 %	mialgije, miopatija, miozitis (pri < 1 %), ↑ CK, bolečine v sklepih, moteno delovanje jeter z ↑ aktivnosti jetrnih encimov (pri < 2 %), motnjave očesne leče	akutne in kronične bolezni jeter, nosečnost, dojenje, nezanesljiva kontracepcija v rodni dobi, akutna resna poslabšanja zdravstvenega stanja	fibrati, nikotinska kislina, ketokonazol, ciklosporin, eritromicin, kumarinski pripravki	ezetimib, vezalci žolčnih kislin (povečano tveganje za miopatijo ob dajanju gemfibrozila), bempedojska kislina, zaviralci PCSK9
ezetimib (selektivni zaviralec absorpcije holesterola v črevesu)	zavira absorpcijo holesterola in fitosterolov v črevesu s selektivno zavoro prenašalca holesterola v ščetkastem epitelu enterocitov	↓ za 20 %	glavobol, utrujenost, bolečine v trebuhu, driska, bolečine v mišicah in sklepih, okužbe zgornjih dihal, sinuzitis, kašelj	preobčutljivost na zdravilo, akutne in kronične bolezni jeter, nepojasnjena, vztrajno zvišana aktivnost jetrnih encimov	antacidi, ciklosporin, fibrati	zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini), fibrati, vezalci žolčnih kislin, bempedojska kislina, zaviralci PCSK9
bempedojska kislina (zaviralec ATP citratne liaze)	zavira sintezo holesterola, zveča število LDL receptorjev na hepatocitih, zveča očistek LDL	↓ za 20–35 %	bolečine v trebuhu, hiperurikemija, nevarnost akutnega zagona protina, mialgije, bolečine v križu, okužbe zgornjih dihal	preobčutljivost na zdravilo (aktivno učinkovino in/ali pomožne snovi), nosečnost, dojenje	hkratno dajanje zdravil, substratov OATP1B1 oz. B3	zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini), ezetimib
vezalci žolčnih kislin: holestipol, holestiramin, holesevelam	prekinjanje enterohepatične recirkulacije žolčnih kislin, ↑ sinteze novih žolčnih kislin iz holesterola; ↑ števila LDL receptorjev, zvečanje plazemskega očistka LDL	↓ za 20–35 %	zaprtje, napenjanje v trebuhu, navzeja	zapora žolčnih vodov, huda hipertrigliceridemija	↓ absorpcija fenilbutazona, fenobarbitala, ščitničnih hormonov, digoksina, kumarinov, tiazidnih diuretikov, nekaterih antibiotikov; vezava v maščobi topnih vitaminov (A, D, E, K)	zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini), fibrati, zaviralci PCSK9
monoklonska protitelesa proti PCSK9: alirokumab, bokocizumab, evolokumab	vezava PCSK9 in zmanjšanje razgradnje receptorjev za LDL, posledica je povečanje njihovega števila na površini hepatocitov	↓ za 60–75 %	kožne reakcije ob mestu vboda, alergije, okužbe zgornjih dihal in sečil, bolečine v sklepih, bolečine v križu	preobčutljivostne reakcije na zaviralec PCSK9		zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini), ezetimib
inklisiran (majhna interferenčna RNA proti PCSK9)	zavira sintezo PCSK9 v hepatocitih in zmanjšanje razgradnje receptorjev za LDL, posledica je povečanje števila receptorjev za LDL na površini hepatocitov	↓ za 50–60 %	kožne reakcije ob mestu vboda, mialgije, okužbe zgornjih dihal, gastroenteritis, glavobol, bolečine v hrbtu, utrujenost	preobčutljivostne reakcije na inklisiran ali pomožne snovi		zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini), ezetimib

NOVEJŠA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HIPERHOLESTEROLEMIJE

Ezetimib – selektivni zaviralec absorpcije holesterola

Ezetimib selektivno zavira črevesno absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov (fitosteroli) brez vpliva na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, steroidnih hormonov ter v maščobi topnih vitaminov A in D. V človeškem organizmu zmanjša absorpcijo holesterola za približno 50 %. Ezetimib v enaki meri zavira absorpcijo s hrano zaužitega holesterola in tudi holesterola iz žolča, ki tvori večino v črevesu navzočega holesterola. Zdravljenje izključno z ezetimibom zmanjša raven h-LDL v povprečju do 20 %. Ob kombiniranem zdravljenju s statinom hkratna zavora obeh glavnih virov holesterola v telesu zagotovi komplementarno delovanje na znižanje ravni plazemskega holesterola, raven h-LDL pa se lahko zniža za več kot 60 % (14,15). Dvojna zavora doseže tudi večje znižanje ravni trigliceridov in nekoliko bolj zviša raven h-HDL. Zdravilo je indicirano, če pri bolnikih s hiperholesterolemijo zdravljenje s srednjimi odmerki oziroma visokimi odmerki statinov ne zadošča, če uporaba statina ni primerna ali če bolnik statinov ne prenaša. S kombiniranim zdravljenjem s statinom in ezetimibom se lahko izognemo uporabi najvišjih mogočih dnevnih odmerkov statinov, pri katerih se pogosteje pojavljajo neželeni učinki (zlasti mišični simptomi) (16,17). Ezetimib velika večina bolnikov prenaša zelo dobro.

Bempedojska kislina – obetavna sodobna možnost zdravljenja, zlasti ob neprenašanju statinov

Zdravljenje s statini je lahko povezano s številnimi neželenimi učinki – najštevilnejši so kostno-mišični (mialgije, miopatija ali celo rabdomioliza) –, ki so zelo pogost vzrok prekinitve njihovega jemanja. Neprenašanje statinov (statinska intoleranca) je tudi najpomembnejši razlog za pričetek zdravljenja z ezetimibom v obliki monoterapije, v okoljih, kjer je na voljo, pa tudi z eno novejših terapevtskih možnosti, ki lahko dopolnjuje tovrstno zdravljenje (kombinacija ezetimiba in bempedojske kisline) (18). Bempedojska kislina zavira ATP-citratno liazo, citosolni encim, ki je vključen v endogeno pot biosinteze holesterola na ravni pretvorbe citrata v acetil-CoA; na stopnji torej, ki je pred tisto oziroma višje od tiste, ki jo katalizira HMG-CoA reduktaza. Zaradi njenega delovanja se tako kot pri zdravljenju s statini zmanjša količina v celicah nastalega holesterola in poveča število receptorjev za LDL na hepatocitih. Končna posledica je pospešen receptorsko posredovan očistek holesterola LDL iz krvnega obtoka.

Izkazalo se je, da bempedojska kislina, dodana ezetimibu, pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov, zniža raven h-LDL za približno 35 %, v kombinaciji s statinom ali ezetimibom pa lahko dosežemo še večje znižanje (celo za 50 %) (19). Bempedojska kislina ima ugoden varnostni profil. V raziskavah so preiskovanci bempedojsko kislino dobro prenašali, saj je bila pogostost mišičnih neželenih učinkov primerljiva kot v skupini, ki je prejela placebo (19). Med sicer redkimi neželenimi učinki najpogosteje omenjajo bolečine v trebuhu, zvišanje koncentracije sečne kisline in tveganja za protin, redkeje bolečine v križu, mišicah in tetivah, utrujenost, okužbe zgornjih dihal in zvišanje vrednosti jetrnih encimov. Za klinično prakso je pomemben podatek, da je bempedojska kislina predzdravilo, kar pomeni, da se mora pred zaviralnim delovanjem na ATP-citratno liazo aktivirati s pomočjo encima zelo dolgoverižne acil-CoA sintetaze. Ta lastnost je pomembna predvsem zato, ker skeletnomišične celice encima za aktivacijo nimajo, kar pomeni, da je zdravilo potencialno za mišice manj »toksično« kot npr. statini. Kljub relativno omejeni največji učinkovitosti na zniževanje h-LDL, če bempedojsko

kislino uporabimo v obliki monoterapije – v primerjavi s statini in/ali zaviralci PCSK9 –, zdraviu nekateri napovedujejo pomembno vlogo pri zdravljenju tistih bolnikov, ki statinov ne prenašajo. Dejstvo je namreč, da znižanje ravni h-LDL s kombinacijo ezetimiba in bempedojske kisline ni niti približno tako spektakularno kot pri zdravljenju z monoklonskimi protitelesi, zaviralci PCSK9, ki lahko h-LDL znižajo tudi za več kot 60 % (20,21).

URAVNAVANJE PLAZEMSKEGA HOLESTEROLA Z ZAVIRANJEM MOLEKULE PCSK9

Fiziološka vloga in pomen PCSK9

PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin/kexin tipa 9) je serinska proteaza, ki se sintetizira v jetrih. V človeškem telesu deluje prvenstveno kot »negativni« uravnalec receptorjev za LDL (LDL-R) z zaviranjem recikliranja LDL-R na celično površino (20,21). PCSK9 se neposredno veže na LDL-R in posreduje v internalizaciji in razgradnji LDL-R ter tako z zmanjševanjem celičnega privzema teh lipoproteinov pripomore k zvišanju cirkulirajočih ravni holesterola h-LDL (22,23). Zavora oziroma omejevanje delovanja PCSK9 prepreči s to serinsko proteazo posredovano razgradnjo LDL-R, poveča njihovo gostoto na površini hepatocitov in tako pospešuje odstranjevanje (očistek) LDL in drugih aterogenih lipoproteinov iz plazme.

PCSK9 je pomembna tudi zaradi delovanja oziroma posredovanja pri drugih, od njene vloge v presnovi holesterola neodvisnih (pato)fizioloških dogajanjih. Ta potekajo pretežno zunaj jeter in jih imenujemo pleiotropni učinki PCSK9. Ti so številni, saj vemo, da je beljakovina vpletena v različne presnovne procese (24–29). Najpomembnejši znani pleiotropni učinki PCSK9 so:

- uravnavanje biosinteze in presnove epitelnih natrijevih kanalčkov (ENaC);
- regeneracija jeter;
- vzdrževanje integritete trebušne slinavke, uravnavanje ravni krvnega sladkorja in odpornosti na inzulin;
- protivirusno delovanje, zlasti zaviranje okužbe z virusom hepatitisa C;
- antimalarično delovanje;
- uravnavanje različnih drugih celičnih signalizacijskih poti, poleg tistih, ki so pomembne v presnovi holesterola;
- posredovanje v razvoju, delovanju in presnovi nevronov: (i) v procesih diferenciacije kortikalnih nevronov, (ii) uravnavanju apoptoze nevronov ter (c) nastanku in napredovanju Alzheimerjeve bolezni.

Jasno je torej, da sta za uspešno načrtovanje in izdelavo učinkovitih zdravil za zaviranje PCSK9 (s kar najmanj neželenimi učinki) potrebna skrbna identifikacija dodatnih stanj in dosledno upoštevanje kar največjega števila dejavnikov, ki lahko ob hkrati neokrnjenih pozitivnih učinkih PCSK9 vplivajo na nastajanje kompleksov med PCSK9 in LDL-R (30) (Tabela 3).

Zelo učinkovito in varno je zniževanje h-LDL z zaviranjem PCSK9 z monoklonskimi protitelesi

V zadnjem desetletju so se kot odlična terapevtska možnost za zniževanje h-LDL izkazali zaviralci PCSK9 (PCSK9i) v obliki monoklonskih protiteles, bodisi kot monoterapija ali v kombinaciji s statini (22,30,31). Humana/humanizirana monoklonska proti-PCSK9 protitelesa (anti-PCSK9 mPt) učinkujejo posredno, tj. s povečevanjem funkcijske vzdržljivosti LDL-R, zvečanjem obsega njihovega recikliranja in posledičnim znižanjem serumske koncentracije

h-LDL. Vežejo se na mesto molekule PCSK9, ki sicer veže EGF-alfa domeno LDL-R (*angl.* Epidermal Growth Factor alpha domain), pri čemer vezava mPt na PCSK9 konformacijsko ne spremeni drugih strukturnih domen in funkcijskih značilnosti molekule.

V kliničnih raziskavah sta bili do sedaj najbolj preizkušeni učinkovini alirokumab in evolokumab. Zdravila so na voljo v obliki podkožnih injekcij, za stabilen dolgoročni učinek pa jih je smiselno dajati na dva tedna oziroma štiri tedne (32–34). V kliničnih raziskavah so pokazali, da zdravljenje s temi učinkovinami močno zmanjša koncentracijo h-LDL v obtoku; z meta-analizo 71 randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj so pokazali, da lahko v primerjavi s placebom znižajo koncentracijo h-LDL v povprečju za več kot 50 % (33). PCSK9i imajo tudi več t. i. pleiotropnih učinkov, vključno s stabilizacijo aterosklerotičnih leh, učinki proti trombocitom ter antineoplastičnimi in protibakterijskimi učinki (35). Dokazali so tudi, da lahko z zdravljenjem z anti-PCSK9 mPt, če jih uporabimo kot dodatno zdravljenje ob statinih, znatno zmanjšamo pojavnost pomembnih neželenih zapletov ABSŽ oz. srčno-žilnih dogodkov (20,21,34–37). Ob hkratnem zdravljenju s statinom in anti-PCSK9 mPt lahko dodatno znižamo raven h-LDL celo za 65 % v primerjavi z zdravljenjem s samo statinom, kar je večje znižanje, kot ga je mogoče doseči s katero koli znano monoterapijo (36). Klinično koristnost evolokumaba v smislu zmanjšanja pojavnosti srčno-žilnih dogodkov so potrdili v raziskavi FOURIER, saj se je ob zdravljenju s kombinacijo statina in evolokumaba raven h-LDL znižala za dodatnih 59 %, tveganje za srčno-žilno smrt, miokardni infarkt (MI) ali možgansko kap pa se je zmanjšalo za dodatnih 20 % glede na skupino, v kateri so bolniki ob statinih prejeli placebo (37). Klinično koristnost dodajanja alirokumaba so dokazali v raziskavi ODYSSEY Outcomes, kjer so z dodatkom alirokumaba znižali raven h-LDL za 57 %. V primerjavi s placebom so beležili dodatno 15-odstotno zmanjšanje tveganja za srčno-žilno smrt, MI, možgansko kap in hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris (37). Pozitivni izidi raziskav, v katerih so uporabljali PCSK9i, so privedli do njihove registracije in odobritve za uporabo tako v Evropi kot v ZDA (in drugod), tudi za bolnike z DH, ki ne prenašajo statinov in so zelo visoko ogroženi z ABSŽ (ali ponovitvami njihovih zapletov) ter za zniževanje h-LDL potrebujejo posebej intenzivno zdravljenje (37). Čeprav so kožne reakcije na mestu vboda in alergijske reakcije podobne tistim, ki jih ugotavljamo ob dajanju placeba (38), pa potreba po relativno pogostem podkožnem dajanju lahko zmanjša vztrajanje in doslednost bolnikov pri zdravljenju ter s tem tudi končno koristnost zdravljenja (32). Ne glede na dejstvo, da zdravljenje z zaviralci PCSK9 pri veliki večini bolnikov omogoča doseganje ciljnih ravni h-LDL, so torej nekateri bolniki tudi na tovrstno zdravljenje nekako "odporni" zaradi (i) slabe adherence, (ii) nepravilne uporabe PCSK9i in/ali (iii) kožnih/podkožnih dejavnikov, ki vplivajo na absorpcijo PCSK9i (32,33). Za zdravljenje s trenutno dosegljivima zdraviloma (evolokumab, alirokumab) na srečo še nimamo podatkov (vsaj zaenkrat) o morebitni indukciji navzkrižnih protiteles, ki se je sicer pokazala ob zdravljenju z nekaterimi drugimi mPt in bi lahko sčasoma zmanjšala odzivnost na zdravljenje. Kljub temu pa je vse navedeno razumna osnova za iskanje drugih možnih načinov učinkovitega farmakološkega zaviranja PCSK9. V nadaljevanju opisujemo nekatere možne alternativne terapevtske strategije, njihove mehanizme in že opravljene klinične raziskave.

Čeprav se je z uporabo mPt v zadnjih dveh desetletjih radikalno izboljšalo zdravljenje številnih kroničnih bolezni, ima tovrsten terapevtski pristop nekatere omejitve, ki lahko vplivajo na njihovi klinično uporabnost in dostopnost. Prednjači dejstvo, da je njihova izdelava sorazmerno draga, zato so visoke tudi cene, ki jih dosegajo na trgu. Zdravljenje z anti-PCSK9 mPt stane na primer v Sloveniji približno 5,000 EUR/leto. Cena zdravila je – ob sicer nedvomni

učinkovitosti in varnosti – zanesljivo najpomembnejša omejitev, ki ovira hitrejšo in bolj razsežno uveljavljanje njihove uporabe za dolgotrajno, vseživljenjsko zdravljenje stanj s kronično zvišanimi vrednostmi h-LDL, ki so v populaciji zelo razširjena.

Najnovejša pridobitev za klinično rabo – zaviranje PCSK9 z dajanjem majhne interferenčne mRNA proti PCSK9

Na navedene "pomanjkljivosti" statinov in zaviralcev PCSK9 v obliki mPt v znatni meri odgovarja nov pristop k uravnavanju ravni h-LDL – zdravljenje z učinkovino inkulisiran, ki je kemično majhna, 20–30 nukleotidov dolga interferenčna molekula RNA (*angl.* small interfering RNA, siRNA) (39,40). Načeloma so siRNA sintetični dvojniki RNA, oblikovani z namenom ciljanja na razgradnjo prav določenih mRNA za točno določene beljakovine (39). Gre za biomolekule, ki selektivno in katalitično ter na sekvenčno specifičen način utišajo prevajanje njihove komplementarne tarče, prenašalne RNA (mRNA). V raziskavah *in vivo* so preučevali siRNA, ki ciljajo na mišje in podganje PCSK9 ter PCSK9 nehumanih primatov in človeka. PCSK9 in kontrolni siRNA so oblikovali znotraj lipidoidnih nanodelcev. Z dajanjem za jetra specifične siRNA so pri miših in podganah uspeli znižati koncentracijo PCSK9 mRNA za 50–70 %, kar je povzročilo do 60-odstotno znižanje plazemskega h-LDL. Pri transgenskih miših, ki izražajo humani PCSK9, so siRNA zmanjšali prepisovanje humane PCSK9 za > 70 %, sorazmerno pa so se znižale tudi plazemske ravni PCSK9 (39).

Zdravilo torej zavira/preprečuje sintezo PCSK9, zato se na površini hepatocitov poveča število LDL-R, kar povzroči znižanje plazemskih koncentracij h-LDL (39,40). V nasprotju s statini, ki zahtevajo vsakodnevno peroralno uporabo, in anti-PCSK9 mPt, pri katerih je potrebna ena podkožna injekcija na 2–4 tedne, lahko z inkulisiranom, ki ga dajemo zgolj v enem odmerku na 6 mesecev, znižati raven h-LDL za povprečno 50–55 % (40). Inkulisiran je prvo in edino odobreno zdravilo (v Evropi od decembra 2020) za zniževanje h-LDL, ki za svoje delovanje izkorišča enega od sicer fizioloških procesov (RNA interference). Evropska odobritev zdravila inkulisiran avtomatično velja za vse članice EU, tudi za Slovenijo. V Sloveniji je zdravilo pred kratkim prestalo postopek uvrstitve na listo zdravil, ki so financirana iz javnih sredstev (iz blagajne ZZS).

Ključne klinične raziskave, v katerih so kot aktivno učinkovino preizkušali inkulisiran (ORION-9, ORION-10 in ORION-11), dokazujejo učinkovito in dolgotrajno znižanje h-LDL do približno 50–55 % pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in pri bolnikih z ABSŽ z zvišanimi vrednostmi h-LDL kljub zdravljenju s statinom (ali s kombinacijo statina in ezetimiba) v najvišjem odmerku, ki ga prenašajo (41–44). Post-hoc analiza raziskav ORION-10 in ORION-11 je pokazala, da je 99 % bolnikov, ki so prejeli inkulisiran, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, doseglo za vsaj 30 % večje znižanje h-LDL, medtem ko je bila vrednost h-LDL v povprečju glede na izhodiščno vrednost v celoti nižja za 54,1 %. Pri tem je 88 % preiskovancev, ki so prejeli inkulisiran, doseglo vsaj 50-odstotno znižanje h-LDL, kar je glede na priporočila iz smernic eno ključnih meril priporočene učinkovitosti zdravljenja – glede na skupino placebo v kateri koli točki raziskave (2,6,8). Raziskava o dolgoročni učinkovitosti in varnosti inkulisirana, zlasti učinkih na pojavnost usodnih in neusodnih srčno-žilnih dogodkov v okviru raziskave ORION-4, v katero je vključenih približno 15.000 z ABSŽ zelo ogroženih bolnikov, še poteka in bo predvidoma zaključena leta 2024 (44–46).

