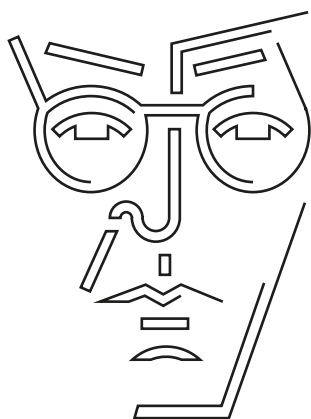




**Izbrana
poglavja
iz interne
medicine**

2024

UREDNIKA
ZLATKO FRAS
in MITJA KOŠNIK



Izbrana poglavja iz interne medicine

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

616.1/.4(075.8)

IZBRANA poglavja iz interne medicine : [univerzitetni učbenik] / urednika Zlatko
Fras in Mitja Košnik. - Ljubljana : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino :
Slovensko zdravniško društvo, 2024

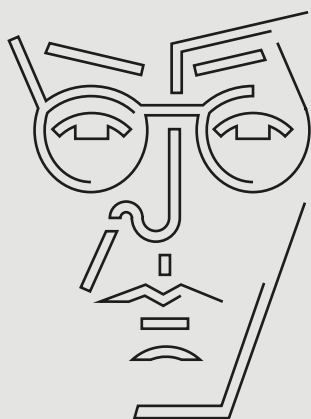
ISBN 978-961-90302-6-4 (Medicinska fakulteta, UL)
COBISS.SI-ID 212588035

ISBN 978-961-90302-6-4



9 789619 030264

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

univerzitetni učbenik

Urednika

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

Recenzenta

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

Jezikovni pregled

Mira Turk Škraba

Založnika

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

Leto izdaje

2024

Naklada

600 izvodov

Oblikovanje in priprava za tisk

Zdravko Topolnjak

Tisk

Koncept, Ljubljana

IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE

I	PULMOLOGIJA	13
	Kaj za pljuča pomeni kajenje elektronskih cigaret	
	Zala Leštan Ramovš	15
	Kako preprečiti nastanek nepovratne okvare dihalne poti pri bolniku z astmo	
	Sabina Škr gat, Saša Rink	25
	Kdaj je kašelj oslovski?	
	Valentin Urlep, Mirč Petrovec, Matjaž Turel	31
II	HEMATOLOGIJA	39
	Specializirani hematološki laboratorij - kdo smo, kje smo in kaj delamo	
	Helena Podgornik	41
	Nova zdravila in nove težave pri kronični limfocitni levkemiji	
	Matevž Škerget, Tajda Starman	49
	Nova zdravila in nove težave pri bolniku z diseminiranim plazmocitomom	
	Andraž Dobnik, Karla Rener	57
III	GASTROENTEROLOGIJA	63
	Funkcionalna disfunkcija in funkcionalna dispepsija	
	Živa Makovec	65
	Motilitetne motnje tankega in debelega črevesa	
	Saša Štupar, Lojze Šmid	75
	Sindrom razdražljivega črevesa	
	Borut Štabuc	87
	Hipersenzitivnostne bolezni po novi nomenklaturi evropske akademije za alergijo in klinično imunologijo. Nov pogled na alergijske bolezni prebavil.	
	Nika Lalek	99
IV	KARDIOLOGIJA IN VASKULARNA MEDICINA	109
	Srčna amiloidoza	
	Gregor Zemljič	111
	Zdravljenje hipertenzije pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem in kronično ledvično boleznijo	
	Nina Božič Ješe, Jana Brguljan Hitij	121
	Obstruktivna spalna apneja - oblika sekundarne hipertenzije?	
	Andrej Erhatič	129
	Opredeljevanje predklinične ateroskleroze	
	Borut Jug	137
	Neprenašanje statinov – kako diagnostično in terapevtsko ukrepati v praksi?	
	Zlatko Fras	143
	Novosti in trendi v rehabilitaciji srčno-žilnih bolnikov	
	Marko Novaković	157