Zdravilo inkulisiran so bolniki v raziskavah zelo dobro prenašali, njegov varnostni profil pa se je izkazal za primerljivega s placebom. V eni izmed ključnih kliničnih raziskav (ORION-1), v kateri so se posebej osredotočili na varnost zdravljenja, so poročali o blagih do zmernih sopojava.

Tudi pojavnost resnih neželenih učinkov je bila med bolniki, ki so prejeli inkisiran oziroma placebo, primerljiva (11 % oz. 8 %) (46,47). Prehodne kožne reakcije na mestu vbrizganja se pojavijo pri približno 5 % bolnikov. Ostali najpogostejši neželeni učinki (s pojavnostjo pri več kot 2 %) so bili mialgija, glavobol, utrujenost, nazofaringitis, bolečine v hrbtu, hipertenzija, gastroenteritis (diareja) in omotica. Pri posameznih preiskovancih so poročali tudi o prehodno zvišanih aktivnostih jetrnih encimov (dva bolnika sta imela zvišane ravni jetrne aspartat aminotransferaze (AST) oziroma alanin aminotransferaze (ALT) na več kot 3-kratno zgornjo mejo normalnega območja). Pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi bilirubina do povišanja ravni bilirubina v povezavi z inkisiranjem ni prišlo. V pozni fazi raziskave so med preiskovanci beležili dve smrti, in sicer pri bolniku, ki je bil naključno razvrščen v skupino, ki je prejela enkratni odmerek 500 mg inkisirana in pri katerem je prišlo do srčnega zastoja (sicer je imel dolgotrajno srčno-žilno bolezen in pogosto angino pectoris), ter pri bolniku iz skupine, ki je prejela dva odmerka po 200 mg inkisirana (po vključitvi v raziskavo so mu perkutano popravljali anevrizmo prsne aorte, kasneje pa je prišlo do fistulacije in sepse). Nobenega izmed zelo resnih sopojavov tako ni bilo mogoče kakor koli vzročno povezati z aktivno učinkovino. O podobnih izsledkih so poročali v kasnejših raziskavah (47).

Druge inovativne možnosti za dodatno (in tudi trajno) zniževanje h-LDL z zaviranjem PCSK9

Majhne molekule, ki zavirajo PCSK9. Načrtovanje in priprava PCSK9i v obliki majhnih molekul je velik znanstveni in morda še večji farmacevtski oziroma biotehnološki izziv. Razlogov za to je več: (i) plazemska stabilnost in potentnost inhibitorja v obliki majhne molekule sta majhni, kar samo po sebi kliče po iskanju bolj ustreznih načinov za povečanje njihove biorazpoložljivosti; (ii) ker je po površini področje interakcije LDL-R s PCSK9 sorazmerno prostrano (razprostira se prek ~600 Å), sta tudi načrtovanje in izdelava majhnih molekul, s katerimi ciljamo na tako veliko površino, težavna; (iii) PCSK9i v obliki majhnih molekul lahko bodisi alosterično ali drugače vplivajo na različne pleiotropne učinke PCSK9, zlasti na delovanje živčevja. Kljub naštetemu pa tudi z majhnimi molekulami že potekajo klinične raziskave (48).

Adnektini so majhne molekule (z molekulsko maso 12 kDa), podobne variabilnim delom protiteles. Temeljijo na eni od domen humanega fibronektina, čigar variabilne zanke je mogoče prilagoditi gostiteljevim površinam tako, da se na terapevtske tarče vežejo z visoko afiniteto in visoko specifičnostjo. Ker se zaradi svoje velikosti adnektini hitro filtrirajo v ledvicah, je za njihovo uporabo *in vivo* potrebno ustrezno farmakokinetično preoblikovanje. Izhodiščni klon adnektina, ki cilja na vezalno mesto za EGF-alfa domeno LDL-R molekule PCSK9, so pripravili na osnovi prikaza mRNA in ga nato v več kemijskih reakcijah predelali; s PEG (dvovejno polietilenglikolno snovjo) konjugirano molekulo označujejo kot BMS-962476. O varnosti, prenašanju in učinkovitosti naraščajočih odmerkov BMS-962476, ki so jih zdravim osebam (zdravljenim bodisi z dieto in/ali statini ter s koncentracijo h-LDL med 2,6 mmol/L in 3,4 mmol/L) vbrizgali podkožno ali intravensko, so poročali Stein in sodelavci (49). Odmerki, večji od 0,3 mg/kg, so prosto PCSK9 znižali za > 90 %, ob največjem uporabljenem odmerku pa je bilo znižanje h-LDL 48-odstotno. Preiskovanci so zdravilo dobro prenašali. Ni znano, ali BMS-962476 vpliva na različne pleiotropne učinke PCSK9 in na kakšen način. Za njihovo proučitev bo potrebna dolgotrajnejša, večcentrična raziskava z večjim številom preiskovancev.

Peptidni zaviralci PCSK9. Gre za peptide, ki (i) po strukturi spominjajo na EGF-alfa vezalno domeno na LDL-R in so oblikovani kot kompetitivni inhibitorji reakcije med PCSK9 in LDL-R ali (ii) odgovarjajo karboksilnemu koncu PCSK9 (50). Peptidni zaviralci PCSK9 v raziskavah *in*

vitro in na preliminarnih živalskih modelih sicer obetajo veliko, problem pa je, kako jih prevesti v ustrezno obliko za peroralno zdravljenje. Največja ovira je zagotavljanje stabilnosti ob hkratni zadostni majhnosti in zadržani učinkovitosti pripravka. Izziv je predvsem oblikovanje ustrezne zaščite pred proteolitično razgradnjo v prebavilih. Poudariti velja, da peptidi v primerjavi z mPt (molekule so namreč bistveno manjše) bolje prehajajo krvno-možgansko pregrado, ki postane v stanjih hiperlipidemije (vsaj pri živalih) tudi v splošnem bolj prepustna.

Protismerni (angl. antisense) oligonukleotidi. Zdravljenje s protismernimi oligonukleotidi (ASO) je ena novejših oblik genskega zdravljenja. Uporabljajo kratka zaporedja deoksi nukleotidov (do 20 baz), ki so sintetizirana v obratni smeri (v *antisense* orientaciji) od osnovnega zaporedja nukleotidov v genu, katerega delovanje želimo spremeniti (48,51,52). Zaradi komplementarnosti baz se ASO veže z informacijsko RNA (mRNA), kar povzroči oslABLJENO ali zavrt izražanje ciljnega gena. Izmed dvajsetih do sedaj razvitih, med seboj nekoliko različnih ASO so v kliničnih farmakoloških raziskavah uporabljali zlasti različico ISIS 394814 (51). Ta učinkovina je na mišjem modelu povzročila 92-odstotno zmanjšanje izraženosti mRNA jetrne PCSK9 ter po 6 tednih pomembno znižanje koncentracij celokupnega holesterola (za 53 %) in h-LDL (za 38 %). Tudi v raziskavah na nehumanih primatih so potrdili obetavne izide. Vrednosti PCSK9-mRNA in serumska koncentracija beljakovine PCSK9 so se zmanjšale za 85 %, kar je povzročilo tudi do 50-odstotno znižanje h-LDL v obtoku; podoben je bil tudi obseg znižanja celokupnega holesterola. ASO imajo ugoden varnostni profil. Kljub temu pa so dvojno slepo raziskavo klinične faze I na zdravih posameznikih in bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo (z ASO poimenovanim SPC4061) leta 2011 zaradi potencialne škodljivosti za ledvice predčasno prekinili (48). Tako ISIS 394814 kot SPC4061 sta zato trenutno še vedno v predklinični fazi razvoja. Pomembni prednosti ASO sta (i) visoka stabilnost v fiziološkem okolju in (ii) dobra topnost v vodi, kar omogoča enostavno dajanje v obliki podkožnih injekcij. Raziskati pa bo potrebno učinke dolgotrajne uporabe ASO, zlasti zaradi morebitnega vpliva na različne vidike pleiotropne vloge PCSK9.

Tehnika (pre)urejanja genoma s tehnologijo CRISPR-Cas. Za obrambo pred virusnimi okužbami so bakterije in arheje razvile poseben, od RNA odvisen sistem pridobljene imunosti CRISPR/Cas (*angl. clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated*) oz. sveženj redno prepletenih kratkih palindromnih ponovitev, ki specifično prepozna in reže tujo ciljno DNA. Področje raziskav sega od bazične znanosti do biotehnoloških aplikacij, princip pa lahko uporabimo tudi v genskem zdravljenju (53,54). Delovanje specifičnih endonukleaz sproži želene spremembe v DNA z uporabo celičnih popravljalnih mehanizmov, združevanjem nehomolognih koncev in popravljanjem s homologno rekombinacijo. Ding in sod. so z uporabo adenovirusa za izražanje Cas9 in s CRISPR usmerjeno ciljno RNA za PCSK9 v hepatocitih miši 3–4 dni po dajanju ugotovili več kot 50-odstotno stopnjo mutagenosti PCSK9 (55). To je povzročilo zmanjšanje plazemskih koncentracij PCSK9, zvišanje LDL-R in znižanje ravni plazemskega holesterola za 35–40 %. Uporaba tehnologije CRISPR-Cas9 s ciljanjem na gen za PCSK9 se za razliko od drugih terapevtskih strategij, ki zaradi kratkoročnega delovanja zahtevajo ponavljajoče dajanje, zdi nadvse elegantna, saj naj bi bilo potrebno zgolj enkratno zdravljenje, ki naj bi imelo trajne učinke. Bo pa potrebno v zvezi z uporabo te strategije odgovoriti na nekatera bistvena, za zdaj še nerešena vprašanja. Ali bo takšna strategija učinkovita tudi na živalskih modelih (npr. hiperlipidemičnih miši) in – kar je še bolj pomembno – je lahko učinkovita tudi pri človeku? Ena od možnosti proučevanja je uporaba modela »humaniziranih« mišjih jeter, v katerem mišje hepatocite zamenjajo s presajenimi človeškimi hepatociti. Druga pomembna ovira je, da za zdravljenje pri ljudeh uporaba

adenovirusov ni optimalna, saj pri človeku sproži vnetni odziv. Vemo tudi, da standardni sevi adenovirusov človeških hepatocitov ne okužijo, zato moramo uporabiti adenoviruse s specifičnimi kapsidami. Uporabimo lahko manjši, na primer Cas9 iz stafilokokov. Povzamemo lahko, da je uporaba tehnologije CRISPR-Cas9 sicer izjemno inovativna in potencialno zelo učinkovita strategija za obvladovanje hiperlipidemij, a bo potrebnih še veliko raziskav, preden jo bo mogoče za ta namen namen učinkovito uporabiti tudi pri ljudeh (54,56).

Cepiva proti PCSK9. Osnovna ideja te strategije je preprosta – spodbuditi imunski sistem cepljenega organizma k nastajanju lastnih, dolgoživih, proti lastni PCSK9 usmerjenih specifičnih protiteles z visoko afiniteto (57–60). V predkliničnih raziskavah različnih cepiv so na živalskih modelih potrdili znatno znižanje (za 30–50 %) celokupnega holesterola in h-LDL po treh do štirih začetnih aplikacijah cepiva. Pri cepljenih živalih so dokazali tudi zmanjšanje serumskih označevalcev vnetja ter histološko zavrtje ateroskleroze – zmanjšale so se površina, vsebnost holesterolskih kristalov in nekrotične sredice ateromov. Učinek cepljenja se vzdržuje do 10 mesecev, s ponovnim cepljenjem pa lahko titer protiteles ponovno zvišamo na najvišje poprej dosežene ravni. Z različnimi cepivi trenutno potekajo klinične raziskave zgodnjih faz. Zagotovitev cepiva proti PCSK9 za zniževanje h-LDL se zdi ena najbolj privlačnih alternativ zdravljenja z anti-PCSK9 mPt in siRNA, a je pred raziskovalci oziroma razvijalci tovrstnega terapijskega pristopa še veliko izzivov. Dobro namreč poznamo v splošnem veliko variabilnost odziva z nastajanjem protiteles ob različnih oblikah cepljenja pri ljudeh, zato bo potrebno pridobiti kar najbolj učinkovito cepivo (z npr. dodajanjem ustreznih pomožnih snovi) ter oblikovati ustrezne cepilne protokole (na podlagi dobro proučene kinetike odziva protiteles in opredelitvi ustrezne dinamike ponavljanja cepljenja), katerih posledica bo za doseganje želenih terapijskih učinkov dovolj konsistentna in stabilna indukcija ustreznih titrov protiteles proti PCSK9. V obsežnih kliničnih raziskavah bo potrebno potrditi tudi klinično učinkovitost cepiv na zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov (60). Če bo strokovnjakom končno le uspelo pridobiti učinkovito in varno cepivo proti PCSK9, bo zaradi potencialne uporabnosti v splošni populaciji in globalnega vpliva na zmanjšanje bremena bolezni srca in žilja to eden najpomembnejših terapijskih prebojev v humani medicini.

DRUGE INOVATIVNE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Protismerni oligonukleotidi, ki inhibirajo sintezo apolipoproteina (a)

Lipoprotein (a) [Lp(a)] je biomolekula, ki se je izkazala kot neodvisen vzročni dejavnik tveganja za ABSŽ (61–63). Po zgradbi je glede sestave lipidnega jedra podoben delcem LDL, a poleg molekule apoB vsebuje tudi z njim z disulfidno vezjo povezan edinstven glikoprotein apo(a), ki je strukturno zelo podoben plazminogenu (61). Razen dejstva, da je zvišana vrednost Lp(a) neodvisni biološki označevalec ABSŽ, še vedno ne razumemo povsem njegove fiziološke vloge; domnevamo pa, da prispeva k srčno-žilni ogroženosti prek več različnih mehanizmov (62,63). Lp(a) je zaradi vsebnosti apo(a) bolj aterogen od LDL, saj potencira aterotrombozo prek dodatnih mehanizmov, vključno z vnetjem zaradi oksidiranih fosfolipidov (oxPL), nabiranjem lipidnih delcev v arterijski steni, potencialnimi antifibrinolitičnimi učinki, nenazadnje pa bi lahko zaradi spodbujanja izločanja inhibitorja aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1) deloval tudi trombogeno (64).

Z Lp(a) posredovano srčno-žilno ogroženost je potrebno razumeti v količinskem smislu, saj ima večina (70–80 %) z aterosklerotičnimi boleznimi ogroženih bolnikov "nizke" vrednosti Lp(a). To pomeni, da so pri njih delci LDL (in holesterol v njih) prisotni v pomembnem

prebitku in je z apoB posredovano tveganje posledica predvsem velikega števila delcev LDL. Se pa ob vrednostih Lp(a) nad 250–300 mg/L (pri približno 30 % prebivalcev) tveganje zaradi Lp(a) povečuje linearno glede na absolutno količino Lp(a) v obtoku. Izsledki novejših raziskav kažejo, da je zvišana vrednost Lp(a) dejavnik tveganja tudi potem, ko pri bolnikih dosežemo ciljno vrednost h-LDL (62–65).

Tabela 3. Primerjava različnih pristopov zaviranja PCSK9.

	mPt	siRNA	ASO	MAJHNE MOLEKULE	ADNEKTIN	MIMETIČNI PEPTIDI	CEPLJENJE
Struktura	monoklonsko protitelo	dvojnovijska RNA	enovijačna RNA	beljakovina	beljakovina	peptid	peptid
Dajanje	1- do 2-krat mesečno, podkožna injekcija	2-krat letno, podkožna injekcija	1-krat mesečno, podkožna injekcija	vsak dan, peroralna uporaba	podkožna ali intravenska injekcija	intravenska injekcija	1-krat letno, podkožna injekcija
Mehanizem	zavora zunajcelične interakcije PCSK9 z LDL-R	zavora sinteze PCSK9 z interferenco z mRNA	zavora sinteze PCSK9 z interferenco z mRNA	zavora znotraj- in zunajcelične interakcije med PCSK9 in encimom oz. receptorjem	zavora zunajcelične interakcije PCSK9 z LDL-R	zavora zunajcelične interakcije PCSK9 z LDL-R	spodbujanje nastajanja avtoprotiteles proti PCSK9
Učinkovitost	↓ h-LDL za 60 % ↓ PCSK9 za 60 %	↓ h-LDL za 50 % ↓ PCSK9 za 70 %	↓ h-LDL za 25–50 % ↓ PCSK9 za 50–85 % (klinične in predklinične raziskave)	↓ h-LDL za 50–60 %	↓ h-LDL za 50 % ↓ PCSK9 za > 90 %	↓ h-LDL za 50 % (predklinične raziskave)	↓ h-LDL za 50 % ↓ PCSK9 za 60 % (predklinične raziskave)
Prednost	visoka specifičnost, brez resnih NU	visoka specifičnost, dolgotrajen učinek, brez resnih NU	visoka specifičnost	peroralno dajanje, enostavna proizvodnja, nizka cena	visoka specifičnost, enostavna proizvodnja, nizka cena	visoka specifičnost, enostavna proizvodnja	dolgotrajen učinek, enostavna proizvodnja, nizka cena
Pomanjkljivost	pogosto podkožno dajanje, visoka cena	podkožno dajanje, visoka cena	resni ledvični NU	majhna selektivnost, za tkivo nespecifičen učinek	pogosto podkožno ali intravensko dajanje, kratka razpolovna doba	intravensko dajanje	podkožno dajanje
Trenutno stanje v razvoju	registrirano/odobreno	registrirano/odobreno	končana faza 1 raziskav	faza 1/2	faza 1/2	predklinične raziskave	predklinične raziskave

Legenda: mPt – monoklonsko protitelo; siRNA – majhna interferenčna RNA; mRNA – prenašalna RNA; ASO – protismerni oligonukleotidi; h-LDL – holesterol v lipoproteinskih delcih nizke gostote; NU – neželeni učinki.

Ob vseh predstavljenih dokazanih dejstvih o Lp (a) kot pomembnem biološkem označevalcu ABSŽ pa se v praksi srečujemo z velikim izzivom zdravljenja bolnikov z visokimi koncentracijami Lp (a). Za zdaj najbolj ustreznega (optimalnega) ravnanja ob visokem Lp (a) še ne poznamo. Glede terapevtskih možnosti neposrednega zniževanja Lp (a) smo sicer zelo omejeni, a v kliniki le nismo povsem brez možnosti (62,66) (Tabela 4). Poudariti velja, da ne razpolagamo z nobenim zdravilom, ki bi bilo specifično registrirano za zniževanje Lp(a), pa tudi, da do najnovejših raziskav z uporabo protismernih oligonukleotidov v tem smislu ni bilo še nobene klinične randomizirane raziskave (67,68). O zmanjšanju srčno-žilne ogroženosti so poročali na podlagi izsledkov raziskav z uporabo Lp(a) afereze (69,70), s katero lahko na dolgi rok znižamo koncentracijo v povprečju za 30–35 %, vendar veljavno sklepanje o obsegu njene učinkovitosti preprečuje dejstvo, da v tovrstnih raziskavah nikoli niso oblikovali hkratne kontrolne skupine (69). Tolmačenje izsledkov raziskav, v katerih so vrednotili

učinkovitost različnih zdravilnih učinkovin za zniževanje Lp(a) na podlagi raziskav podskupin (gre za naknadne, *post-hoc* analize), pa je otežena tudi zato, ker niso vključevale bolnikov prvenstveno na podlagi zvišanega Lp(a).

Tabela 4. Zdravila s pomembnimi učinki na serumsko vrednost Lp(a).

UČINKOVINA	MEHANIZEM DELOVANJA	ZNIŽANJE Lp(a)	ZNIŽANJE h-LDL	OPOMBE
nikotinska kislina	klasično zdravilo, majhna molekula	20–30 %	25–30 %	zmerni neželeni učinki
alirokumab, evolokumab	monoklonska protitelesa proti PCSK9	15–30 %	60–75 %	zelo malo neželenih učinkov
inklisiran	majhna interferenčna RNA	15–25 %	50–55 %	zelo malo neželenih učinkov
lomitapid	zaviralec MTP	15–32 %	35–50 %	tveganje za zamaščenost jeter
mipomersen	apo B100 protismerni oligonukleotid	20–35 %	20–30 %	tveganje za zamaščenost jeter
ISIS-apo(a) 144367, IONIS-, AKCEA apo(a)-LRx (pelakarsen)	apo (a) protismerni oligonukleotidi	30–90 %	do 50 %	klinične raziskave v teku

Legenda: Lp(a) – lipoprotein (a); h-LDL – holesterol v lipoproteinih nizke gostote; PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin/kexin tipa 9; MTP – mikrosomska prenašalna beljakovina; apo B100 – apolipoprotein B100; apo(a) – apolipoprotein (a).

Ker se Lp(a) sintetizira v hepatocitih, se zdi, da bi lahko bilo najbolj učinkovito prav zdravljenje, usmerjeno na te celice. Ena od možnosti je uporaba protismernih oligonukleotidov (ASO), s katerimi je mogoče inhibirati sintezo (in s tem tudi izločanje) beljakovine apo(a) iz hepatocitov (71). Tako kot v primeru inklisirana lahko tudi specifičnost proti apo(a) ASO na jetrne celice – kar izboljšuje tudi varnost zdravljenja – dosežemo s konjugacijo molekul zdravilne učinkovine s trirožno molekulo N-acetilgalaktozamina (GalNAc3), s čimer se njihova učinkovitost poveča tudi za 30-krat. Ob uporabi ASO za apo(a) je mogoče na ta način cirkulirajoče koncentracije Lp(a) znižati tudi za več kot 90 %, hepatociti pa ob tem lahko nadaljujejo s sintezo LDL-delcev in z njihovim izločanjem, kar pomeni, da do steatoze jeter ne pride (72,73).

Klinične raziskave zgodnjih faz so potrdile, da je mogoče z dajanjem protismernih oligonukleotidov za apo(a), npr. IONIS- in AKCEA-Apo(a)-Lrx (imenovanega tudi pelakarsen) doseči v povprečju vsaj 80-odstotno znižanje ravni Lp(a); hkratno znižanje h-LDL znaša približno 50 % (68,74–76). Trenutno poteka obsežna večcentrična randomizirana klinična raziskava HORIZON, s katero bomo predvidoma do leta 2024 pridobili tudi podatke o učinkovitosti teh zdravil na zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi ABSŽ (77).

Protismerni oligonukleotidi, ki inhibirajo sintezo apolipoproteina B

Mipomersen je predstavnik druge generacije protismernih oligonukleotidov (ASO), ki inhibira sintezo beljakovine apolipoproteina B-100 (71,78,79). V kliničnih raziskavah faze 2 pri bolnikih, ki prejemajo statine in druga lipolitična zdravila, so ugotovili, da mipomersen znižuje ravni apoB v odvisnosti od odmerka (za 26,8 %), h-LDL (za 24,7 %), ne-HDL holesterola in trigliceridov (za 17,4 %). Inhibicija sinteze apolipoproteina B z mipomersenom je nova in učinkovita možnost dodatnega zniževanja h-LDL, a je njegova uporaba zaradi dejstva, da povzroča zamaščenost jeter, omejena predvsem na bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki že prejemajo lipolitična zdravila, tudi visoke odmerke statinov.

Inhibitorji mikrosomske prenašalne beljakovine

Mikrosomska prenašalna beljakovina (*angl.* microsome transfer protein, MTP) je znotrajcelična prenašalna beljakovina za lipide, ki jo najdemo v svetlini endoplazemskega retikuluma (ER), in je odgovorna za vezavo in prenos posameznih lipidnih molekul med membranami. Normalne koncentracije in delovanje MTP so potrebni za primerno sestavljanje in izločanje lipoproteinov, ki vsebujejo apoB v jetrih in črevesu. Zaviralci MTP (npr. lomitapid) delujejo preko preprečevanja sestavljanja lipoproteinov, ki vsebujejo apoB v hepatocitih in enterocitih. Takšno delovanje pomeni zaviranje sinteze VLDL in hilomikronov. Slaba stran je spodbuda zastajanja lipidov v črevesu in zamaščenost jeter. Kljub temu je lomitapid registriran/odobren za zdravljenje homozigotne DH. V raziskavi klinične faze 3 se je ob kombiniranem zdravljenju z lomitapidom in statini po 28 tednih raven h-LDL znižala za dodatnih 50 %, po letu in pol zdravljenja pa je znižanje znašalo 38 % (80).

Tiromimetiki

Ščitnični hormoni znižujejo vrednost serumskega h-LDL in imajo tudi druge ugodne učinke na presnovo lipoproteinov. Če bi se lahko izognili neželenim učinkom, se tako zdijo obetajljiva možnost lipolitičnega zdravljenja tudi t. i. selektivna tiromimetična zdravila (81). Raven lipoproteinov, ki vsebujejo apoB, znižujejo prek povečevanja števila LDL-R in z zaviranjem transkripcijskega dejavnika za uravnavni, na sterole vezan element SREBP-1c (*angl.* sterol regulatory element-binding transcription factor 1c). Učinkovitost in varnost tiromimetika eprotiroma (v odmerkih 25 µg, 50 µg ali 100 µg dnevno) v primerjavi s placebom na zniževanje h-LDL so raziskovali pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki so že prejeli simvastatin ali atorvastatin, brez ezetimiba ali v kombinaciji z njim. V 12 tednov trajajočem zdravljenju z analogom ščitničnega hormona eprotiromom so pri bolnikih, ki so bili v osnovi zdravljeni s statinom, dokazali znatno dodatno znižanje ravni aterogenih lipoproteinov, npr. h-LDL (za 47 %) (82). Zdravljenje z eprotiromom ni povzročilo pomembnejših neželenih učinkov na srce in/ali kosti, pomembno pa se je zvišala aktivnost jetrnih transaminaz, zato so raziskave s tem zdravilom ustavili. V raziskavah, ki so sledile, so preizkušali novejša tiromimetika (npr. VK2809, MB07811 in za jetra specifičen agonist tiroidnih receptorjev beta MGL-3196) in pri bolnikih, ki statinov ne prenašajo, ugotavljali celo 28,5-odstotno znižanje h-LDL, 25- do 30-odstotno znižanje apoB in do 40-odstotno znižanje Lp(a) (83,84).

ZAKLJUČKI

Obsežni znanstveni dokazi potrjujejo koncept „čim nižji h-LDL, tem bolje za bolnika“ in so hkrati nadvse uporabna različica bolj učinkovitega spopadanja z zapleti ateroskleroze pri tistih bolnikih, pri katerih samo s statini ne moremo doseči priporočenih ciljnih vrednosti, ter pri bolnikih, ki statinov ne prenašajo ali so na njihovo delovanje odporni (36,85).

Kljub veliki razširjenosti uporabe statinov in različnih oblik kombiniranega zdravljenja vsaj 40–50 % bolnikov z visoko in zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo ne dosega s smernicami priporočenih ciljnih ravni h-LDL. Zato zlasti pri bolnikih s potrjeno, manifestno srčno-žilno boleznijo in pri osebah z družinsko hiperholesterolemijo poleg prizadevanj za boljše sodelovanje in vztrajanje bolnikov pri zdravljenju potrebujemo tudi dodatne/nove farmakoterapevtske izbire (85,86).

Obetavna terapevtska možnost, zlasti pri bolnikih, ki statinov ne prenašajo, je bempedoj-ska kislina (zaviralec ATP citratne liaze), ki je v Sloveniji še nimamo. Kot najpomembnejši

napreden mehanizem zdravljenja za bolj obsežno zniževanje cirkulirajočih ravni h-LDL, ki pa ga imamo na voljo, velja izpostaviti zaviranje PCSK9, pri čemer so zelo učinkoviti in varni tako humana monoklonska protitelesa (evolokumab in alirokumab) kot tudi inklisiran, zdravilo v obliki majhne interferenčne RNA. Zaviranje PCSK9 je pomembno terapevtsko orodje za z zniževanjem h-LDL pogojeno zmanjševanje srčno-žilne ogroženosti, bodisi v kombinaciji s statini in/ali ezetimibom bodisi kot samostojno zdravljenje (30,37,39).

Potencialna alternativa obstoječim zdravilom so tudi nekatere druge, v prispevku kratko prikazane inovativne sodobne strategije zaviranja PCSK9, npr. z majhnimi molekulami, protismernimi oligonukleotidi, CRISPR-Cas tehnologijo genskega preurejanja in cepivi. Pred njihovo morebitno uvedbo v klinično prakso pa bo potrebno opraviti in analizirati še veliko obsežnih, zlasti kliničnih raziskav o učinkovitosti in dolgotrajni varnosti njihovega dajanja (48,54,56).

LITERATURA

1. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. Dosegljivo 04.06.2021 na URL: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337.
3. Fras Z, Božič T. Sredozemska (mediteranska) prehrana. *Med Razgl* 2019;58:Suppl1:3–8.
4. Fras Z, Jug B, Cevc M, Medvešček M. Smernice za obravnavo dislipidemij - slovenski prevod in prilagoditev evropskih smernic. *Slov Kardiol* 2012; 9:4–52.
5. Ballantyne CM, ed. *Clinical lipidology. A companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014. p. 1–568.
6. Catapano AL, Graham IM, DeBacker G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
7. Fras Z. Sodobni izzivi farmakoterapije pri preprečevanju zapletov z aterosklerozo pogojenih bolezni srca in žilja. In: Fras Z, Košnik M, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine* 2019. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; Slovensko zdravniško društvo, 2019. p. 167–87.

8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al, Group ESCSD. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
10. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532–61.
11. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *JACC* 2017;70:1785–822.
12. Fras Z. Holesterol - kaj je res in kaj ni res? In: Fras Z, Poredoš P, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2018. p.62–9.
13. Brogan K, Ji S. Cracking the Cholesterol Myth: How Statins Harm The Body and Mind. Dosegljivo 24.10.2021 na URL: <http://www.greenmedinfo.com/blog/cracking-cholesterol-myth-how-statins-harm-body-and-mind>.
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
15. Fras Z, Mikhailidis DP. Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: the SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2467–76.
16. Fras Z, Mikhailidis DP. Have We Learnt all from IMPROVE-IT? Part II. Subanalyses of the Effects of Ezetimibe Added to Statin Therapy on Selected Clinical and Laboratory Outcomes, Cost-Effectiveness, Guidelines, and Clinical Implications. *Curr Vasc Pharmacol* 2021;19:469–86.
17. Fras Z, Mikhailidis DP. Have We Learnt all from IMPROVE-IT? Part I. Core Results and Subanalyses on the Effects of Ezetimibe Added to Statin Therapy Related to Age, Gender and Selected Chronic Diseases (Kidney Disease, Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). *Curr Vasc Pharmacol* 2021;19:451–68.
18. Khan SU, Michos ED. Bempedoic Acid and Ezetimibe—Better Together. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:590–2.
19. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid Added to Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients with Hypercholesterolemia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Atherosclerosis* 2018;277:195–203.
20. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 Inhibitors: A New Era of Lipid Lowering Therapy. *World J Cardiol* 2017;9:76.
21. Melendez QM, Krishnaji ST, Wooten CJ, Lopez D. Hypercholesterolemia: The role of PCSK9. *Arch Biochem Biophys* 2017;625-626:39–53.
22. Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 853–62.
23. Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, Marcinkiewicz J, Chamberland A, Hamelin J, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* 2008;48:646–54.
24. Sharotri V, Collier DM, Olson DR, Zhou R, Snyder PM. Regulation of epithelial sodium channel trafficking by proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9). *J Biol Chem* 2012;287:19266–74.
25. Lan H, Pang L, Smith MM, Levitan D, Ding W, Liu L, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) affects gene expression pathways beyond cholesterol metabolism in liver cells. *J Cell Physiol* 2010; 224:273–81.

26. Pardridge WM. Blood-brain barrier drug delivery of IgG fusion proteins with a transferrin receptor monoclonal antibody, *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:207–22.
27. Bingham B, Shen R, Kotnis S, Lo CF, Ozenberger BA, Ghosh N, et al. Proapoptotic effects of NARC 1 (1/4 PCSK9), the gene encoding a novel serine proteinase. *Cytom A* 2006;69:1123–31.
28. Liu M, Wu G, Baysarowich J, Kavana M, Addona GH, Bierilo KK, et al. PCSK9 is not involved in the degradation of LDL receptors and BACE1 in the adult mouse brain. *J Lipid Res* 2010;51:2611–8.
29. Wu Q, Tang ZH, Peng J, Liao L, Pan LH, Wu CY, et al. The dual behavior of PCSK9 in the regulation of apoptosis is crucial in Alzheimer's disease progression. *Biomed Rep* 2014;2:167–71.
30. Banerjee Y, Santos RD, Al-Rasadi K, Rizzo M. Targeting PCSK9 for therapeutic gains: Have we addressed all the concerns? *Atherosclerosis* 2016; 248: 62–75.
31. Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. PCSK9 Inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:345.
32. Preiss D, Mafham M. PCSK9 Inhibition: The Dawn of a New Age in Cholesterol Lowering? *Diabetologia* 2017; 60:381–9.
33. Saborowski M, Döller M, Manns MP, Leitolf H, Zender S. Lipid-Lowering Therapy with PCSK9-Inhibitors in the Management of Cardiovascular High-Risk Patients: Effectiveness, Therapy Adherence and Safety in a Real World Cohort. *Cardiol J* 2018;25:32–41.
34. Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. The PCSK9 revolution: Current status, controversies, and future directions. *Trends Cardiovasc Med* 2019;30:179–85.
35. Basiak M, Kosowski M, Cyrnek M, Bułdak Ł, Maligłowska M, Machnik G, Okopien B. Pleiotropic Effects of PCSK-9 Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2021;22:3144.
36. Gallego-Colon E, Daum, A, Yosefy, C. Statins and PCSK9 Inhibitors: A New Lipid-Lowering Therapy. *Eur J Pharmacol* 2020;878:173114.
37. Sabatine MS. PCSK9 Inhibitors: Clinical Evidence and Implementation. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:155–65.
38. Kosmas CE, Skavdis A, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Genao EP, Uceta RE, Guzman E. Safety and Tolerability of PCSK9 Inhibitors: Current Insights. *Clin Pharmacol Adv Appl* 2020;12:191.
39. German CA, Shapiro MD. Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs* 2020;34.
40. Fernández-Ruiz I. Twice-Yearly Inclisiran Injections Halve LDL-Cholesterol Levels. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:321.
41. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382: 1507-19.
42. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1-11.
43. Wright RS. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *JACC* 2021;77:1182–93.
44. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* 2018;14:433–42.
45. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. *Atherosclerosis* 2020;313:76–80.
46. Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol* 2021;17:769–77.
47. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430–40.

48. Nishikido T, Ray KK. Non-antibody Approaches to Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibition: siRNA, Antisense Oligonucleotides, Adnectins, Vaccination, and New Attempts at Small-Molecule Inhibitors Based on New Discoveries. *Front Cardiovasc Med* 2019;5:199.
49. Stein EA, Kasichayanula S, Turner T, Kranz T, Arumugam U, Biernat L, Lee J. LDL Cholesterol reduction with BMS-962476, an adnectin inhibitor of PCSK9: results of a single ascending dose study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63. Dosegljivo na URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(14\)61372-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(14)61372-3).
50. Zhang Y, Eigenbrot C, Zhou L, Shia S, Li W, Quan C, et al. Identification of a small peptide that inhibits PCSK9 protein binding to the low-density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 2014;289:942–55.
51. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Subramaniam A, Monia BP, Crooke ST, Crooke RM. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res* 2007;48:763–7
52. Lindholm MW, Elmen J, Fisker N, Hansen HF, Persson R, Moller MR, et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol Ther* 2012;20:376–81.
53. Sander JD, Joung JK. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat Biotechnol* 2014;32:347–55.
54. Walker HE, Rizzo M, Fras Z, Jug B, Banach M, Penson PE. CRISPR gene editing in the management of lipid disorders and atherosclerosis. *Metabolites* 2021;11:in press.
55. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng SL, Gosis BS, Regan SN, et al. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR- Cas9 genome editing. *Circ Res* 2014;115:488–92.
56. Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M, Smolenski J. Don't edit the human germ line. *Nature* 2015;519:410–1.
57. Ummano D. Dyslipidaemia: Anti-PCSK9 vaccines to halt atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 442–3.
58. Galabova G, Brunner S, Winsauer G, Juno C, Wanko B, Mairhofer A, et al. Peptide-based anti-PCSK9 && vaccines: an approach for long-term LDLc management. *PLoS One* 2014;9:e114469.
59. Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, van der Hoorn JWA, Pieterman EJ, Jukema JW, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur Heart J* 2017; 38: 2499–507.
60. Chackerian B, Remaley A. Vaccine strategies for lowering LDL by immunization against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 345–50.
61. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57:1339–59.
62. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–53.
63. Fras Z. Increased cardiovascular risk associated with hyperlipoproteinemia (a) and the challenges of current and future therapeutic possibilities. *Anatol J Cardiol* 2020;23:60–9.
64. Spence JD, Koschinsky ML. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1550–1.
65. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, White HD, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2902–8.
66. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, Bittner VA, Braun LT, Brown AS, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J Clin Lipidol* 2011;5:338–67.

67. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015;386:1472–83.
68. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239–53.
69. Moriarty PM, Hemphill L. Lipoprotein apher- esis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45: 39–54.
70. Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, Breitenberger P, et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2019–27.
71. Crooke ST, Geary RS. Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:269–76.
72. Merki E, Graham M, Taleb A, Leibundgut G, Yang X, Miller ER, et al. Antisense oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) in transgenic mice. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1611–21.
73. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res* 2016;57:340–51.
74. Akcea and Ionis Report Positive Data from Phase 2 Study of AKCEA-APO(a)-LRx. 2018. Cambridge, MA; Dosegljivo 24.09.2018 na URL: [http:// ir.ionispharma.com/node/24076/pdf](http://ir.ionispharma.com/node/24076/pdf).
75. Vogt A. Lipoprotein(a)—antisense therapy. *Clin Res Cardiol Suppl* 2019;14:Suppl:51–6.
76. Bajaj A, Rader DJ. Antisense oligonucleotides for atherosclerotic disease. *Nat Med* 2020;26:471–2.
77. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–55.
78. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012;33:1451–8.
79. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998–1006.
80. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al, Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40–6.
81. Jakobsson T, Vedin LL, Parini P. Potential role of thyroid receptor β agonists in the treatment of hyperlipidemia. *Drugs* 2017;77:1613–21.
82. Sjouke B, Langslet G, Ceska R, Nicholls SJ, Nissen SE, Öhlander M, et al. Eprotirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:455–63.
83. Lian B, Hanley R, Schoenfeld S. A phase 1 randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of the liver-selective Tr-Beta agonist VK2809 (MB07811) in hypercholesterolemic subjects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1932.
84. Madrigal. Madrigal's MGL-3196 Achieves Liver Biopsy Endpoints in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) at 36 Weeks in Phase 2 Clinical Trial. Dosegljivo 10.03.2019 na URL: <http://ir.madrigalpharma.com/news-releases/news-release- details/madrigals-mgl-3196-achieves-liver-biopsy-endpoints-patients-non>.
85. Fras Z, Jug B, Penson PE, Rizzo M. Challenges and Opportunities on Lipid Metabolism Disorders Diagnosis and Therapy: Novel Insights and Future Perspective. *Metabolites* 2021;11:611.
86. Fras Z. Current Choice for LDL-C Lowering in High-Risk CVD Patients Intolerant to Statins. *Curr Vasc Pharmacol* 2021;19:398–402.