V	NEFROLOGIJA	163
	Obravava bolnika z okužbo sečil v urgentni ambulanti	
	Kaja Hrovatin	165
	Ponavljajoče in zapletene okužbe sečil	
	Ana Dovč	175
	Kronična ledvična bolezen – smernice KDIGO 2024	
	Barbara Vajdič Trampuž	185
VI	ENDOKRINOLOGIJA, DIABETES IN BOLEZNI PRESNOVE	191
	Pristop k obravnavi spontanah hipoglikemij	
	Nadan Gregorič, Špela Volčanšek	193
	Prilagajanje sodobnega neinzulinskega antidiabetičnega zdravljenja pred posegi	
	Miodrag Janić	203
	Tumorji hipofize: od klinične prezentacije do sodobne interdisciplinarne obravnave	
	Mojca Jensterle Sever	215
	Primarni aldosteronizem - klinični pristop	
	Tomaž Kocjan	227
VII	ŠČITNICA / NUKLEARNA MEDICINA	235
	Ščitnica in telesna masa	
	Katja Zaletel, Simona Gabersček	237
	Pomen odkrivanja ščitničnih bolezni	
	Simona Gabersček	243
	Molekularna slikovna diagnostika tumorjev hipofize	
	Luka Ležaić	251
VIII	KLINIČNE POTI	259
	Zakaj potrebujemo in oblikujemo klinične poti	
	Zlatko Fras	261
	Periferna arterijska bolezen – klinična pot	
	Vinko Boc, Aleš Blinc	277
	Venski trombembolizmi – klinična pot	
	Gregor Tratar	283
	Poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni – klinična pot	
	Matevž Harlander	291
	Klinična pot obravnave bolnika z zapleti jetrne ciroze	
	Andrej Hari, Anja Rihtaršič, Borut Štabuc	299
IX	AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI	313
	Odznačenje alergije za penicilin	
	Peter Kopač	315
	Novosti pri razvrščanju in zdravljenju vaskulitisov, povezanih z ANCA	
	Alojzija Hočevnar	325
	Ekspozom	
	Miran Brvar	337

	Povezanost med predpisovanjem psihotropnimi zdravili in številom zastrupiev z njimi	
	Matej Dobravc Verbič, Miran Brvar, Iztok Grabnar.....	349
	Povrhinja venska tromboza	
	Barbara Eržen.....	357
	Kako določiti intenzivnost zdravljenja pri starejšem bolniku - priporočila	
	Mišo Šabovič.....	365
X	PREPREČEVANJE NOTRANJIH BOLEZNI S CEPLJENJEM	371
	Cepiva za odrasle in starejše	
	Alojz Ihan.....	373
	Cepljenje proti HPV	
	Špela Smrkolj.....	377

- Prof. dr. Aleš Blinc, dr.med., Klinični oddelek za žilne 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
- Asist. dr. Vinko Boc, dr.med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana;
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Nina Božič Ješe, dr.med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, Ljubljana
- Doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
- Prof. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Center za klinično fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, SI-1000 Ljubljana
- Andraž Dobnik, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. Matej Dobravc Verbič, mag. farm., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana
- Ana Dovč, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Andrej Erhartič, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Barbara Eržen, dr. med., Klinični oddelek za žilne 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
- 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, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Simona Gabersček, dr.med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

- Prof. dr. Iztok Grabnar, mag. farm., Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana
- Nadan Gregorič, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Andrej Hari, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 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, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Alojzija Hočevar, dr.med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Bolnica dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Kaja Hrovatin, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni specialist internist, presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
- Prof. dr. Borut Jug, 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, Univerza 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
- Asist. dr. Peter Kopač, dr.med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

- Doc. dr. Renata Košir Pogačnik, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika,
dr.med., Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za
ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v
Ljubljani
- Asist. dr. Nika Lalek, dr.med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,
Golnik 36, SI-4204 Golnik; Bolnišnica Topolšica, Topolšica 64,
SI-3326 Topolšica; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Zala Leštan Ramovš, 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 4, SI-1000 Ljubljana
- Živa Makovec, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525
Ljubljana
- Asist. dr. Marko Novaković, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za
žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Miroslav Petrovec, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za
mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza
v Ljubljani, Zaloška 4, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Helena Podgornik, univ.dipl. inž.kem.inž., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525
Ljubljana
- Asist. Karla Renner, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, 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
- Anja Rihtaršič, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525
Ljubljana
- Saša Rink, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525
Ljubljana
- Prof. dr. Špela Smrkolj, dr.med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Šlajmerjeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za ginekologijo
in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Šlajmerjeva 3, SI-1000 Ljubljana
- Tajda Starman, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525
Ljubljana

- Prof. dr. Mišo Šabovič, dr.med., Klinični oddelek za žilne 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
- Doc. dr. Matevž Škerget, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, 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
- Prof. dr. Sabina Škrbat, 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, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Alojz Šmid, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Štabuc, dr.med., višji zdravstveni svetnik, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Saša Štupar, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Gregor Tratar, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza 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
- Valentin Urlep, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Barbara Vajdič Trampuž, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, 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
- Asist. Špela Volčanšek, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Katja Zaletel, dr.med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za
interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Gregor Zemljič, dr. med., Oddelek za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije
srca, Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525
Ljubljana



PULMOLOGIJA

I

ELEKTRONSKE CIGARETE IN NJIHOV VPLIV NA PLJUČA

ZALA LEŠTAN RAMOVŠ

IZVLEČEK

Elektronske cigarete in druge elektronske naprave za kajenje delujejo na principu uparjanja tekočin, ki vsebujejo nosilni tekočini propilen glikol in glicerol, nikotin in arome. Te naprave promovirajo kot varnejšo alternativo tradicionalnemu kajenju, saj ne vključujejo izgorevanja tobaka. Kljub temu ni dovolj dokazov, ki bi potrdili njihovo varnost. Tobačna industrija jih marketinško usmerja na mlade nekadilce, med katerimi uporaba elektronskih naprav za kajenje strmo narašča. Vendar pa visoke koncentracije nikotina v tekočinah za elektronske naprave za kajenje lahko povzročijo odvisnost in povečujejo tveganje za prehod na klasične cigarete. Vse več je neodvisnih študij, ki kažejo, da uporaba elektronskih naprav za kajenje prinaša resna akutna in dolgoročna zdravstvena tveganja, predvsem za pljuča in srčno-žilni sistem. Akutne posledice vključujejo bronhokonstrikcijo ter akutno vnetje dihalnih poti, poslabšanja astme ter možen razvoj akutnega pnevmonitisa in sindroma akutne dihalne stiske pri odraslem. Kopičijo se dokazi o postopnem nastanku z uporabo elektronskih izdelkov za kajenje povezane kronične obstruktivne pljučne bolezni. Med stranskimi produkti segrevanja tekočin za naprave za elektronsko kajenje pa so tudi potrjeni karcinogeni, kar kaže na rakotvorni potencial dolgoročne uporabe teh izdelkov. Kljub obljubam tobačne industrije o zmanjšanem tveganju za zdravje v primerjavi s klasičnimi cigaretami, bi morala biti uporaba elektronskih izdelkov za kajenje strogo regulirana.

Ključne besede: elektronske cigarete, elektronski izdelki za kajenje, nikotin, odvisnost, lipoidna pljučnica, sindrom akutne dihalne stiske pri odraslem, bronhokonstrikcija, karcinogeni.

ABSTRACT

Electronic nicotine delivery systems, including electronic cigarettes are alternative, non-combustible tobacco products that generate inhalable aerosols containing nicotine, flavors and the base constituents propylene glycol, and vegetable glycerin. Despite the absence of tobacco smoke, the relative safety of inhaling e-cigarette aerosols has not been confirmed by independent studies. The marketing strategies of the tobacco industry target young never-smokers which has led to the abrupt rise of vaping amongst adolescents. Nicotine concentrations in e-liquids can be high and lead to nicotine addiction and transition to classic cigarette smoking. A growing number of independent studies show that there are acute and chronic health risks associated with vaping, especially regarding the lungs and cardiovascular system. The acute consequences of vaping include bronchocon-

striction and airway inflammation, asthma exacerbations and the possible development of acute pneumonitis and acute respiratory distress syndrome. There is more and more evidence that vaping leads to the development of chronic obstructive lung disease, similar to classic cigarette use. Additionally, thermic degradation of e-liquids leads to the production of well-known carcinogens, highlighting the malignant potential of vaping products. Despite previous assertions of risk-reduction compared to classic combustible cigarettes, made by the tobacco industry, the use of vaping products should be strictly regulated.

Keywords: e-cigarettes, vaping products, nicotine, addiction, lipoid pneumonia, acute respiratory distress syndrome, bronchoconstriction, carcinogens.