SODOBNE TEHNOLOGIJE PRI ZDRAVLJENJU SLADKORNE BOLEZNI

MODERN TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

ALEŠ SKVARČA

IZVLEČEK

Uporaba sodobnih tehnologij pri zdravljenju sladkorne bolezni je vse bolj razširjena. Nove tehnološke rešitve omogočajo boljšo urejenost glikemije in boljšo kakovost življenja oseb s sladkorno boleznijo ne glede na tip bolezni. Inzulinske črpalke dandanes že rutinsko uporabljamo pri zdravljenju oseb s sladkorno boleznijo tipa 1. Slednjim so prav tako vse bolj dostopni tudi senzorski sistemi za neprekinjeno merjenje glukoze, ne glede na to, ali pri zdravljenju uporabljajo inzulinsko črpalko ali mehanske injektorje. Povezava inzulinske črpalke in senzorskega sistema za neprekinjeno merjenje glukoze bolnikom dodatno olajša vzdrževanje glikemije znotraj ciljnega območja in zmanjša tveganje hipoglikemije. Najnovejši sistemi hibridne zaprte zanke omogočajo skoraj povsem samodejno dovajanje inzulina. Razvijajo tudi algoritme samodejnih svetovalcev, ki tako zdravstvenemu timu kot tudi samim bolnikom lajšajo vodenje sladkorne bolezni. Razumevanje načela dobre urejenosti glikemije se v zadnjih letih torej pomembno spreminja. Od osredotočenosti predvsem na raven glikiranega hemoglobina HbA1c se pristopi vse bolj usmerjajo na parametre, ki ga lahko merimo s senzorskim sistemom, tj. čas glikemije v ciljnem območju. Druge telekomunikacijske možnosti so učenje na daljavo, analiza podatkov in svetovanje preko spleta ter uporaba klinično preverjenih mobilnih aplikacij za dvosmerno komunikacijo in drugih oblik pomoči bolnikom pri zdravljenju sladkorne bolezni in preprečevanju zapletov.

Ključne besede: sladkorna bolezen, glukoza, sodobna tehnologija, inzulinska črpalka, senzorski sistem, zaprta zanka, čas v ciljnem območju, algoritem, telemedicina.

ABSTRACT

The use of modern technologies in the treatment of diabetes mellitus is becoming widely spread. Recent technological solutions enable better glycaemic control and improve the quality of life of people with diabetes, regardless of the type of the disease. Insulin pumps are routinely used in the treatment of type 1 diabetes. Patients also have better access to continuous glucose monitoring sensor systems, regardless of whether they use insulin pump or pens. Sensor-augmented insulin pumps further facilitate patients to maintain glycaemia within the target range and reduce the incidence of hypoglycaemia. Advanced hybrid closed-loop systems enable almost automatic insulin delivery. Automated decision support systems are also being developed to help healthcare professionals as well as patients themselves. As

a result, the understanding of a good glycaemic control principle has changed in the recent years. From dealing predominantly with glycated haemoglobin HbA1c the focus has moved to a parameter that can be measured with a sensor system, ie. glucose time in range. Other telemedicine solutions include distance learning, data analysis, online counseling, and use of clinically validated mobile applications to help to treat diabetes and prevent complications.

Keywords: diabetes mellitus, glucose, modern technology, insulin pump, continuous glucose monitoring, closed-loop, time in range, algorithm, telemedicine.

UVOD

Uporaba sodobnih tehnologij pri zdravljenju sladkorne bolezni je vse bolj razširjena. Nove tehnološke rešitve omogočajo boljšo urejenost glikemije in boljšo kakovost življenja oseb s sladkorno boleznijo, ne glede na tip bolezni.

INZULINSKE ČRPALKE

Inzulinske črpalke dandanes že rutinsko uporabljamo pri zdravljenju oseb s sladkorno boleznijo tipa 1. Črpalke omogoča boljšo urejenost glikemije in lahko tudi zmanjša pojavnost hipoglikemij v primerjavi z zdravljenjem z mehanskimi injektorji (t. i. peresniki). Za doseganje teh ciljev morajo biti bolniki ustrezno poučeni o samovođenju bolezni in upravljanju s črpalko (1,2). Še boljše rezultate dosegamo s črpalkami, ki so povezane s senzorskim sistemom. Ti sistemi že omogočajo delno samodejno dovajanje inzulina (2,3). Spodbudni so tudi podatki o učinkovitosti inzulinske črpalke pri zdravljenju oseb s slabše urejeno sladkorno boleznijo tipa 2. Pri tej številčnejši populaciji so pogosto dovolj že tehnično preproste črpalke, ki so cenovno bolj dostopne in enostavne za uporabo (4).

SENZORSKI SISTEMI ZA NEPREKINJENO MERJENJE GLUKOZE

Uporaba senzorskih sistemov za neprekinjeno merjenje glukoze (NMG) je vse bolj razširjena tudi pri zdravljenju oseb s sladkorno boleznijo tipa 1. NMG lahko pomembno podaljšajo čas v ciljnem območju glikemije (*angl.* time in range) in zmanjšajo tveganje hipoglikemije (5,6). V 26-tedenski randomizirani raziskavi, v katero so vključili 322 oseb s sladkorno boleznijo tipa 1, so ugotovili pomembno večje znižanje ravni glikiranega hemoglobina A1c (HbA1c) ob redni uporabi senzorskega sistema v primerjavi z merjenjem glukoze v kapilarni krvi (7). V nekatere drugih randomiziranih raziskavah so prav tako potrdili dodaten ugodni učinek NMG, vključno z manjšim tveganjem hipoglikemije, tudi pri osebah s predhodno dobro urejeno glikemijo (8–10).

Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1, ki si inzulin vbrizgavajo z mehanskimi injektorji, z uporabo NMG prav tako pomembno znižamo raven HbA1c in skrajšamo čas v območju hipoglikemije (10–12). Pomen NMG je toliko večji pri bolnikih s sindromom nezaznavanja hipoglikemij (13). Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 lahko s senzorjem povezano inzulinsko črpalko s samodejnim začasnim ustavljanjem dovajanja inzulina pred nizko ravni glukoze pomembno zmanjšamo pojavnost nočnih hipoglikemij brez zvišanja ravni HbA1c (14). Uporaba NMG se je izkazala kot ugodna tudi pri bolnikih po dopolnjenem 60. letu starosti (15).

Za delovanje nekaterih sistemov NMG so še vedno potrebne meritve glukoze v krvi za kalibriranje senzorja in ob terapevtskih odločitvah, na primer pred dovajanjem bolusa za obrok hrane ali korekcijo hiperglikemije. Izkazalo se je sicer, da pri osebah z dobro nadzorovano sladkorno boleznijo in z majhnim tveganjem hipoglikemije dodatno redno merjenje glukoze v krvi ni nujno (16). Pri novejših sistemih NMG kalibriranje senzorja ni več potrebno, kar je poleg enostavnosti za uporabnika tudi stroškovno ugodno (17).

Vse bolj priljubljeni in razširjeni so t. i. flash sistemi (FGM) za intermitentno skeniranje, ki prav tako ne zahtevajo kalibriranja z merjenjem glukoze v krvi. V veliki randomizirani raziskavi so pokazali, da so osebe z dobro urejeno sladkorno boleznijo tipa 1 s pomočjo FGM preživele manj časa v območju hipoglikemije kot tiste, ki so izvajale merjenje glukoze v krvi, in to brez poslabšanja celostne urejenosti glikemije (18). Z nedavno analizo podatkov, pridobljenih v vsakodnevni klinični praksi na velikem številu bolnikov, so potrdili, da z uporabo FGM izboljšamo urejenost glikemije in zavedanje hipoglikemije ter zmanjšamo potrebo po bolnišničnem zdravljenju (19). Tehnologijo FGM v praksi uporablja tudi vse več oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se zdravijo z inzulinom.

Vse širša uporaba sistemov NMG hkrati pomembno spreminja razumevanje načela dobre urejenosti glikemije. Pristop k zdravljenju sladkorne bolezni se tako od osredotočenosti predvsem na raven HbA1c vse bolj usmerja na parameter, ki ga lahko merimo s senzorskim sistemom, tj. čas v ciljnem območju. Tej novi paradigmi so namenjena tudi priporočila mednarodne strokovne skupine (20).

ZAPIRANJE ZANKE

V zadnjih letih imamo na voljo vse bolj izpopolnjene komercialne hibridne sisteme inzulinske črpalke in senzorskega sistema, ki jih usmerja algoritem. Učinkovitost in varnost teh sistemov so potrdili v multicentričnih raziskavah. Že prvi hibridni sistem, ki je bil naravnano izrazito varnostno, je uspel pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 1 raven HbA1c znižati s $7,3 \% \pm 0,9 \%$ na $6,8 \% \pm 0,6 \%$ ($p < 0,001$). Čas v ciljnem območju ($3,9\text{--}10 \text{ mmol/L}$) se je z $68,8 \% \pm 11,9 \%$ podaljšal na $73,8 \% \pm 8,4 \%$ ($p < 0,001$). Nihče od bolnikov ni doživel epizode hude hipoglikemije ali diabetične ketoacidoze (21). Na tržišče prihajajo nove generacije hibridne zaprte zanke, ki omogočajo vedno boljšo urejenost glikemičnih parametrov (22,23). Številne raziskovalne skupine po svetu nadaljujejo z raziskavami in testiranjem sistemov zaprte zanke. Končni cilj je popolnoma samodejni sistem, v klinični praksi pa ni nič manj pomembna tudi izbira optimalnega sistema za posameznega bolnika (24).

SAMODEJNI SVETOVALCI

Razvoj sistemov za svetovanje je vse hitrejši. Algoritem po analizi podatkov o spreminjanju ravni glukoze in dovedenih odmerkih inzulina predlaga prilagoditve nastavitve črpalke in senzorskega sistema za optimizacijo ureditve glikemije. Takšni samodejni svetovalci so lahko v pomoč zdravstvenemu timu pri rednih pregledih bolnikov in tudi samim bolnikom v obdobjih med pregledi. Nasveti samodejnega svetovalca se v povprečju ne razlikujejo pomembno od nasvetov strokovnjakov (25,26).

TELEMEDICINA

Telekomunikacijske možnosti obsegajo učenje na daljavo, analizo podatkov in svetovanje preko spleta, uporabo klinično preverjenih mobilnih aplikacij za dvosmerno komunikacijo ter

drugih oblik pomoči bolnikom pri zdravljenju sladkorne bolezni in preprečevanju akutnih in kroničnih zapletov. Informacijske platforme omogočajo izvajanje programov za zmanjševanja telesne mase, zmanjševanje tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in srčno-žilnih bolezni itd. Te rešitve so pogosto tudi stroškovno bolj ugodne (27).

Ob hitrem porastu zlasti mobilnih aplikacij pa se moramo zavedati, da vse niso podprte z dokazi o učinkovitosti in varnosti. Prav tako uporabniki pogosto niso ustrezno poučeni o njihovi pravilni uporabi. Potrebno bo dodatno ukrepanje regulatornih teles, zlasti na področju digitalnih tehnologij, ki se povezujejo z medicinskimi napravami oziroma obdelujejo podatke, ki jih te naprave ustvarjajo (28).

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44:Suppl 1:S85–S99.
2. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–47.
3. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsker JE, Cengiz E, Wadwa RP, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care* 2018;41:2155–61.
4. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: individual patient data meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:715–22.
5. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia (IN CONTROL): a randomized, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:893–902.
6. Battelino T, Bode BW. Continuous Glucose Monitoring in 2017. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(S1):S13–S29.
7. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464–76.
8. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800.
9. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, Buckingham B, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378–83.
10. Oliver N, Gimenez M, Calhoun P, Cohen N, Moscardo V, Hermanns N, et al. Continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes on multiple-dose injection therapy: the relationship between glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes Care* 2020;43:53–8.
11. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. The DIAMOND Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:371–8.
12. Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. *Diabetes Ther* 2017;8:947–51.

13. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4160–2.
14. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–32.
15. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, , Graham C. DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1138–46.
16. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I, et al. The REPLACE-BG Study Group. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in well-controlled adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:538–45.
17. Roze S, Isitt J, Smith-Palmer J, Javanbakht M, Lynch P. Long-term Cost-Effectiveness of Dexcom G6 Real-time Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients With Type 1 Diabetes in the UK. *Diabetes Care* 2020;43:2411–7.
18. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254–63.
19. Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, Barnes D, Narendran P, Saunders S, et al. Effect of flash glucose monitoring on glycemic control, hypoglycemia, diabetes-related distress, and resource utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide audit. *Diabetes Care* 2020;43:2153–60.
20. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603.
21. Bergenstal RM, Garg S, Weinzier SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016;316:1407–8.
22. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707–17.
23. Da Silva J, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grosman B, et al. Real-world Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4'120 Users. *Diabetes Technol Ther*. doi: 10.1089/dia.2021.0203
24. Leelaranthna L, Choudhary P, Wilmot EG, Lumb A, Street T, Kar P, et al. Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab* 2021;23:655–60.
25. Nimri R, Dassau E, Segall T, Muller I, Bratina N, Kordonouri O, et al. Adjusting insulin doses in patients with type 1 diabetes who use insulin pump and continuous glucose monitoring: Variations among countries and physicians. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2458–66.
26. Tyler NS, Mosquera-Lopez CM, Wilson LM, Dodier RH, Branigan DL, Gabo VB, et al. An artificial intelligence decision support system for the management of type 1 diabetes. *Nat Metab* 2020;2:612–9.
27. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1015–27.
28. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) diabetes technology working group. *Diabetes Care* 2020;43:250–60.

NOVA PARADIGMA V ZDRAVLJENJU OSTEOPOROZE: NAJPREJ OSTEOANABOLIK

NEW PARADIGM IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: OSTEOANABOLIC FIRST

TOMAŽ KOCJAN

IZVLEČEK

Osteoporozo običajno zdravimo z zaviralci razgradnje kosti, kot so bisfosfonati in denosumab. Uporaba osteoanabolikov, ki pospešujejo gradnjo kosti, je zaradi njihove cene omejena na bolnike s hudo osteoporozo ob neuspešnosti zdravljenja, slabem prenašanju zdravila ali kontraindikacijah za druga zdravila. Najbolje bi bilo sicer osteoanabolik predpisati kot prvo zdravilo, saj so ugodni učinki pri bolnikih, ki so predhodno prejeli antiresorptive, do neke mere oslavljeni. Teriparatid, aktivni del molekule humanega rekombinantnega paratiroidnega hormona [PTH (1-34)], je edino osteoanabolno zdravilo v Sloveniji. Dajemo ga enkrat dnevno v obliki 20- μ g podkožne injekcije v stegno ali trebuh. V nedavnih raziskavah so pokazali, da teriparatid vsaj pred zlomi vretenc ščiti bolje kot bisfosfonati. Osteoporozni zlomi vretenc najbolj ogrožajo posameznike, ki so tak zlom nedavno že utrpeli, zato lahko po novem vsem bolnikom s primarno ali glukokortikoidno osteoporozo po zlomu vretenca predpišemo teriparatid tudi kot prvo zdravilo, a šele po obravnavi na ustreznem strokovnem kolegiju UKC Ljubljana ali UKC Maribor. Če gre za zlom kolka ali proksimalne nadlahtnice, je dodaten pogoj, da se je zlom zgodil po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z drugimi zdravili za osteoporozo. Zdravljenje s teriparatidom je načelno omejeno na dve leti, nato pa moramo za ohranitev prirasta mineralne kostne gostote zdravljenje nadaljevati z enim od antiresorpcijskih zdravil.

Ključne besede: osteoporozo, sekundarna preventiva, teriparatid, zdravljenje.

ABSTRACT

Osteoporosis is usually treated with antiresorptive agents, such as bisphosphonates and denosumab. Osteoanabolics, which promote new bone formation, are more expensive, so their use is restricted to patients with severe osteoporosis, mostly after a treatment failure, intolerance, or contraindications to other medications. Paradoxically, osteoanabolics should be rather given first, because their benefits are attenuated to some extent in individuals with prior antiresorptive treatment. Teriparatide, an active part of a human recombinant parathyroid hormone molecule [PTH (1-34)], is the only osteoanabolic agent in Slovenia. It is administered as a 20- μ g daily subcutaneous injection into thigh or abdomen. According to

recent studies teriparatide offers better protection at least against vertebral fractures than bisphosphonates. A recent vertebral fracture confers the highest risk for further fractures. Therefore, it is now possible to prescribe teriparatide as the initial treatment to all patients with primary and glucocorticoid osteoporosis who sustained a vertebral fracture, however, only after consideration at the relevant medical council of the UMC Ljubljana or Maribor. In the case of a hip or proximal humerus fracture, an additional condition is that the fracture should have occurred after at least one year of appropriate treatment with other osteoporosis medications. Treatment with teriparatide is restricted to 2 years. Antiresorptive agents should be administered afterwards to consolidate bone mineral density gains.

Keywords: osteoporosis, secondary prevention, teriparatide, treatment.

UVOD

Osteoporoza je sistemska skeletna bolezen, za katero je značilna povečana lomljivost kosti, ki prizadene predvsem ženske v menopavzi in predstavlja velik javnozdravstveni problem (1). Pri odločitvi za zdravljenje je ključna ocena tveganja za zlom pri posamezniku (2), ki smo jo leta 2013 uveljavili tudi pri nas (3). Po zadnjih podatkih Slovenija sodi med zgolj pet evropskih držav, v katerih se je pojavnost (incidenca) osteoporoznih zlomov v ogroženi populaciji med letoma 2010 in 2019 zmanjšala. Kljub ugodnemu trendu se je v letu 2019 v Sloveniji zgodilo približno 17.000 osteoporoznih zlomov, kar je povzročilo slabih 96 milijonov evrov z zlomi povezanih stroškov. Ocenjujejo, da v Sloveniji približno 55 % bolnic in bolnikov s hudo osteoporozo, ki so že utrpeli zlom vretenca ali kolka, ni ustrezno zdravljenih (4), čeprav imajo visoko tveganje za nove zlome (5). Močni zaviralci razgradnje kosti (antiresorptivi), kot so bisfosfonati in denosumab v kombinaciji z vitaminom D in kalcijem, so sicer učinkoviti pri vseh vrstah osteoporoznih zlomov (6), a antiresorptivno zdravljenje ne more obnoviti kosti, ki je bila izgubljena zaradi povečane kostne prenove po menopavzi. Osteoanabolna zdravila so privlačna alternativa, saj neposredno spodbujajo tvorbo kosti in izboljšujejo njeno mikroarhitekturo (7). V klinični praksi je bila uporaba osteoanabolikov zaradi cene večinoma omejena na bolnike s hudo osteoporozo ob neuspešnosti zdravljenja, slabem prenašanju zdravljenja ali kontraindikacijah za druga zdravila (3,8). Najbolje bi bilo sicer, da bi osteoanabolik predpisali kot prvo zdravilo, saj so njegovi učinki pri bolnikih, ki so predhodno prejeli antiresorptive, vsaj do neke mere oslabiljeni (9). Ta vidik že upoštevajo v aktualnih mednarodnih smernicah za obravnavo in zdravljenje osteoporoze (6,10,11). K spremembi so bistveno prispevala nova spoznanja o tveganju za zlom (5), ugodni rezultati kliničnih raziskav (12,13) in razvoj novih (14) ali vsaj biološko podobnih ter cenovno ugodnejših osteoanabolnih zdravil (15). V nadaljevanju bomo natančneje prikazali razloge za spremembo paradigme v zdravljenju osteoporoze, pri čemer se bomo osredotočili predvsem na lokalne razmere in klinično prakso.