KAJ SO ELEKTRONSKE CIGARETE IN ELEKTRONSKE NAPRAVE ZA KAJENJE

Elektronske cigarete in druge elektronske naprave za kajenje so naprave, ki delujejo na principu uparjanja tekočine, ki jo grelnik segreje, da ustvari aerosol, ki ga uporabnik nato vdihne. Simulirajo občutek kajenja običajne cigarete, vendar brez izgorevanja tobaka. Tobačna industrija jih tako promovira kot zdravju manj škodljivo alternativo tradicionalnim cigaretam. Ob prepovedi oglaševanja nikotinskih izdelkov v klasičnih medijih poteka preomocija predvsem prek vplivnežev in socialnih omrežij. Oglasi pogosto poudarjajo, da elektronske cigarete ne vsebujejo katrana ali tobačnega dima, kar naj bi bilo manj škodljivo za pljuča in zdravje nasploh. Nagovarjajo predvsem mlade in elektronske naprave za kajenje predstavljajo kot napredne, sodobne naprave, ki združujejo tehnologijo z modernim življenjskim slogom. V oglasih prikazujejo visokotehnološke lastnosti, kot so dolgotrajne baterije, prilagajanje moči in napredno oblikovanje. Proizvajalci pogosto poudarjajo širok nabor okusov in arom, od sadnih okusov do okusov po slaščicah. Arome so prikazane kot nekaj privlačnejšega in zabavnejšega od tradicionalnega kajenja. Elektronske cigarete pogosto oglašujejo kot pripomoček, ki lahko pomaga ljudem, da prenehajo kaditi običajne cigarete. Ta strategija temelji na ideji, da lahko uporabniki postopoma zmanjšajo svojo odvisnost od nikotina, saj mnoge tekočine za kajenje s pomočjo elektronskih naprav omogočajo prilagajanje vsebnosti nikotina (1–4).

ALI IMAJO ELEKTRONSKE NAPRAVE ZA KAJENJE KOT SREDSTVO ZA OPUŠČANJE KAJENJA RES SMISEL?

Glede učinkovitosti elektronskih naprav za kajenje pri opuščanju kajenja je na voljo pre malo kakovostnih in od industrije neodvisnih raziskav, zato ni možno trditi, da so učinkovita pomoč pri opuščanju kajenja (5). Šele čas bo pokazal, ali bo morebitni vpliv na opuščanje kajenja med odraslimi odtehtal škodo, povzročeno s promocijo uporabe tovrstnih izdelkov med mladostniki. Postopno zmanjševanje uporabe tobačnih izdelkov med mladimi v zadnjih desetletjih namreč nakazuje, da v odsotnosti elektronskih izdelkov za kajenje mnogi izmed njih nikoli ne bi uporabili izdelkov z nikotinom (1).

Daljše obdobje smo namreč beležili zmanjševanje razširjenosti kajenja med mladostniki. Slovenske raziskave med mladostniki kažejo, da so se med letoma 2014 in 2018 deleži 15-letnikov, ki so poročali o kajenju bodisi vsakodnevno bodisi vsaj enkrat na teden ali pogosteje, občutno znižali. V letu 2014 je vsaj enkrat na teden kadilo 13,1 % 15-letnikov, v letu 2018 pa 8,8 % 15-letnikov. V istem obdobju se je delež 15-letnikov, ki vsakodnevno kadijo,

znižal z 8,6 na 5,4 %. Tudi na ravni Evrope kaže, da se je delež 15- do 16-letnih všolanih mladostnikov, ki so v zadnjih 30 dneh kadili cigarete, znižal s 36 % v letu 2003 na 22 % v letu 2015 in na 19 % v letu 2019, delež vsakodnevnih kadičev pa s 24 % v letu 2003 na 11 % v letu 2015 in na 9 % v letu 2019 (6).

Medtem ko zagovorniki elektronskih naprav za kajenje te promovirajo kot orodje za prenehanje kajenja za odrasle, ti privlačijo predvsem mlade uporabnike, pri katerih njihova uporaba skozi čas narašča. Med všolanimi 15-letniki je v letu 2014 o uporabi elektronskih cigaret v zadnjih 30 dneh poročalo 0,9 % všolanih 15-letnikov, v letu 2018 pa je bil ta delež znatno višji, to je 10,1 % (14,5 % fantov in 5,3 % deklet). Leta 2020 je uporabljalo elektronske izdelke za kajenje 6,7 % odraslih, vendar kar 28,3 % mladih odraslih (v starosti od 18 do 24 let) in 19,6 % srednješolcev. Izpostavljenost nikotinu lahko pri mladostniku povzroči zasvojenost, za katero so razvijajoči se možgani mladostnikov bolj dovzetni. Raziskave tudi kažejo, da je uporaba elektronskih cigaret med mladostniki in mladimi odraslimi, ki ne kadijo, povezana z višjim tveganjem (4-krat) za kajenje klasičnih tobačnih izdelkov (6).

V Sloveniji je tobak vodilni preprečljivi dejavnik tveganja za prezgodnjo smrt in izgubljena zdrava leta življenja. V obdobju 2017–2019 je v Sloveniji v povprečju letno zaradi bolezni, ki jih pripisujemo kajenju, umrlo 3123 prebivalcev, kar pomeni skoraj 9 smrti dnevno ali 60 vsak teden. Med letoma 2014 in 2019 smo sicer med odraslimi prvič po daljšem obdobju in v času uvajanja novih zakonodajnih ukrepov nadzora nad tobakom zaznali znižanje odstotka kadičev skupaj in pri obeh spolih, izraziteje pri moških. Po podatkih iz leta 2020 v Sloveniji kadi približno petina odraslih prebivalcev v starosti od 18 do 74 let, večina je moških. Še leta 2014 je kadila približno četrtina odraslih prebivalcev Slovenije (6). Vpliv pojava elektronskih cigaret in izdelkov za kajenje na celokupni trend kajenja klasičnih tobačnih izdelkov med mladostniki in odraslimi še ni jasen.

ALI SO ELEKTRONSKI IZDELKI ZA KAJENJE RES VARNEJŠI ZA ZDRAVJE?

Kljub temu da tobačna industrija poskuša elektronske naprave za kajenje prikazati kot varnejšo alternativo kajenju, se je treba zavedati, da so elektronske cigarete in druge tovrstne naprave za kajenje prišle na trg brez obsežnega predkliničnega toksikološkega testiranja ali dolgoročnih varnostnih študij, ki so zahtevane za koncenvionalna zdravila za opustitev kajenja ali medicinske naprave. Sestava tekočin za elektronske naprave za kajenje ni standardizirana in tako samo število različnih sestavin in razmerij med njimi ter njihova termična obdelava pri različnih temperaturah, ki omogočajo uparjanje, otežuje razumevanje njihovega vpliva na zdravje ljudi ter načrtovanje in izvedbo neodvisnih raziskav, ki lahko proučijo vpliv na zdravje (1).

Aerosol, ki ga proizvajajo te naprave, sicer klasično vsebuje propilen glikol in glicerol (v 95 %) ter kombinacijo nikotina, arom in drugih aditivov (5 %). Vnos nikotina je pri izkušenih uporabnikih elektronskih cigaret primerljiv vnosu pri kajenju cigaret, pri manj izkušenih uporabnikih pa je lahko nižji. Za številne od teh snovi, predvsem za topila in arome, ni znano, kakšne učinke na zdravje imajo ob dolgoročni izpostavljenosti. Obseg izpostavljenosti škodljivim snovem je zelo različen in odvisen od značilnosti izdelka in tekočine ter načina uporabe elektronskih cigaret.

Nosilni tekočini

Primarni sestavini v tekočinah za elektronske naprave za kajenje sta propilen glikol in glicerol oz. glicerol, ki s svojimi higroskopičnimi značilnostmi zagotavljata, da tekočina ohrani vlago in se ne izsuši. Prisotni sta v 0,4–98 %. Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) jih ob zaužitju smatra za varne za uporabo pri človeku in v resnici se široko uporabljata v prehranski industriji, njihova varnost pri vdihavanju pa ni raziskana (4). Propilen glikol uporabljajo tudi v proizvodnji poliestra in sredstev proti zamrzovanju, ob intravenskem vnosu pa je nevrotoksičen in nefrotoksičen. Ob krajši poklicni izpostavljenosti propilen glikolu deluje kot dražljivec in v pljučih aktivira receptorje TRPV1 in TRPA1 na živcih, ki oživčujejo dihalne poti. Stimulacija teh receptorjev je eden izmed sprožilnih dejavnikov preodzivnosti dihalnih poti in vnetja pri astmi (3). Zaradi higroskopičnih značilnosti lahko propilen glikol in glicerol vplivata na izsušitev epitelijske dihalne poti in tako sprožata epitelijski stres in vnetni odziv (2). Propilen glikol in glicerol tudi povečujeta izločanje sluzi iz respiratornega epitelijskega vodnika v povečanje koncentracije proteina MUC5AC (3). Študije so tudi pokazale, da se tako propilen glikol kot glicerol vpletata v znotrajcelični metabolizem lipidov in povročata njihovo nabiranje v pnevmocitih tipa 2 in alveolarnih makrofagih, ki tako postanejo penasti makrofagi s posledično okrnjeno funkcijo in metabolizmom surfaktanta. Hkrati s pojavom penastih makrofagov se pojavi tudi zapoznel imunski odgovor (2).