BOLNIKI Z ZELO VISOKIM TVEGANJEM ZA ZLOM

V nedavni veliki epidemiološki raziskavi na skoraj 19.000 islandskih starostnikih so ugotovili, da je tveganje novih glavnih osteoporoznih zlomov pri posameznikih, ki so tak zlom že utrpeli, največje v prvih dveh letih po zlomu. V tem obdobju je bilo tveganje za kar dva- do trikrat višje kot pri njihovih vrstnikih, ki še niso utrpeli zloma, kasneje pa se je skozi 10-letno opazovanje postopno zmanjševalo, a še vedno ostalo zvišano glede na primerljivo populacijo brez zloma (5). Razlogi za zelo visoko tveganje novega zloma v zgodnjem obdobju po prvem

zlomu, kar imenujemo tudi neizbežno ali grozeče tveganje, so verjetno večplastni. Delno so povezani z značilnostmi samega zloma (npr. večje tveganje po večjem kot po manjšem zlomu, zlasti po zlomu, ki zahteva bolnišnično zdravljenje, po zlomu vretenca, multiplih zlomih itd.), delno pa z značilnostmi bolnika (npr. spremljajoče bolezni, večje tveganje padcev med rehabilitacijo, krhkost, nevrološke okvare itd.) (16). Na podlagi že omenjene islandske raziskave so ocenili, da običajen izračun tveganja za zlome s pomočjo orodja FRAX pri bolnikih, ki so nedavno utrpeli enega od glavnih osteoporoznih zlomov, znatno podceni tveganje za nove glavne zlome. Napaka je zlasti pomembna pri mlajših od 65 let, ki so nedavno utrpeli zlom vretenca, saj naj bi imeli v resnici kar nekajkrat višje tveganje od tveganja, izračunanega z orodjem FRAX (17). V skladu z zadnjimi ugotovitvami tudi aktualne mednarodne smernice za osteoporozo po novem omenjajo posebno kategorijo posameznikov z zelo visokim tveganjem za zlom (10,11,18). Opredelitev te kategorije se med smernicami razlikuje. Združenje za endokrinologijo (*angl.* The Endocrine Society) in Evropsko združenje endokrinologov kot zelo visoko ogrožene opredeljujeta vse bolnice, ki so utrpeli enega ali več zlomov vretenc, zlasti, če so se ti ali drugi zlomi zgodili med zdravljenjem osteoporoze (11). V ameriških smernicah poudarjajo tudi pomen nedavnega zloma, zlomov med jemanjem za kosti škodljivih zdravil, zelo nizkih T-vrednosti na podlagi meritve mineralne kostne gostote (MKG) (npr. < -3 SD), pogostih padcev ali visokega tveganja zanje ter zelo visokega tveganja glede na orodje FRAX (npr. > 30 % za glavne osteoporozne zlome in/ali $> 4,5$ % za zlom kolka (10). Ekspertna skupina Mednarodne fundacije za osteoporozo predlaga opredelitev zelo visokega tveganja izključno z orodjem FRAX (18). Čeprav torej predlagani načini za odkrivanje posameznikov z zelo visokim tveganjem za zlom niso enotni, pa so vsa združenja skoraj soglasna glede njihovega zdravljenja. V prvi vrsti namreč svetujejo predpis osteoanabolika (11,18), le v ameriških smernicah menijo, da je povsem enakovredno zdravljenje z denosumabom ali z zoledronsko kislino (10).

OSTEOANABOLNO ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE V SLOVENIJI

Edino osteoanabolno zdravilo pri nas je za zdaj teriparatid, to je aktivni del molekule humanega rekombinantnega paratiroidnega hormona [PTH (1–34)]. Dajemo ga enkrat dnevno v obliki 20- μ g podkožne injekcije v stegno ali trebuh (7). Po zdravljenju s teriparatidom so histomorfometrično in z visoko občutljivim μ CT ugotovili pomembno zvečanje volumna trabekularne kosti na račun odebelitve trabekul in izboljšanje njihove medsebojne povezljivosti, dokazali pa so tudi odebelitev kortikalne kosti. Teriparatid torej ugodno vpliva na mikroarhitekturo in geometrijo trabekularne in tudi kortikalne kosti (19). Pomembno je, da so pred kratkim v raziskavi, ki je vključevala 250 bolnikov z visokim tveganjem za osteoporozne zlome, potrdili enakovredno učinkovitost in varnost biološko podobnega teriparatida (15), saj je ta učinkovina precej cenejša od originalnega zdravila.

Klinične značilnosti teriparatida

Protizlomne učinke teriparatida so dokazali v raziskavi Fracture Prevention Trial, ki je vključevala 1637 pomenopavznih žensk s hudo osteoporozo in z vsaj enim zlomom vretenca. Po randomizaciji so preiskovanke prejemale teriparatid v odmerku 20 μ g dnevno oziroma 40 μ g dnevno ali placebo. Po 21 mesecih zdravljenja je teriparatid v odmerku 20 μ g dnevno v primerjavi s placebom zmanjšal relativno tveganje novega zloma vretenca za 65 %, medtem ko je bilo relativno tveganje za nov nevretenčni zlom manjše za 53 %. Ugotovili so tudi zvišanje MKG na ledveni hrbtenici za 9 % in zvišanje MKG na kolku za 3 % (20). Teriparatid je

zelo učinkovito zdravilo za glukokortikoidno osteoporozo, pri kateri je v ospredju zavrta gradnja kosti zaradi škodljivega učinka kroničnega zdravljenja z glukokortikoidi (21). V klinični raziskavi, ki je vključevala 428 preiskovancev z glukokortikoidno osteoporozo, je teriparatid bolj zvišal MKG kot alendronat. Pojavnost (incidenca) novih zlomov vretenc je bila prav tako značilno nižja v skupini, ki je prejela teriparatid (12). Nedavno so dokazali, da ima teriparatid močnejši protizlomni učinek kot bisfosfonati tudi pri primarni osteoporozi. V prelomni raziskavi VERO so neposredno primerjali teriparatid z risedronatom. V dvoletno randomizirano dvojno slepo raziskavo so vključili 1366 bolnic s hudo pomenopavzno osteoporozo z vsaj enim zlomom vretenca. Skupina, ki je prejela teriparatid, je imela za približno polovico nižjo pojavnost novih zlomov vretenc in vseh kliničnih zlomov, kot skupina, ki je prejela risedronat. Razlika med skupinama glede pojavnosti nevretenčnih zlomov ni bila statistično značilna (13). Teriparatid dokazano izboljša kakovost življenja pri bolnikih z osteoporozo (22) ter učinkovito zmanjša tudi intenzivnost in pogostost bolečin v križu (23).

Po ukinitvi teriparatida moramo zdravljenje nadaljevati z enim od antiresorpcijskih zdravil. Glede na naše izkušnje bisfosfonati zgolj ohranijo predhodni prirast MKG, denosumab pa MKG dodatno izboljša, zlasti na ledveni hrbtenici (24).

Neželeni učinki teriparatida in kontraindikacije

Teriparatid bolniki večinoma dobro prenašajo. Najpogostejša neželena učinka sta hiperkalcemija in hiperkalciurija, vendar sta le redko klinično pomembna, razen pri bolnikih z akutno ali nedavno epizodo ledvičnih kamnov. V kliničnih preizkušanjih so poročali še o slabosti, krčih v nogah, glavobolu in omotici. Beležili so tudi povečanje vrednosti urata v serumu, a brez kliničnih posledic. V redkih primerih so opazili posamezne epizode prehodne ortostat-ske hipotenzije (25). V predklinični raziskavi so pri podganah, ki so jih dolgotrajno izpostavljali zelo visokim odmerkom teriparatida, ugotovili povečano pojavnost osteosarkoma, zato so hkrati potekajočo temeljno klinično raziskavo Fracture Prevention Trial predčasno zaključili, zdravljenje s teriparatidom pa omejili na največ 24 mesecev v življenju (20,26). Po več kot 15 letih spremljanja se je nedavno izkazalo, da je bila skrb odveč, saj je bila pojavnost osteosarkoma pri ljudeh, ki so prejeli teriparatid, celo nekoliko nižja kot v splošni populaciji (27). Kljub temu časovna omejitev vsaj v Evropi zaenkrat ostaja, zdravila pa ne smemo uporabljati pred zaključkom rasti. Kontraindicirano je tudi pri vseh drugih presnovnih boleznih kosti razen pri primarni in glukokortikoidni osteoporozi, npr. pri hiperparatiroidizmu ali Pagetovi bolezni, nepojasnjene zvišanju alkalne fosfataze, predhodnem obsevanju skeleta ali zasevkih v kosteh (6).

Uporaba teriparatida pri nas

V Sloveniji smo teriparatid do nedavnega predpisali le izjemoma kot zdravilo druge ali celo tretje izbire po neuspešnem zdravljenju s preostalimi zdravili za osteoporozo (3). V prvi dekadi po prihodu teriparatida na listo (med letoma 2006 in 2015) smo z njim zdravili v glavnem bolnice s pomenopavzno ali glukokortikoidno osteoporozo, ki so bile v povprečju stare 71 let in so utrpeli že vsaj en osteoporozni zlom, večinoma (84,6 %) pa dva zloma ali več. Več kot 90 % jih je utrpelo že vsaj en zlom vretenca. Vse bolnice so predhodno prejemale različne antiresorptive, najpogostejše bisfosfonate (73,4 %), in sicer v povprečju kar 8,6 leta (28). V raziskavi EUROFORs so pri bolnicah, ki so predhodno prejemale bisfosfonate, ugotovili počasnejši prirast MKG po uvedbi teriparatida kot pri ostalih (9). V naši kohorti smo v povprečju opazili tudi nižji prirast MKG (28) kot običajno (20). Domnevamo, da je k temu prispevala močno izražena in dolgotrajna osteoporozo (29). Nekaj naših bolnic je kljub osteoanabolnemu zdravljenju

utrpelo dodatne osteoporozne zlome (28). To je bilo do neke mere pričakovano, saj so bile visoko ogrožene za zlome (5), nobeno zdravilo za osteoporozo pa ne more preprečiti vseh zlomov (6), zlasti, če zaporedje zdravljenja biološko ni optimalno (30).

Sprememba predpisovanja teriparatida

Izsledki nedavnih raziskav kažejo, da teriparatid vsaj pred zlomi vretenc ščiti bolje kot bisfosfonati (12,13). Osteoporozni zlomi vretenc najbolj ogrožajo posameznike, ki so tak zlom nedavno že utrpeli (5), zato lahko po novem vsem bolnikom s primarno ali glukokortikoidno osteoporozo po zlomu vretenca tudi v Sloveniji predpišemo teriparatid kot prvo zdravilo. Ker kljub cenovno bolj dostopnim, biološko podobnim paralelam teriparatida cena zdravljenja ostaja relativno visoka, je pred uvedbo zaenkrat še vedno potrebna individualna obravnava na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove UKC Ljubljana ali Oddelka za endokrinologijo in diabetologijo UKC Maribor. Če gre za zlom kolka ali proksimalne nadlahtnice, ostaja v veljavi dodaten pogoj, da se je zlom zgodil po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z drugimi zdravili za osteoporozo (3).

NOVEJŠI OSTEOANABOLIKI

Abaloparatid, analog paratiroidnemu hormonu sorodnega peptida, je teriparatidu sorodno zdravilo, ki ga prav tako dajemo v obliki dnevni podkožnih injekcij. Zdi se, da nekoliko bolje ščiti pred nevretenčnimi zlomi kot teriparatid (31). Zdravilo je že nekaj let v klinični rabi v ZDA in drugod, medtem ko v Evropi ni bilo odobreno, zato je malo verjetno, da ga bomo kadarkoli uporabljali pri nas.

Romosozumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti sklerostinu. Sklerostin je glikoprotein, ki ga izločajo osteociti. Deluje kot zaviralec signalne poti Wnt/ β -katenin in s tem tudi gradnje kosti. Zdravilo, dajemo v obliki dveh podkožnih injekcij enkrat mesečno. Ima dvojni mehanizem delovanja: intenzivno spodbuja gradnjo kosti in hkrati deluje antiresorptivno (14). Bolj učinkovito kot teriparatid poveča MKG in izboljša kakovost kortikalne kosti (32). Dokazali so tudi za kar 73 % manjše tveganje za zlome vretenc v primerjavi s placebom (33). Bolnice s hudo osteoporozo, ki so pričele zdravljenje z romosozumabom, po letu dni pa nadaljevale z alendronatom, so imele tudi v naslednjem letu manj zlomov vretenc in nevretenčnih zlomov, vključno z zlomi kolka, kot bolnice, ki so vseskozi prejemale alendronat (34). Zdravilo je z določenimi omejitvami že na voljo v razvitih evropskih državah.

LITERATURA

1. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011;6:59–155.
2. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734–43.
3. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Sever MJ, Čokolič M, Zavrtnik A. Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. *Zdr Vestn* 2013; 82:207–217.
4. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2021;16:82.
5. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017;28:775–80.
6. 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.
7. Meier C, Lamy O, Krieg M-A, Mellinshoff H-U, Felder M, Ferrari S, et al. The role of teriparatide in sequential and combination therapy of osteoporosis. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13952.
8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23–57.
9. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ;93:852–60.
10. 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.
11. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1595–622.
12. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2028–39.
13. 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.
14. Canalis E. Management of endocrine disease: Novel anabolic treatments for osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2018;178:R33–44.
15. Hagino H, Narita R, Yokoyama Y, Watanabe M, Tomomitsu M. A multicenter, randomized, rater-blinded, parallel-group, phase 3 study to compare the efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar RGB-10 and reference once-daily teriparatide in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2019;30:2027–37.

16. Geusens P, Bours SPG, Wyers CE, van den Bergh JP. Fracture liaison programs. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33:278–89.
17. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301–8.
18. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31:1–12.
19. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932–41.
20. 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.
21. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015;173:R131–151.
22. Napoli N, Langdahl BL, Ljunggren Ö, Lespessailles E, Kapetanios G, Kocjan T, et al. Effects of teriparatide in patients with osteoporosis in clinical practice: 42-month results during and after discontinuation of treatment from the European Extended Forsteo® Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int* 2018;103:359–71.
23. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, Jakob F, Karras D, Barrett A, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int* 2011;22:2709–19.
24. Kocjan T, Rajic AS, Janez A, Vidmar G, Orehek N, Marc J, et al. Switching to Denosumab or bisphosphonates after completion of teriparatide treatment in women with severe postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2021;27:941–7.
25. 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.
26. Cipriani C, Capriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res* 2012;27(12):2419–28.
27. Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide did not increase adult osteosarcoma incidence in a 15-Year US postmarketing surveillance study. *J Bone Miner Res* 2021;36:244–51.
28. Kocjan T, Rajic AS, Sever MJ, Janez A, Vidmar G, Orehek N, et al. Treatment of osteoporosis with teriparatide: The Slovenian experience. *Open Med* 2021;16:1544–51.
29. Elraiyah T, Ahmed AH, Wang Z, Farr JN, Murad MH, Drake MT. Predictors of teriparatide treatment failure in patients with low bone mass. *Bone Rep* 2016;4:17–22.
30. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2017;32:198–202.
31. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:722–33.
32. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1585–94.
33. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.
34. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417–27.



ZDRAVLJENJE
S KRVJO

10/

KJE SE KONČA DELO TRANSFUZIOLOGA IN VLOGO PREVZAME KLINIČNI ZDRAVNIK

AT THE CROSSROADS OF TRANSFUSION MEDICINE AND HEMATOLOGY

PRIMOŽ ROŽMAN¹, MATEVŽ ŠKERGET²

IZVLEČEK

Z napredkom klinične medicine je tudi transfuzijska medicina od svoje osnovne dejavnosti, ki je preskrba s krvjo, prešla k naprednim načinom zdravljenja s krvotvornimi matičnimi celicami in spremenjenimi imunskimi celicami. Gonilo napredka sta boljša oskrba in varno zdravljenje bolnika. V preglednem prispevku bomo predstavili osnove preskrbe s krvjo, krvne pripravke in indikacije za zdravljenje s krvjo. Zaradi biološke narave je transfuzija krvnih pripravkov neobhodno povezana tudi z zapleti, kar zahteva smotno in učinkovito uporabo. Načeloma se za transfuzijo odločimo zgolj v primeru, ko ni na voljo drugega možnega zdravljenja, izvedemo pa jo z najmanjšim še učinkovitim odmerkom krvnega pripravka. Na področju kirurškega zdravljenja je čedalje več poročil o skrbi za bolnikovo kri, kar presega zgolj nadomestno zdravljenje in vključuje celovito obravnavo bolnika pred kirurškim posegom, med kirurškim posegom in po njem. Z razvojem naprednih načinov zdravljenja so se nekoč deljene veje medicine ponovno združile. Kljub vsemu pa klinični zdravnik še vedno najboljše pozna svojega bolnika in prav njegova presoja botruje odločitvi o najbolj ustreznem načinu zdravljenja.

Ključne besede: transfuzija, hemovigilanca, koncentrirani eritrociti, trombociti, anemija.

ABSTRACT

The advancements in clinical medicine led to a shift in transfusion medicine from blood supply to advanced methods of treatment with hematopoietic stem cells and altered immune cells. The focus of this shift is better and safe treatment of the patient. In this review, we will present the basics of blood supply, blood products and indications for blood transfusions. Due to its biological nature, transfusion of blood products is associated with possible complications. It is necessary to use blood products efficiently and effectively and only when no other possible treatment is available. The lowest safest target dose should be used. The incorporation of patient blood management in surgical patients incorporates comprehensive treatment of the patient before, during and after surgery. With the development of advanced treatments, the once divided branches of medicine have reunited. However, the clinician judgment is foremost in deciding the most appropriate treatment.

Keywords: transfusion, hemovigilance, concentrated erythrocytes, thrombocytes, anemia.

UVOD – NA KRATKO O TRANSFUZIJSKI MEDICINI

Transfuzijska medicina (TM) je mlada medicinska veda. V ožjem smislu je veda o uporabi krvi in krvnih sestavin za zdravljenje, katere glavna področja so bila najprej preskrba s krvjo (krvodajalstvo, zbiranje, testiranje in predelava krvi) ter zdravljenje s krvjo in krvnimi pripravki (klinična TM, tudi hemoterapija). To je bil koncept t. i. transfuziologije iz 70. let (1,2). Transfuzijska medicina se je začela razvijati z odkritjem krvnih skupin ABO leta 1901 (Karl Landsteiner, pri katerem je sodeloval tudi Slovenec dr. Janez Plečnik), kar je spodbudilo nastanek imunohematologije, imunokemije in pozneje imunogenetike ter transplantacijske imunologije. Zdravljenje s transfuzijo krvi se je uveljavilo leta 1911, po uvedbi natrijevega citrata, s katerim preprečujemo strjevanje krvi, pravi razmah pa je doživelo šele po drugi svetovni vojni. Sodobni krvni stabilizatorji danes omogočajo daljše preživetje krvnih celic, medtem ko prenos bolezni s krvjo (najbolj nevarne so okužbe z virusi hepatitisa B, hepatitisa C in HIV) preprečujemo z izjemno učinkovitim sistemom varnosti, ki temelji na celostnem sistemu kakovosti, preiskavah vsake enote krvi, nadzoru nad krvodajalcem in na sistemu hemovigilance, ki so natančno regulirani z evropskimi in mednarodnimi standardi. Danes je torej transfuzijsko zdravljenje mnogo bolj varno, kot je bilo nekoč (3).

V okviru transfuzijske medicine so se razvile tudi številne spremljevalne dejavnosti, npr. vzdrževanje nacionalnega Centra za tipizacijo tkiv, Nacionalnega registra krvodajalcev, vzdrževanje Registra bolnikov in Nacionalnega registra tipiziranih prostovoljnih dajalcev krvotvornih matičnih celic SlovenijaDonor ter biobančništvo. Posebna dodatna dejavnost transfuzijske medicine je prenatalna zaščita, pri kateri se posvečamo imunskim problemom fetomaternalnega neskladja in zagotavljanju zaščite pred hemolitično boleznijo ploda in novorojenca. Pri izvajanju programa prenatalne zaščite sodelujemo tudi s svetovanjem in vodenjem Nacionalnega registra imuniziranih žensk. Osrednja dejavnost transfuzijske medicine je še vedno preskrba s krvjo, ki je tudi danes v ožjem smislu še vedno posvečena krvodajalstvu, zbiranju, predelavi in shranjevanju krvi ter hemoterapiji, tj. zdravljenju s krvjo.

TRANSFUZIJSKA MEDICINA – SODOBNO ZDRAVLJENJE S KRVJO

Transfuzija krvi je danes varna oblika zdravljenja. Še vedno temelji na uporabi krvnih pripravkov in zdravil iz krvi, ki jih pridobivamo od prostovoljnih krvodajalcev. V Sloveniji imamo na leto približno 62.000 krvodajalcev (3 % prebivalstva), ki letno darujejo približno 90.000 enot polne krvi. Iz njih transfuzijska služba pripravi približno 200.000 komponent, kar zadošča za potrebe slovenskega zdravstva po krvi. Dnevne potrebe slovenskega zdravstva po krvi zahtevajo približno 300 krvodajalcev vsak dan v letu (4). Poraba krvi v Sloveniji sledi sodobnim trendom razvoja medicine in se v zadnjih letih zaradi izboljševanja kliničnih tehnik zmanjšuje (Tabela 1).

Tabela 1. Število izdanih enot krvi v Sloveniji v obdobju 2004–2020.

Število izdanih koncentriranih eritrocitov (KES/KEF)																		
Leto	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
ZTM	51256	51460	51280	51808	55642	58584	59570	60479	59909	55312	53470	53727	55199	55125	53676	52449	49547	
CTM Maribor	18236	17305	17205	16978	19534	20443	20708	22293	20827	20695	21332	21403	20660	19394	18230	18198	17026	
CTM Celje	8138	7575	7792	7583	7554	8028	7173	7510	8055	7062	8398	8325	7843	8043	7708	7826	7799	
Slovenija	77630	76340	76277	76369	82730	87055	87451	90282	88791	83069	83200	83455	83702	82562	79614	78473	74372	
Število izdanih koncentriranih trombocitov iz polne krvi (KT)																		
ZTM	16164	18922	18999	18073	3225*	4689	4569	5006	5340	5551	5238	5502	7561	7833	7225	6623	6540	
CTM Maribor	5488	4651	4813	6581	1785*	2166	1.816	2092	2090	1997	1864	1796	2135	1862	1493	1453	1347	
CTM Celje	2634	1962	2175	2710	306*	329	416	550	485	514	624	733	713	723	673	805	576	
Slovenija	24286	25535	25987	27364	5316*	7184	6.801	7648	7915	8.062	7726	8031	10409	10418	9391	8881	8463	

Opomba: *od l. 2008 dalje: zlitje trombocitov.

Pri transfuziji ne smemo pozabiti na etična načela, ki opredeljujejo darovanje krvi kot prostovoljni prispevek posameznika v splošno dobro. Svetovna zdravstvena organizacija (*angl.* World Health Organization, WHO) priporoča smotno, varno in učinkovito uporabo krvi, ker je kri dragocena biološka snov (<http://www.who.int/blood>). Pri tem je pomembno, da poznamo osnovna načela preskrbe s krvjo, ki jih narekujejo svetovni in evropski dokumenti, tj. nacionalno neodvisnost (samozadostnost), neplačano prostovoljno in anonimno krvodajalstvo ter ustrezno umeščenost politike preskrbe s krvjo v nacionalno zakonodajo (5,6).

PREPOZNAVANJE BOLNIKOV IN NAROČANJE KRVNIH PRIPRAVKOV

Transfuzija krvnih pripravkov je ustaljen način zdravljenja bolnikov s hudo anemijo, trombocitopenijo in pomembnimi motnjami v strjevanju krvi. Krvni pripravki so pogosto edini način zdravljenja, ki lahko reši življenje. Nesmotna, neustrezna in prekomerna uporaba krvnih pripravkov lahko ogrozi vzdržnost oskrbe s krvjo in hkrati zaradi resnih sopojavov celo ogrozi zdravje bolnikov. V zadnjih letih zato v svetu strokovno pozornost posvečajo optimalni izrabi krvi in krvnih pripravkov (7).

Transfuzija koncentriranih eritrocitov je indicirana za zdravljenje klinično pomembne simptomatske anemije in za nadomeščanje travmatične ali kirurške izgube krvi. Zdravnik se za nadomestno zdravljenje odloči na podlagi podatka o vrednosti hemoglobina in glede na prizadetost bolnika oziroma oceno tkivne oksigenacije. Za zdravljenje se odločimo pri vrednostih < 70 g/L, medtem ko transfuzija skoraj nikoli ni potrebna pri vrednostih > 100 g/L. Pri poznanem in reverzibilnem razlogu za anemijo, npr. pri pomanjkanju železa ali vitamina B12, se za nadomeščanje ne odločimo niti pri vrednostih < 70 g/L, če ima bolnik malo simptomov. Pri akutni krvavitvi se za transfuzijo koncentriranih eritrocitov odločimo na podlagi kliničnih znakov in ocenjeni izgubi krvi. Večinoma je transfuzijsko zdravljenje omejeno na bolnike, ki so izgubili vsaj 30 % volumna krvi oziroma 1500 ml krvi (7,8).

Zdravljenje s trombocitnimi pripravki je indicirano za preprečevanje pomembnih krvavitev pri bolnikih z aplazijo kostnega mozga in hudo trombocitopenijo $< 10 \times 10^9/L$. Pri bolnikih, ki prejemajo simptomatsko zdravljenje, se za trombocitne pripravke odločimo le pri krvavitvah. Pred kirurškimi posegi nadomeščamo trombocite $> 50 \times 10^9/L$ oziroma $> 100 \times 10^9/L$ pri nevrokirurških posegih in posegih na očesnem ozadju. Trombocitni pripravki so manj učinkoviti pri

bolnikov z imunsko trombocitopenijo (ITP) in so kontraindicirani pri bolnikih s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) in s heparinom povzročeno trombocitopenijo (HIT). Pri teh indikacijah se za nadomeščanje odločimo zgolj pri življenje ogrožajočih krvavitvah (8,9).

Nadomestno zdravljenje s sveže zamrznjeno plazmo je danes redko in indicirano pri krvavitvah s pomanjkanjem več faktorjev strjevanja krvi (masivna transfuzija, diseminirana intravaskularna koagulacija, jetrna odpoved), pri krvavitvah zaradi pomanjkanja faktorja, za katerega nimamo ustreznega prečiščenega ali rekombinantnega faktorja (npr. pomanjkanje faktorja V), in kot nadomestna tekočina pri terapevtski plazmaferezi, zlasti pri zdravljenju TTP (8,10).

Ko se odločimo za zdravljenje s krvnimi pripravki, bolniku najprej določimo krvno skupino ABO in naročimo ustrezen pripravek. Posebej pozorni smo pri odvzemu krvi in ustrezni označitvi epruvete krvi z bolnikovimi podatki, kar omogoča ustrezne predtransfuzijske preiskave. Zamenjava vzorca krvi na tej stopnji privede do napačne določitve krvne skupine, lažno negativnega izvida navzkrižnega preizkusa in izdaje napačnega pripravka, kar ima za bolnika lahko usodne posledice. V transfuzijskem laboratoriju na vzorcih krvi natančno določijo krvne skupine ABO, RhD in Kell ter izvedejo navzkrižne preizkuse za eritrocitne pripravke, s katerimi preprečijo hemolitične reakcije po transfuzijah. Krvne pripravke nato transportiramo po utečenih poteh do kliničnih oddelkov. Pred pričetkom transfuzije vedno aktivno identificiramo bolnika. Zdravnik opravi obposteljno določitev krvne skupine na ploščici, kar je zadnja varovalka pred dajanjem neskladne transfuzije, če je v predhodnem postopku prišlo do napake. Zdravnik pregleda skladnost bolnikovih krvnih skupin ABO, RhD in Kell s podatki na vsaki vrečki komponente krvi ter pregleda tudi negativni navzkrižni preizkus in preveri istovetnost evidenčnih števil na komponenti krvi, na izvidu navzkrižnega preizkusa in na izdajnici.

SEZNAM KOMPONENT KRVI – KAJ IZDELAMO IZ POLNE KRVI

Iz polne krvi transfuzijske ustanove s fizikalnim ločevanjem izdelajo vrsto krvnih pripravkov – komponent, ki jih shranjujejo na različne načine in jih nato uporabijo pri določenih kliničnih indikacijah. Iz plazme lahko s farmacevtskim frakcioniranjem izdelamo tudi določena zdravila iz krvi (Tabela 2).

SKRB ZA BOLNIKOVO KRI

Skrb za bolnikovo kri (*angl.* patient blood management, PBM) je multidisciplinarni pristop k oskrbi bolnika, da bi preprečili ali zmanjšali potrebo po zdravljenju s krvnimi pripravki. Program v ospredje postavlja bolnika in za uspešno izvedbo zahteva tesno sodelovanje zdravnikov družinske medicine, kirurgije, interne medicine, intenzivne medicine in transfuziologije.

Anemija pred kirurškim zdravljenjem je neodvisni napovedni dejavnik za zaplete po kirurškem zdravljenju. Prav tako je transfuzija koncentriranih eritrocitov po kirurškem posegu povezana z daljšim bolnišničnim zdravljenjem in pomeni večje tveganje zapletov. Težnja k izboljšanju zdravljenja teh bolnikov je vodila k oblikovanju programa PBM, ki so ga sprejele številne mednarodne in nacionalne organizacije. Njegovo delovanje lahko ponazorimo s tremi stebri: i) prepoznavanje in zdravljenje anemije, ii) zmanjšanje izgube krvi med kirurškim posegom in iii) izboljšanje bolnikove zmožnosti prenašanja anemije.

Tabela 2. Komponente in zdravila iz krvi (3).

Pripravki eritrocitov	Postopek	Značilnosti	Opombe
eritrociti, odstranjeni levkociti, v dodatni ohranitveni raztopini	pridobimo iz polne krvi, odstranimo levkocite in večino plazme ter dodamo ohranitveno raztopino	- volumen 250 ml $\pm$ 50 ml - vsebuje > 40 g hemoglobina - hematokrit 0,50–0,70 - vsebuje < 1×10^6 levkocitov - uporabnost 42 dni (pri 2–6 °C)	- na ZTM so vsi eritrociti levkoreducirani - za izmenjalno transfuzijo jih uporabimo za pripravo »koktejlja« (eritrociti krvne skupine 0, RhD-neg), ki jih združimo s svežo zamrznjeno plazmo krvne skupine AB - željeno raven hematokrita določi lečeči zdravnik
eritrociti, oprani	koncentrirane eritrocite operemo in resuspendiramo v ohranitveni raztopini	- večino plazme, levkocitov in trombocitov odstranjenih; količina preostale plazme je odvisna od protokola pranja - odprt sistema za pranje: čas shranjevanja < 24 ur - zaprt sistem in ohranitvena raztopina: čas shranjevanja > 24 ur	- indicirani v primeru hudih alergijskih reakcij/anafilaksije pri prejemniku transfuzije
Pripravki trombocitov	Postopek	Značilnosti	Opombe
trombociti iz polne krvi, posamezna enota, odstranjeni levkociti	- iz polne krvi pridobimo levkocitno-trombocitno plast (angl. buffy coat) - s centrifugiranjem in filtriranjem levkocitov pridobimo končno komponento, ki ji dodamo ohranitveno raztopino		- posamezne enote nikoli ne izdajamo, zato nii klinično zanimiva - edina možna uporaba je trombocitni gel
trombociti, afereza, odstranjeni levkociti, obdelani s psoralenom, v ohranitveni raztopini	- pridobimo s tromboferezo (odvzem trombocitov s celičnim ločevalcem) pri enem darovalcu - pred shranjevanjem odstranimo levkocite s postopkom filtracije - sledi inaktivacija patogenov s s psoralenom in obsevanjem z UVA - patogensko inaktivirano enoto lahko shranjujemo do 7 dni	- vsebuje > 2×10^{11} trombocitov (1 terapevtski odmerek za odraslega) v mešanici plazme (30–40 %) in ohranitvene raztopine (60–70 %) - vsebuje < 1×10^6 levkocitov - v primeru transfuzije RhD-poz trombocitov moramo ženskam v rodni dobi aplicirati zaščito z IgG anti-D	- pri uporabi trombocitov enega darovalca je verjetnost senzibilizacije na trombocitne in levkocitne antigene nižja - inaktivacija patogenov zniža tveganje za okužbo z virusi, ki imajo ovojnico (npr. HBV, HCV in HIV), ter večino bakterij (izjema so bakterijske spore) za vsaj tisočkrat - nekateri sistemi za patogensko inaktivacijo preprečijo tudi proliferativno sposobnost limfocitov, zato dodatno obsevanje za preprečitev TA-GVHD ni potrebno
trombociti iz polne krvi, zlitje, odstranjeni levkociti, obdelani s psoralenom, v ohranitveni raztopini	- pridobimo iz 4–6 enot polne krvi iste krvne skupine - iz enot polne krvi pridobimo levkocitno-trombocitne plasti (angl. buffy coat). - z njihovim zlivanjem, centrifugiranjem in filtriranjem levkocitov pridobimo končno komponento, ki ji dodamo ohranitveno raztopino - sledi inaktivacija patogenov s psoralenom in obsevanjem z UVA	- enota zlitja trombocitov vsebuje > 2×10^{11} trombocitov v mešanici plazme (30–50 %) ter ohranitvene raztopine (50–70 %) • enota vsebuje < 1×10^6 levkocitov, ker jih predhodno odstranimo s filtriranjem • čas shranjevanja do 7 dni, če je sistem inaktivacije primerno učinkovit • v primeru transfuzije RhD-pozitivnih trombocitov ženskam v rodni dobi moramo aplicirati zaščito z IgG anti-D	• inaktivacija zniža tveganje za okužbo z virusi, z ovojnico (npr. HBV, HCV in HIV) ter večino bakterij (izjema so bakterijske spore) za vsaj tisočkrat • nekateri sistemi za patogensko inaktivacijo vplivajo tudi na proliferativno sposobnost limfocitov, zato dodatno obsevanje za preprečitev TA-GVHD (angl. transfusion associated graft versus host disease) ni potrebno • tveganje za prenos virusov brez ovojnice (HAV, parvovirus B19), ne glede na skrbnost izbire krvodajalca in presejalne teste

Pripravki plazme	Postopek	Značilnosti	Opombe
sveže zamrznjena plazma (SZP)	- pridobimo iz polne krvi s centrifugiranjem ali s plazmaferezo - namenjena transfuziji ali frakcioniranju - potrebno zamrzniti na -25°C znotraj 1 ure, kar omogoča ohranitev termolabilnih faktorjev strjevanja krvi - SZP za frakcioniranje mora ustrezati specifikacijam Evropske farmakopeje - SZP za klinično uporabo mora v vsebovati vsaj 70 % začetne vrednosti faktorja VIII in vsaj podobne vrednosti drugih termolabilnih faktorjev strjevanja krvi in inhibitorjev - pred uporabo moramo SZP odtajati v nadzorovanem okolju pri temperaturi 37°C in preveriti stanje vrečke za izključitev morebitnih defektov ali iztekanja	- volumen: 200–300 ml - vsebuje lahko največ 1×10^6 levkocitov - ne sme vsebovati aloreaktivnih eritrocitnih protiteles - čas shranjevanja: 36 mesecev (pri $T < -25^{\circ}\text{C}$) in 3 mesece (pri $T -18^{\circ}\text{C}$ do -25°C) - po odtajanju SZP ne smemo ponovno zamrzniti - transfundirati čim prej po odtajanju. če ni mogoče, lahko odtajano plazmo shranjujemo 4 ure pri temperaturi $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ali 24 ur pri $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ - SZP, ki je bila hranjena pri $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 5 dni, lahko uporabimo le izjemoma za zaustavljanje hudih krvavitev (nižja vsebnost labilnih faktorjev strjevanja)	- transfuzija ABO-neskladne plazme lahko povzroči hemolitično transfuzijsko reakcijo - SZP ne smemo uporabiti pri bolniku z z intoleranco na plazemske beljakovine - neželeni pojavi: nehemolitična febrilna transfuzijska reakcija, TRALI, prenos virusnih okužb (hepatitis, HIV itd.), prenos patogenov, ki niso vključeni v presejalno testiranje, toksičnost zaradi citrata (predvsem pri novorojenčkih in bolnikih z okvaro jetrne funkcije), TACO (s transfuzijo povezana volumska preobremenitev), anafilaktična reakcija in alergijska reakcija - odmerjanje: 10–20 mL/kg telesne teže bolnika
sveže zamrznjena plazma, odstranjen krioprecipitat	- pridobimo iz SZP, ki ji odstranimo krioprecipitat - pripravimo iz odtajane SZP, ki jo centrifugiramo z veliko silo (angl. hard spin) pri temperaturi $2-6^{\circ}\text{C}$	- vsebnost albumina, imunoglobulinov in faktorjev strjevanja enaka kot pri SZP, le da so ravni labilnih faktorjev V in VIII izrazito nižje - v primerjavi s SZP nižja tudi vsebnost fibrinogena - SZP z odstranjenim krioprecipitatom je vmesni produkt med pripravo krioprecipitata iz SZP	- uporabljamo pri bolnikih s TTP (trombotično trombocitopenično purpuro)
krioprecipitat			- krioprecipitata ni na naši naročilnici, je pa stranski produkt »odstranjevanja krioprecipitata« za zgornjo komponento
Granulociti	Postopek	Značilnosti	Opombe
granulociti, afereza	- granulocite pridobimo z aferezo pri predhodno stimuliranem darovalcu - darovalci pred granuloferezo prejmejo kortikosteroid in rastni dejavnik G-CSF - za povečanje izplena zbiranja granulocitov uporabljamo sedimentacijski agens hidroksietilni škrob (HES) - če je prejemnik CMV-negativen, moramo zagotoviti granulocite darovalcev, ki so seronegativni za CMV	- komponenta vsebuje granulocite v lastni plazmi - terapevtski odmerek za odraslega: $1,5-3,0 \times 10^8$ nevtrofilcev na kg telesne teže prejemnika - komponenta vsebuje tudi znaten delež eritrocitov, limfocitov in trombocitov - zaradi večjega števila limfocitov moramo pripravek pred uporabo obsevati - granulocite lahko v posebnih primerih pred uporabo shranjujemo do 24 ur pri sobni temperaturi	- zaradi velikega volumna eritrocitov j je potrebno pred transfuzijo zagotoviti skladnost med darovalcem in prejemnikom vsaj v sistemu ABO - če RhD-negativne ženske v rodni dobi, dobijo RhD-poz pripravek, moramo preprečiti imunizacijo na RhD z uporabo IgG anti-D - če je bolnik predhodno imuniziran na antigene HLA, je potrebno upoštevati skladnost tudi v tem sistemu - pri transfuziji ne smemo uporabiti filtrov za mikroagregate

Prvi steber je usmerjen v odkrivanje in zdravljenje anemije pred kirurškim posegom. Anemija je po ocenah pred kirurškim posegom prisotna pri do 75 % bolnikov. Najpogosteje gre za anemijo zaradi pomanjkanja železa, ki je lahko absolutno ali funkcionalno. O slednjem govorimo, če so zaloge železa v telesu sicer zadostne, a zaradi kroničnega vnetja niso na razpolago za tvorbo hemoglobina. Absolutno pomanjkanje železa zdravimo s pripravki železa. Če ocenjujemo, da je absorpcija železa zadostna in je do predvidenega posega vsaj 6 tednov, zdravimo

z oralnimi pripravki železa. Če imamo na voljo manj časa, če je absorpcija železa iz prebavil vprašljiva in če je prisotno kronično vnetje, dajemo železo intravensko. Manj pogosti razlogi za anemijo, ki jih lahko zdravimo pred kirurškim posegom, so pomanjkanje vitamina B12, pomanjkanje folne kisline in hipotiroza. Če z opravljenimi preiskavami ne uspemo opredeliti anemije, je potreben posvet s hematologom.

Drugi steber obsega napotke za zmanjšanje izgube krvi med kirurškim posegom. Odkriti moramo bolnike z motnjami strjevanja krvi in s povečanim tveganjem za krvavitve. Poglavitna je predvsem anamneza predhodnih krvavitev pri posegih in menstruacijah ter morebitne motnje strjevanja krvi v družini. Presejalni testi strjevanja krvi so zgolj v pomoč. Najpogostejši razlog motenj strjevanja krvi so danes zdravila. Mednje uvrščamo nesteroidna protivnetna zdravila, antiagregacijska zdravila, varfarine, nizkomolekularne heparine in nova antikoagulacijska zdravila. Pred operacijo moramo opredeliti potrebo po teh zdravilih in jih ukiniti ali bolnika ustrezno prevesti na drugo zdravljenje. K manjši krvavitvi prispevajo tudi manj invazivna kirurška tehnika ter vzdrževanje normalne telesne temperature in krvnega tlaka med posegom in po njem.

Bolniki s pridruženimi boleznimi pogosto slabše prenašajo anemijo. Tretji steber skrbi za bolnikovo kri tako vključuje napotke za obravnavo bolnikov pred posegom in po posegu za izboljšanje bolnikove zmogljivosti. Zdravljenje srčnega popuščanja in kroničnih pljučnih bolezni lahko poveča bolnikovo zmogljivost in izboljša prenašanje anemije. Tako je tkivna oksigenacija lahko zadostna tudi pri nižjih vrednostih hemoglobina (11,12).

SLEDENJE BOLNIKA IN HEMOVIGILANCA

Zdravljenje s krvnimi pripravki je povezano s številnimi, tudi življenje ogrožajočimi sopojavi. Po transfuziji moramo bolnika opazovati vsaj štiri ure. V primeru hude transfuzijske reakcije transfuzijo takoj prekinemo. Svež vzorec bolnikove krvi, preostalo kri v vrečki in infuzijski sistem skupaj s poročilom o neželenem sopojavu pošljemo na Zavod za transfuzijsko medicino. Sledenje neželenih sopojavov oziroma hemovigilanca je predpisana z zakonom (13). Podroben opis sopojavov presega obseg tega prispevka.

NAPREDNI NAČINI ZDRAVLJENJA S KRVOTVORNIMI MATIČNIMI CELICAMI IN Z IMUNSKIMI CELICAMI

Pri običajnem nadomestnem transfuzijskem zdravljenju s krvnimi pripravki načeloma uporabljamo krvne celice, ki se ne razmnožujejo, v sodobni transfuzijski medicini pa uporabljamo tudi žive celične pripravke za napredna zdravljenja. Mednje uvrščamo krvotvorne matične celice (KMC), tkivne matične celice, embrionalne matične celice, manipulirane imunske celice *ex vivo* (dendritične celice, citotoksični limfociti, naravne celice ubijalke in druge), celice, gojene *in vitro*, v zadnjem času pa tudi novo generacijo gensko spremenjenih celic, kot so celice iPS, celice CAR-T, specifične celice T in NK ter transdiferencirane celice. S temi celicami že zdravijo določene bolezni, npr. določene oblike levkemij, infekcijske bolezni, dedne bolezni, srčno-žilne bolezni (možganskožilna kap, miokardni infarkt, opešanje srčne mišice), poškodbe hrustanca in kosti, bolezni in poškodbe živčevja, avtoimunske bolezni (bolezen presadka proti gostitelju, Crohnova bolezen) itd.

Področje celičnega zdravljenja in tkivnega inženirstva je glede strokovnosti, etičnosti, dobre proizvodne prakse (GLP, GMP) oz. ustreznosti prostorov, opreme in delovne sile vezano na podobne stroge zahteve, ki jih predpisuje Evropska zveza v ustreznih predpisih. Pri nas smo

primerljivi Zakon o človeških tkivih in celicah sprejeli leta 2006. Za mednarodno sodelovanje imamo za to področje tudi ustrezne akreditacije pri evropskih in svetovnih združenjih oz. agencijah, npr. Evropskem združenju za imunogenetiko (*angl.* European Federation of Immunogenetics, EFI), JACIE in drugih ustanovah (14).

PRIHODNOST TRANSFUZIJSKE MEDICINE IN HEMATOLOGIJE

Pričakujemo, da bodo nacionalni sistemi preskrbe s krvjo zasnovani na poenotenih, javnih, transparentnih, celovito informatiziranih in kar najbolj racionalnih transfuzijsko-transplantacijskih mrežah, ki bodo temeljile na prostovoljnem in neplačanem krvodajalstvu, na registriranih prostovoljnih in neplačanih darovalcih ostalih vrst celic in tkiv, na obsežnih novih tehnoloških platformah (ustanove za celice in tkiva, t. i. cell factory), na popolni informatiziranosti dejavnosti, na uvajanju visokih tehnologij in avtomatizaciji postopkov ter na obsežnem interdisciplinarnem znanju (15,16).

Nacionalni transfuzijski centri bodo zaradi potreb po celovitosti obravnave odjemalcev, racionalizacije, obvladovanja celovitega sistema kakovosti ter kar najbolj ugodne konvergence znanj in tehnologij poleg transfuzijske službe v ožjem pomenu besede opravljali tudi imunogenetske preiskave in ekspertize, povezane s presaditvijo, imunomodulatorne posege in druge terapevtske storitve, celovito farmacevtsko ekspertizo, zahtevno imunološko in hematološko diagnosticiranje, diagnostično svetovanje s pomočjo telemedicine, številne storitve na področju klinične transfuzijske medicine in čedalje bolj pomembno napredno zdravljenje, tj. celične terapije in gensko zdravljenje. To se bo poznalo tudi na področju izobraževanja in specializacij. Slovenija je ena od približno polovice evropskih držav s specializacijo iz transfuzijske medicine (20). V določenih državah, npr. v Veliki Britaniji in na Nizozemskem, te specializacije nimajo in si zato pomagajo s subspecializacijo iz hematologije, patologije ali imunologije. V zadnjih letih se je transfuzijska medicina prebila v nekatere programe specializacije za zdravnike. Zanje ter tudi za farmacevte in laboratorijske delavce na ZTM organiziramo podiplomsko šolo transfuzijske medicine. Do leta 2020 smo organizirali več kot 60 podiplomskih šol in tečajev transfuzijske medicine. Pričakovati je, da se bosta specialistični usmeritvi hematologija in transfuzija zblížali, saj v prihodnosti nikakor ne bo šlo brez bistveno poglobljenega sodelovanja ali celo združenja obeh disciplin.

ZAKLJUČEK

Z napredkom klinične medicine in vse večjim pomenom celičnega zdravljenja na različnih področjih, ki zajemajo vse vede, od kirurgije in interne medicine do dermatologije, se je povečalo tudi zanimanje za transfuzijsko medicino. Ta je iz zgolj predelave krvi vstopila tudi na področje naprednega zdravljenja s celicami in zdravili iz krvi. Trenutna širina diagnostične in terapevtske dejavnosti zdaleč presega zgolj eno vedo in zahteva nenehno sodelovanje zdravnikov različnih vej medicine ter strokovnjakov s področja biokemije, biotehnologije in genetike.

Na drugi strani pa je še vedno izjemno pomembno nadomestno zdravljenje s krvnimi pripravki, ki omogoča, da z dokazi podprto medicino poskušamo izboljšati skrb za bolnika in zmanjšati tveganje neželenih pojavov.

Delo transfuziologa in kliničnega zdravnika se zato praktično nikoli ne konča, temveč se nadaljuje v stalnem sodelovanju.

LITERATURA

1. Fras K, Petrovič M, Cerovšek D, Dragoš T, Štrajn S, Albreht D, Cerar T, et al. Slovenika: slovenska nacionalna enciklopedija. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2011. 2 zv.
2. Slovenski medicinski slovar. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani. Dosegljivo 10.10.2021 na URL: <https://www.termianet.net/slovarji/95/slovenski-medicinski-slovar>.
3. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components : recommendation no. R(95) 15. 20th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2020.
4. Vidan – Jeras B, Lamprecht N, Mali P, Bril I. Life flows because of you... The report on the transfusion activity in Slovenia 2015 – 2016. Zavod za transfuzijsko medicino 2017. Dosegljivo 10.10.2021 na URL: http://www.ztm.si/uploads/publication/Zivljenje_tece_dalje_2018_EN.pdf.
5. Directive 2004/23/EC Of The European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 7.4.2004 L 102/48.
6. Rožman P. Self sufficiency with blood and blood products. In: Zbornik predavanj i sažetaka = Lectures and abstract book. Beograd: Institut za transfuziju krvi Srbije; 2014. p. 15.
7. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM. Transfusion guidelines: when to transfuse. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;638–44.
8. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines, BMJ 1999;318:527–30.
9. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2017;176:365–94.
10. Zver S, Domanovič D, Stecher A. Priporočila za uporabo in zdravljenje s svežo zmrznjeno plazmo. Zdravniški vestnik 2012;81:7–15.
11. Požnel P, Zver S, Nikolič B, Rožman P. Klinično vodenje transfuzije - sodobni pristopi za optimizacijo transfuzije. Zdrav Vestn 2015;84:743–56.
12. Bitenc M, Gams P, Danojevič N, Hlebič G, Rozman A, Zupan I, Šoštarčič M. Implementing the »Patient Blood Management« program in everyday clinical practice. Zdrav Vestn 2020;89:278–86.
13. Potočnik M. Hemovigilanca in varna transfuzija krvi. Zdrav Vestn 2004;73:81–4.
14. Bonig H, Feliciano R, Galea G, Homburg K, Rožman P, Weitekamp LA, et al. The role of blood establishments in cellular therapies : scope of activities. In: Follea G, ed. Blood, tissues and cells from human origin: the European Blood Alliance perspective. Amsterdam: European Blood Alliance (EBA); 2013. p. 255–75.
15. Rožman P. Zdravljenje s celicami v sodobni transfuzijski medicini. In: Levičnik-Stezinar S, ed. Zbornik predavanj strokovnih srečanj Združenja za transfuzijsko medicino Slovenije. Ljubljana: Združenje za transfuzijsko medicino pri Slovenskem zdravniškem društvu, Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino; 2014. p. 73–5.
16. Contreras M, Rožman P, Domanovič D. ABC transfuzijske medicine. Celje: Celjska Mohorjeva družba 2015;XI. p. 1–147.

NEŽELENI SOPOJAVI ZDRAVLJENJA S KRVNIMI PRIPRAVKI IN HEMOVIGILANCA

UNEXPECTED ADVERSE REACTIONS WITH TRANSFUSIONS OF BLOOD AND BLOOD PRODUCTS AND HEMOVIGILANCE

BARBARA SKOPEC¹, PRIMOŽ POŽENEL²

IZVLEČEK

Transfuzije krvi in krvnih pripravkov so lahko življenjsko pomembne za bolnike s hudo anemijo, trombocitopenijo ali pomanjkanjem komponent plazme. Čeprav je transfuzija varna, lahko pri prejemniku krvne komponente pride do nepričakovane oz. neželene reakcije. Transfuzijske reakcije v grobem razdelimo na imunske in neimunske ter na akutne in pozne. Pri vsakem bolniku, pri katerem se med transfuzijo ali v 24 urah po zaključku transfuzije pojavijo neželeni znaki in simptomi, moramo upoštevati možnost akutne transfuzijske reakcije. Najpogostejše so febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija, s transfuzijo povezana preobremenitev krvnega obtoka in s transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč. Najpogostejši znaki in simptomi akutne transfuzijske reakcije so povišana telesna temperatura, mrzlica, srbečica in koprivnica. Ob sumu na transfuzijsko reakcijo takoj zaustavimo transfuzijo, vzdržujemo intravensko pot s fiziološko raztopino, potrdimo ustreznost krvnega pripravka, klinično ocenimo bolnika in vključimo transfuzijske službe. Hemovigilanca je niz organiziranih postopkov nadzora v zvezi s hudimi neželenimi ali nepričakovanimi dogodki ali reakcijami pri krvodajalcih ali prejemnikih krvi in komponent krvi. Cilj sistema hemovigilance in sistema poročanja je izboljšanje varnosti in kakovosti transfuzije. Po veljavni zakonodaji morajo zdravniki in drugi zdravstveni delavci kakršne koli hude neželene reakcije, ki jih opazijo pri prejemnikih med transfuzijo ali po transfuziji in ki jih lahko pripišemo kakovosti ali varnosti krvi in komponent krvi, nemudoma prijaviti transfuzijskemu zavodu. V Sloveniji opažamo trend zmanjševanja števila prijav neželenih reakcij, ki traja že več kot 10 let. S prispevkom želimo izboljšati ozaveščenost, da bi povečali varnost pri uporabi krvi in krvnih pripravkov.

Ključne besede: neželena transfuzijska reakcija, TACO, TRALI, hemovigilanca, varnost krvi.

ABSTRACT

Transfusions of blood and blood products are vital for patients with severe anemia, thrombocytopenia, or plasma components deficiency. Transfusions are generally safe, but unexpected adverse reactions can still happen. Transfusion reactions are roughly divided into immune and non-immune, acute and delayed. The possibility of an acute transfusion reaction should be considered in any patient who develops adverse signs and symptoms during transfusion or within 24 hours after completion of the transfusion. Three of the most common are febrile nonhemolytic

transfusion reaction, transfusion-associated circulatory overload, and transfusion-related acute lung injury. The most common signs and symptoms of an acute transfusion reaction are fever, chills, itching and hives. If a transfusion reaction is suspected, one must stop the transfusion immediately, maintain the intravenous line with saline, confirm that the patient has received the appropriate blood product, evaluate the patient clinically, and include transfusion services. Hemovigilance is a set of organized controlled procedures related to serious adverse or unexpected events or reactions in blood donors or recipients of blood and blood components. The aim of the hemovigilance system and its reporting system is to improve the safety and quality of transfusions. Legislation requires that physicians and other healthcare professionals immediately report any serious adverse reactions observed in recipients during or after transfusion that are attributable to the quality or safety of the blood and blood components. In Slovenia, the number of reports of adverse reactions is declining, which has been going on for more than 10 years. The aim of the paper is to raise awareness in the direction of improving the safety of the use of blood and blood products.

Keywords: adverse transfusion reaction, TACO, TRALI, hemovigilance, blood safety.

I. NEŽELENI SOPOJAVI ZDRAVLJENJA S KRVNIMI PRIPRAVKI

UVOD

Transfuzije krvi in krvnih pripravkov so življenjsko pomembne za bolnike s hudo anemijo, trombocitopenijo ali pomanjkanjem komponent plazme. Čeprav je transfuzija varna, lahko pri prejemniku krvne komponente pride do nepričakovane oz. neželene reakcije. Ko bolniku predpišemo transfuzijo, se moramo zavedati, da so alogenske krvne celice in plazemski proteini v krvnih pripravkih tuje snovi, ki lahko pri prejemnikih transfuzije povzročijo imunski odziv, medtem ko plazma vsebuje protitelesa in druge imunske mediatorje, ki lahko reagirajo s celicami prejemnika. Zato je transfuzija povezana s tveganjem za imunske reakcije. Poleg imunskih reakcij lahko ob transfuziji pride tudi do neimunskih transfuzijskih reakcij. Glede na čas nastanka jih razdelimo na akutne transfuzijske reakcije in pozne transfuzijske reakcije. Klinično se najpogosteje srečujemo z akutnimi transfuzijskimi reakcijami (ATR) in nekatere lahko celo ogrožajo življenje. V prispevku predstavljamo najpogostejše reakcije, možne vzroke za njihov nastanek ter osnovno patofiziologijo, klinične značilnosti in pristop k bolniku s tovrstnimi težavami. Neželenih transfuzijskih reakcij pogosto ne prepoznamo ali jih prepoznamo prepozno ter o njih tudi premalo poročamo. S prispevkom želimo izboljšati ozaveščenost, da bi povečali varnost pri uporabi krvi in krvnih pripravkov.

KAJ JE TRANSFUZIJSKA REAKCIJA?

Transfuzijska reakcija je nenameren, neželen odziv na transfuzijo krvi, krvnih sestavin ali pripravkov iz krvi, za katero menimo, da je vsekakor verjetna ali povezana s transfuzijo. Približno 0,5–3 % vseh transfuzij povzroči transfuzijsko reakcijo. Če se med transfuzijo krvne komponente ali kmalu po transfuziji pojavi kateri koli nepričakovan simptom ali znak, moramo transfuzijsko reakcijo obravnavati kot vzrok za nastanek, dokler ni potrjeno drugače.

VRSTE TRANSFUZIJSKIH REAKCIJ

Transfuzijske reakcije razdelimo v grobem na imunske in neimunske ter na akutne (< 24 ur po transfuziji) in pozne (> 24 ur po transfuziji) (Tabela 1).

Tabela 1. Vrste neželenih transfuzijskih reakcij.

Neželene transfuzijske reakcije	
imunske	neimunske
akutne (< 24 ur)	akutne (< 24ur)
blaga alergijska reakcija anafilaktična reakcija akutna hemolitična transfuzijska reakcija febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija TRALI	bakterijske okužbe TACO
pozne (> 24 ur)	pozne (> 24 ur)
pozna hemolitična transfuzijska reakcija postransfuzijska purpura s transfuzijo povezana GvHD aloimunizacija	preobremenitev z železom

Legenda: TRALI – akutna, s transfuzijo povezana poškodba pljuč; TACO – s transfuzijo povezana preobremenitev krvnega obtoka; GvHD – bolezen presadka proti gostitelju.

KDAJ POMISLIMO NA AKUTNO TRANSFUZIJSKO REAKCIJO?

Pri vsakem bolniku, pri katerem se med transfuzijo ali v 24 urah po zaključku transfuzije pojavijo neželeni znaki in simptomi, moramo upoštevati možnost akutne transfuzijske reakcije (ATR). Življenje ogrožajoče transfuzijske reakcije se pogosto pojavijo hitro po začetku zdravljenja s transfuzijo.

Najpogostejši znaki in simptomi so povišana telesna temperatura (za 1 °C nad izhodiščno vrednostjo), mrzlica, srbenje in koprivnica. Ti navadno hitro minejo brez posebnega zdravljenja ali zapletov. Simptomi oz. znaki hujše, potencialno usodne reakcije, pa so dihalna stiska, hemoglobinurija, izguba zavesti, hipertenzija, hipotenzija, bolečine v hrbtu, zlatenica, nenormalna krvavitev ali oligurija/anurija. Klinične znake in laboratorijske najdbe pri najpogostejših, s transfuzijo povezanih neželenih akutnih reakcijah, predstavljamo v Tabeli 2.

Takoj za koprivnico, ki se pojavi pri 1–3 % transfuzij, je druga najpogostejša ATR febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija (FNHTR), ki se pojavi pri približno 0,1–1 % transfuzij. Značilna je povišana telesna temperatura, ki jo lahko spremlja mrzlica. Ostalih sistemskih simptomov običajno ni. Ker se lahko razvijejo kasneje, moramo izključiti akutno hemolitično reakcijo, s transfuzijo povezano akutno poškodbo pljuč (TRALI) in sepso. Najpogostejši vzrok FNHTR je sproščanje citokinov iz belih krvnih celic, zlasti, če pripravek nima odstranjenih levkocitov. Pri transfuziji trombocitov gre za podobno reakcijo, za katero je značilna mrzlica brez povišane telesne temperature. Zdravljenje je simptomatsko. Dokazov, ki bi podprli profilaktično uporabo premedikacije z acetaminofenom ali antihistaminiki, ni.

Relativno pogosti ATR sta s transfuzijo povezana preobremenitev krvnega obtoka (*angl.* transfusion-associated circulatory overload, TACO), ki se pojavi pri manj kot 1 % transfuzij, in TRALI (*angl.* transfusion-related acute lung injury), ki se pojavi pri manj kot 0,01 % transfuzij. Obe stanji ogrožata življenje in sta povezani z visoko smrtnostjo. Pri obeh je vodilni simptom dihalna stiska, ki lahko napreduje do pljučnega edema. Razlikujeta se po mehanizmu nastanka (TRALI je imunska ATR), klinični sliki in načinu zdravljenja (Tabela 3).

TRALI nastane v 6 urah po začetku transfuzije pri bolnikih, ki v večini pred tem niso imeli poškodovanih pljuč. Dajalčevi anti-HLA ali antinevtrofilna protitelesa se vežejo na nevtrofilce v pljučih prejemnika, čemur sledijo aktivacija in poškodba žil ter edem in motnja izmenjave plinov.

Tabela 2. Najpogostejše transfuzijske reakcije in klinični znaki.

Transfuzijska reakcija	Klinični znaki	Laboratorijske najdbe	Vrsta krvnega pripravka
akutna hemolitična transfuzijska reakcija (AHTR)	vročina, mrzlica, hipotenzija, bolečine v hrbtu, rdečkast urin, DIK	hemoglobinemija, hemoglobinurija, pozitiven direktni antiglobulinski (Coombsov) test (lahko negativen, če so vse celice hemolizirane), laboratorijski znaki DIK (podaljšan PČ, podaljšan aPTČ, nizek fibrinogen, trombocitopenija)	eritrociti, plazma (veliko manj pogosto), trombociti (redko). nekompatibilen krvni pripravek (običajno AB0)
anafilaktična reakcija	hipotenzija, angioedem, piskanje, dihalna stiska	hipoksemija	eritrociti, trombociti, plazma
akutna poškodba pljuč (TRALI)	dihalna stiska, pljučni edem, hipotenzija	nenormalen rentgenski posnetek prsnega koša, hipoksemija, prehodna levkopenija	eritrociti, trombociti, plazma
preobremenitev krvnega obtoka (TACO)	dihalna stiska, pljučni edem, hripavost, hipertenzija	nenormalen rentgenski posnetek prsnega koša, hipoksemija, povišan BNP	eritrociti, trombociti, plazma
febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija (FNHTR)	vročina	nič	vsi krvni pripravki
blaga alergijska reakcija	koprivnica	nič	vsi krvni pripravki
bakterijska okužba/sepsa	vročina, mrzlica, hipotenzija, DIK	bakteriemija, levkocitoza, laboratorijski znaki DIK	najpogostejše trombociti, lahko kateri koli pripravek

Legenda: DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija; PČ – protrombinski čas; aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas.

Tabela 3. Razlike med TACO in TRALI.

	TACO	TRALI
Klinična slika	dispneja tahipneja tahikardija	dispneja tahipneja tahikardija
Povišana telesna temperatura	ne	da
Krvni tlak	akutno nastala hipertenzija	hipotenzija
Mehanizem nastanka	neimunski	imunski
Zdravljenje	kisik diuretiki	kristaloidne tekočine vazopresorna podpora POZOR: ne zdravimo z diuretiki!

Legenda: TRALI – akutna, s transfuzijo povezana poškodba pljuč (angl. transfusion-related acute lung injury); TACO – s transfuzijo povezana preobremenitev krvnega obtoka (angl. transfusion-related circulatory overload).

Še manj pogosta, vendar življenje ogrožajoča ATR je akutna transfuzijska hemolitična reakcija (AHTR), ki se v večini pojavi zelo hitro po začetku transfuzije do 24 ur po zaključku transfuzije. Običajno je povezana s hitro intravaskularno hemolizo, ki lahko povzroči akutno odpoved ledvic, diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK) in hemodinamsko nestabilnost. Je nujno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje. Najpogostejše je posledica nezdržljivosti krvne skupine AB0 zaradi postopkovne napake (tj. transfuzije napačnega pripravka).

KAKO UKREPAMO, KO POSUMIMO NA AKUTNO TRANSFUZIJSKO REAKCIJO?

Bolnike, ki jih zdravimo s transfuzijo, moramo redno spremljati z merjenjem življenjskih funkcij pred transfuzijo, med transfuzijo in po transfuziji. Včasih se lahko reakcija razvije tudi več ur ali dni po transfuziji, a moramo tudi tedaj pomisliti, da je potencialni vzrok novonastalega poslabšanja ali novih zapletov pri bolniku transfuzija. Ob sumu na transfuzijsko reakcijo:

- takoj zaustavimo transfuzijo;
- vzdržujemo intravensko pot s fiziološko raztopino;
- potrdimo, da je bolnik prejemal zanj ustrezen, skladen krvni pripravek;
- bolnika klinično ocenimo;
- vključimo transfuzijsko službo.

Transfuzijske reakcije glede na stopnjo ogroženosti prejemnika transfuzije razdelimo v pet kategorij:

- stopnja 0: ni reakcije;
- stopnja 1: blaga reakcija, življenje prejemnika ni ogroženo;
- stopnja 2: huda reakcija, življenje prejemnika je ogroženo;
- stopnja 3: trajne posledice transfuzije;
- stopnja 4: smrt zaradi transfuzije.

Glavnina reakcij (več kot 95 %) so blage reakcije, ki za zdravje prejemnika nimajo posledic. Življenje ogrožajočih reakcij je zelo malo. Če ima bolnik le koprivnico in blago povišano telesno temperaturo ($< 1^{\circ}\text{C}$), preverimo, ali dobiva skladen krvni pripravek, damo paracetamol in antihistaminik, počasi nadaljujemo s transfuzijo in bolnika pogosteje opazujemo.

Pri hujši reakciji transfuzijo prekinemo ter naredimo laboratorijske in slikovne preiskave, bolnika pa zdravimo glede na vrsto reakcije. Krvni pripravek, ki je povzročil reakcijo, vrnemo transfuzijski službi za nadaljnje testiranje.

II. HEMOVIGILANCA

UVOD

Hemovigilanca je niz organiziranih postopkov nadzora v zvezi s hudimi neželenimi ali nepričakovanimi dogodki ali reakcijami pri krvodajalcih ali prejemnikih krvi in komponent krvi ter epidemiološko spremljanje krvodajalcev. Hemovigilanca vključuje sledljivost, zagotavljanje kakovosti pri uporabi krvi in krvnih pripravkov, obveščenost bolnika, bolnišnične transfuzijske odbore ter obveščanje o hudih neželenih dogodkih in hudih neželenih reakcijah. Natančneje je opredeljena v štirih točkah:

- Če pri uporabi krvi in komponent krvi pride do hudih neželenih dogodkov oziroma hudih neželenih reakcij, mora pristojni zdravnik o tem nemudoma obvestiti transfuzijski zavod ali transfuzijski center.
- Transfuzijski zavod ali transfuzijski center mora uradno obvestiti Agencijo (JAZMP, op.p.) o vseh hudih neželenih dogodkih v zvezi z zbiranjem, testiranjem, predelavo, shranjevanjem, razdeljevanjem in uporabo krvi ter komponent krvi, ki utegnejo vplivati na njihovo kakovost in varnost, kot tudi o vseh hudih neželenih reakcijah med transfuzijo ali po njej, ki jih je mogoče pripisati kakovosti in varnosti krvi ter komponent krvi.

- Transfuzijski zavod ali transfuzijski center mora imeti izdelan postopek, po katerem natančno, učinkovito in preverljivo iz razdeljevanja umakne kri ali komponento krvi, na katero se nanaša obvestilo iz prejšnjega odstavka.
- Hude neželene dogodke in hude neželene reakcije je treba prijaviti v skladu s postopkom in obrazcem za prijavo, ki ju predpiše minister.

Cilja sistema hemovigilance in njenega sistema poročanja sta povečanje varnosti in izboljšanje kakovosti transfuzije z analizo poročil o neželenih dogodkih in reakcijah. Na njihovi osnovi oblikujemo priporočila za spremembe na nacionalni ravni glede obstoječih praks na področju transfuzijske komponentne terapije in preskrbe s krvjo. Umeščena je tako, da pokriva celotno področje oz. vse postopke od vene krvodajalca do vene bolnika. Udeleženci v sistemu hemovigilance so krvodajalci, prejemniki krvi, zdravstveno osebje, služba za hemovigilanco in Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke.

Eden temeljev hemovigilance je sledljivost, torej možnost izslediti vsako posamezno enoto krvi ali komponente krvi od krvodajalca do končnega uporabnika.

Hemovigilanca je organizirana na enak način kot slovenska transfuzijska služba. Sestavljajo jo: Zavod RS za transfuzijsko medicino s pripadajočimi centri za transfuzijsko dejavnost (Novo mesto, Izola, Nova gorica, Slovenj Gradec, Jesenice, Trbovlje in krvna banka Brežice), Center za transfuzijsko medicino Maribor z enotama Ptuj in Murska Sobota ter Transfuzijski center Celje.

SPREMLJANJE IN BELEŽENJE NEŽELENIH REAKCIJ IN DOGODKOV

Hemovigilanco razdelimo na tri področja delovanja, tj. spremljanje in beleženje *neželenih reakcij pri prejemnikih* krvnih komponent, spremljanje *neželenih reakcij pri darovalcih krvi* oz. krvnih komponent ter spremljanje *neželenih dogodkov, povezanih s krvno komponento*. Sistem hemovigilance v skladu z njihovo resnostjo ukrepa oziroma poroča regulatornemu telesu (JAZMP).

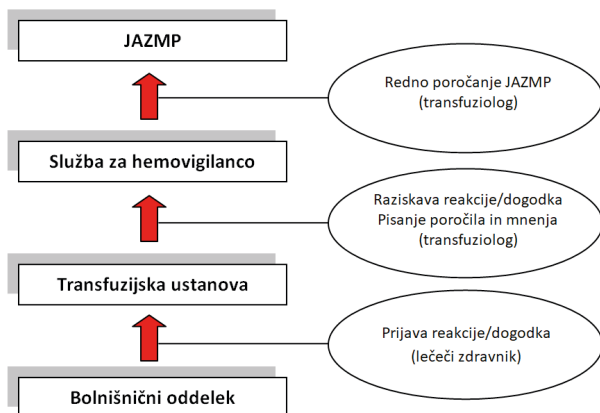
- *Huda neželena reakcija* je z odvzemom ali transfuzijo krvi oziroma komponent krvi povezan nehoten odziv pri *krvodajalcu ali bolniku*, ki je lahko smrten, smrtno nevaren, povzroči stanje invalidnosti ali nezmožnosti za delo ali ima za posledico hospitalizacijo ali zbolewnost ali podaljšanje hospitalizacije ali zbolewnosti.
- *Hud neželen dogodek* je kakršen koli neželen dogodek v zvezi z zbiranjem, testiranjem, predelavo, shranjevanjem in razdeljevanjem krvi in komponent krvi, ki bi utegnil povzročiti smrt ali ogroziti življenje ter povzročiti stanje invalidnosti ali nezmožnosti za delo ali ima za posledico hospitalizacijo ali zbolewnost ali podaljšanje hospitalizacije oziroma zbolewnosti.

Lahko se zgodi na katerikoli ravni, tj. od odvzema pri krvodajalcu do transfuzije krvi oz. komponente krvi. Pravih neželenih dogodkov je zelo malo. V večini gre za skorajšnje napake, ki bi neopažene lahko vodile v hude zaplete.

NEŽELENE REAKCIJE OB TRANSFUZIJI, PRIJAVA IN POGOSTOST

Prijava neželene reakcije ob transfuziji krvi je opredeljena v Zakonu o preskrbi s krvjo in v Pravilniku o hemovigilanci. Zakonodaja zahteva, da zdravniki in drugi zdravstveni delavci nemudoma prijavijo transfuzijskemu zavodu, centru ali bolnišnični krvni banki kakršnekoli

hude neželene reakcije, ki jih opazijo pri prejemnikih med transfuzijo ali po transfuziji in ki jih lahko pripišemo kakovosti ali varnosti krvi in komponent krvi (Slika 1).



Slika 1. Postopek prijave neželene reakcije oz. dogodka.

Že več let v Sloveniji opažamo manj pogosto prijavljanje transfuzijskih reakcij (za leto 2020, I. Marić osebna komunikacija, oktober 2021) (Slika 2). Ocenjujemo, da je glavni razlog redkejšje prijavljanje reakcij s strani lečečih zdravnikov, zlasti blagih reakcij, ki jih po njihovi oceni ni smiselno prijavljati. Dodatni vzrok je verjetno neprijazen način prijavljanja; trenutno poteka prijavljanje reakcij preko papirnatega obrazca, elektronsko prijavljanje on-line še ni možno. Kazalnik kakovosti sistema hemovigilance je število prijavljenih reakcij na 1000 izdanih enot, ki je pri nas v zadnjih letih precej pod 1, v državah z dobrim sistemom prijavljanja pa je med 2,0 in 4,0. Ker bolnike vsekozi premeščamo na različne oddelke, osebje, ki skrbi za bolnike, pa se stalno izmenjuje, je smiselno vsako reakcijo prijaviti, da lahko pri nadaljnjih transfuzijah osebje opozorimo na možnost njenega nastanka. Najpogostejše neželene reakcije po transfuziji so febrilne nehemolitične reakcije in alergijske reakcije, med hudimi pa TACO. Prijavljenih primerov TRALI je malo (Tabela 4).



Slika 2. Število prijav neželenih transfuzijskih reakcij (NTR) v obdobju 2005–2020.

NEŽELENI DOGODKI OB TRANSFUZIJI

Neželeni dogodki so vsi nepričakovani dogodki, povezani z roko vanjem s krvjo oz. krvno komponento, od odvzema krvi do transfuzije. Skoraj vedno so posledica človeške napake oz. odmika od ustaljenih (predpisanih) postopkov (Tabela 5). Razdelimo jih v štiri kategorije:

- A. *transfuzija napačne komponente* (najpogostejše zaradi nepopolne identifikacije prejemnika krvne komponente, v primeru transfuzije, nekompatibilne v krvnoskupinskem sistemu ABO, lahko smrtno nevarna);
- B. *transfundirana komponenta ne ustreza zahtevam* (neustrezen CMV status krvi, neobsevanje enote, antigensko neskladna enota itd.);
- C. *napačno ravnanje s krvjo zunaj transfuzijskega centra* (napake, ki se zgodijo, ko je kri izdana na oddelke, redko sporočene transfuzijski ustanovi; neprimeren transport krvi, podaljšana transfuzija, uporaba neprimernega transfuzijskega sistema, nepravilno shranjevanje krvi na oddelku, nepravilno taljenje plazme itd.);
- D. *skorajšnje napake* (vse napake, ki jih prestrežemo).

Tabela 4. Vrste in pogostost neželenih transfuzijskih reakcij v obdobju 2016–2020.

Transfuzijska reakcija	2016	2017	2018	2019	2020
akutna hemolitična reakcija	0	0	0	0	0
odložena hemolitična reakcija	0	0	2	1	0
potransfuzijska purpura (PTP)	0	0	0	0	0
s transfuzijo povezana GvHD (TA-GvHD)	0	0	0	0	0
TRALI	0	0	0	0	3
TACO	11	5	8	3	7
alergijska reakcija	51	34	35	39	21
anafilaktična reakcija	4	0	1	0	0
febrilna nehemolitična reakcija (FNHTR)	60	38	47	36	37
bakterijska okužba	0	0	0	0	0
virusna okužba	2	1	0	0	0
hipotenzija	0	0	3	3	1
s transfuzijo povezana dispneja (TAD)	1	1	0	2	0
drugo	0	2	1	0	0
SKUPAJ	129	81	97	84	69
na 1000 izdanih enot	1,07	0,56	0,9	0,81	0,71

Legenda: GvHD – bolezen presadka proti gostitelju; TACO – s transfuzijo povezana preobremenitev krvnega obtoka; TRALI – akutna, s transfuzijo povezana poškodba pljuč.

Tabela 5. Prijavljeni neželeni dogodki v Sloveniji v obdobju 2015–2019.

Neželeni dogodek	2015	2016	2017	2018	2019
transfundirana napačna komponenta	0	3	1	2	3
transfundirana komponenta ne ustreza zahtevam	2	1	3	4	1
napačno ravnanje s krvjo na oddelku	21	7	10	13	23
skorajšnje napake	792	1056	1114	1074	1004

Med neželenimi dogodki velja izpostaviti t. i. napačno kri v epruveti (*angl.* wrong blood in the tube, WBIT). Gre za situacijo, ko:

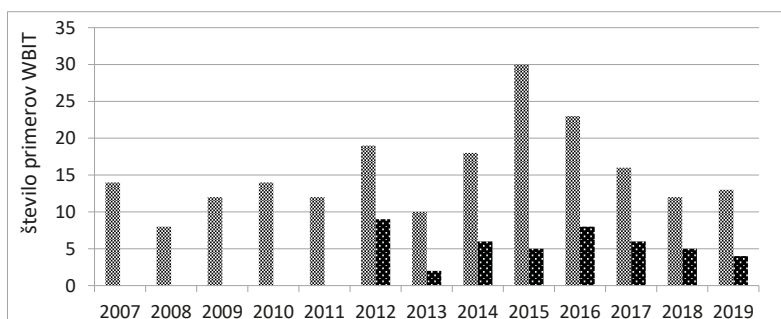
1. kri odvzamemo napačnemu bolniku in jo označimo s podatki pravega bolnika (»napačno odvzeta kri«);
2. kri odvzamemo pravemu bolniku, a vzorec označimo s podatki drugega bolnika (»napačno označen vzorec«).

Gre za enega izmed najbolj neugodnih dogodkov, saj transfuzijska ustanova oz. laboratorij razen neujemanja krvnih skupin (če so predhodno določene) nima nobenih drugih orodij za odkritje napake. Če odpovejo dodatne kontrole (določitev krvne skupine pred transfuzijo ob dejstvu, da bolnik ni imel predhodno določenih krvnih skupin v transfuzijskem laboratoriju), ima lahko napaka življenje ogrožajoče posledice. Bolniku zaradi neskladne transfuzije v sistemu AB0 grozi akutna hemoliza.

Napake, ki vodijo do »napačne krvi v epruveti«:

- nepravilna identifikacija bolnika ob odvzemu krvi;
- vzorec ni bil označen ob bolnikovi postelji;
- vzorca ni označila oseba, ki je odvzela kri;
- uporabljena je bila predhodno označena epruveta.

V Sloveniji Služba za hemovigilanco na ZTM beleži vse zaznane primere napačne krvi v epruveti (Slika 3). Do sedaj zaradi napačne krvi v epruveti ni prišlo do neskladne transfuzije v sistemu AB0 in akutne hemolize. V raziskavi iz leta 2019 sta avtorici Bricl in Dolinar pregledali primere napačne krvi v epruveti v obdobju 2012–2017 in prepoznali 37 primerov. Ugotovljeno neskladje je bilo vedno ustrezno obravnavano, naročnik pa je bil o neskladju obveščen. Predlagali so tudi korektivne ukrepe. Napačna kri v epruveti je bila poslana z 21 različnih oddelkov in ustanov, od tega je bil na 12 oddelkih to zgolj enkratni dogodek. Noben dogodek ni imel za posledico transfuzije neskladne komponente v sistemu AB0, ker so neujemanje pravočasno zaznali.



Slika 3. Število primerov napačne krvi v epruveti (WBIT) v Sloveniji v obdobju 2007–2019.

Legenda: svetlo sivi stolpci – vsi primeri; temno sivi stolpci – primeri v ljubljanski regiji (UKC Ljubljana, Onkološki inštitut).

ZAKLJUČEK

Hemovigilanca je neločljiv del klinične in laboratorijske transfuzijske prakse ter preskrbe s krvjo. Vpletena je v vsak korak zagotavljanja varnosti in kakovosti krvi in krvnih komponent. Pomaga pri vpeljavi številnih preventivnih ukrepov in mehanizmov za varnejšo transfuzijo. V Sloveniji opazujemo trend zmanjševanja števila prijav neželenih reakcij, ki traja že več kot 10 let. Delež blagih reakcij med vsemi prijavljenimi je bolj ali manj stalen in znaša 80–90 %. Kljub manj aktivnemu prijavljanju transfuzijskih reakcij, kar lahko kaže na zmanjšano občutljivost v sistemu hemovigilance, v Sloveniji hemolitičnih transfuzijskih reakcij zaradi neskladja v sistemu AB0 ne beležimo. To pomeni, da s ključnimi kontrolami krvne skupine (tj. določitev krvne skupine pred transfuzijo, določitev krvne skupine v laboratoriju) še vedno zaznamo vse

potencialne neželene dogodke, po katerih bi lahko prišlo do neskladne transfuzije v sistemu ABO. Hemovigilanca v Sloveniji je postala zrel sistem, a so za nadaljnji razvoj nujni vlaganja in izboljšave na področju informacijskega sistema (enotno elektronsko poročanje, sistem identifikacije bolnikov).

LITERATURA

1. Squires JE. Risk of transfusion. *South Med J* 2011;104:762–9.
2. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse reactions to transfusion of blood products and best practices for prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2017;29:271–90.
3. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013;382: 984–94.
4. Silvergleid AJ. Approach to the patient with a suspected acute transfusion reaction. In: Kleinman S, ed. *UpToDate*. Waltham, Massachusetts: UpToDate; 2021. Dosegljivo 05.10.2021 na URL: www.uptodate.com.
5. Silvergleid AJ. Transfusion-associated circulatory overload (TACO). In: Kleinman S, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate; 2021. Dosegljivo 05.10.2021 na URL: www.uptodate.com.
6. Bricl I, Marić I. Hemovigilanca-poročilo 2016. *Revija ISIS*, Oktober 2017;26(10): 54–9.
7. Bricl I, Marić I. Poročilo Službe za hemovigilanco za leto 2017. *Revija ISIS* 2018;27(12): 31–3.
8. Bricl I, Marić I. Poročilo službe za hemovigilanco za leto 2018. *Revija ISIS* 2019; 28(12):42–4.
9. Bricl I, Marić I. Poročilo službe za hemovigilanco za leto 2019. *Revija ISIS* 2020;29(12):53–5.
10. Savinkina AA, Haass KA, Sapiano MRP, Henry RA, Berger JJ, Basavaraju SV, et al. Transfusion-associated adverse events and implementation of blood safety measures - findings from the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion* 2020;60:S10–S16.
11. Narayan S, Poles D, et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2020 Annual SHOT Report (July 2021).
12. Dolinar U, Bricl I. Napačna kri v epruveti: Spodrsrlaj ali nevarnost za bolnika. *Zdr Vestn* 2019;88:468–78.