Ogrevanje tuljave elektronskih naprav za kajenje povzroči termično razgradnjo, oksidacijo in pirolizo propilen glikola in glicerola, pri čemer se proizvajajo aldehidi, kot so formaldehid, acetaldehid in akrolein – kemikalije, ki so znane kot rakotvorne snovi in so med najbolj škodljivimi v tobačnem dimu in tudi v hlapu elektronskih cigaret (5). Sprožajo vnetje in proizvodnjo reaktivnih kisikovih spojin ter vodijo v poškodbo deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki jih še poslabšuje okvara popravljivih mehanizmov za poškodbe DNK (5). Mednarodna agencija za raziskave raka je na podlagi raziskav formaldehid in acetaldehid uvrstila med človeške kancerogene snovi skupin 1 in 2B, kar bi pri uporabnikih elektronskih naprav za kajenje moral biti razlog za zaskrbljenost (7).

Nikotin

Nikotin je primarna psihoaktivna in zasvojljiva komponenta tobaka. Deluje na nikotinske acetilholinske receptorje, ki se nahajajo v možganih in perifernem živčnem sistemu. Čeprav je povezan z negativnimi stranskimi učinki, predvsem na srčno-žilni sistem, nikotin aktivira nagradne sisteme v možganih in povečuje verjetnost nadaljnje uporabe. Sčasoma nikotin povzroči spremembe v nevronih z zmanjšano občutljivostjo receptorjev na drogo in potrebne so večje doze nikotina, da se dosežejo enaki nagradni učinki za uporabnika, kar vodi v odvisnost. Nekatere študije kažejo, da imajo najstniki povečano občutljivost na zasvojenost z nikotinom, ker njihovi nevrološki nagradni sistemi še niso popolnoma zreli. Poleg tega so nekatere študije pokazale, da je uporaba nikotina pri najstnikih povezana z oslabljenim spominom in kognitivnimi funkcijami (5).

Nikotin v elektronskih cigaretah povzroča akutno vazokonstrikcijo, kar povečuje tveganje za arterijsko hipertenzijo, endotelijsko disfunkcijo in druge srčno-žilne bolezni. Obstajajo dokazi, da uporaba elektronskih cigaret pospešuje trombogenezo in povečuje tveganje za miokardni infarkt in možgansko kap, zlasti pri mlajših uporabnikih. Neposredno vpliva na nevtrofilce in alveolarne makrofage, ki povečano izločajo proteaze in interleukin-8, njegov inhibični vpliv na ionske kanale pa vodi v povečano viskoznost sluzi v dihalih (5) Click or tap here to enter text.. Kronična aktivacija nikotinskih acetilholinskih receptorjev lahko inhibira apoptozo in sproži nekontrolirano proliferacijo celic, kar je eden izmed procesov,

vklučenih v karcinogenezo (4). Nikotin se tudi lahko metabolizira v karcinogena nitrozamin keton (NNK) in N'-nitrosonornikotin (NNN) (5).

V Evropski uniji, vključno s Slovenijo, velja direktiva o tobačnih izdelkih (TPD), ki določa regulacije za elektronske cigarete in elektronske tekočine, ki vsebujejo nikotin. Najvišja dovoljena koncentracija nikotina v elektronskih tekočinah je 20 mg/ml. Posodice za elektronske tekočine, ki vsebujejo nikotin, ne smejo preseči 10 ml. Prav tako kartuše za elektronske cigarete ne smejo preseči prostornine 2 ml. Vse elektronske tekočine, ki vsebujejo nikotin, morajo imeti zdravstvena opozorila, podobno kot velja za cigarete. Kljub temu je dejanski vnos nikotina pri posamezniku močno odvisen od posamezne elektronske naprave za kajenje in njenih prilagoditev ter njegovih kadilskih navad (6).

Arome in okusi

S privlačnimi aromami in okusi poskušajo proizvajalci elektronskih naprav za kajenje in elektronskih tekočin privabiti predvsem mlade. Te tekočine vsebujejo aldehide (z okusi vanilje, jagodičevja, cimeta, tobaka), benzil alkohol (konzervans), terpene (aroma rož, okus jabolka), pirazine (kava, čokolada), mentole in sladila, kot je etil maltol. Številne arome in njihove kombinacije rezultirajo v približno deset tisoč oglaševanih okusih elektronskih tekočin. Veliko teh kemikalij sicer uporabljamo v prehranski industriji in kozmetiki, njihova varnost ob vdihavanju pa ni dovolj raziskana. To je še posebno zaskrbljujoče v primeru aldehydnih sestavin, kot sta vanilin in cinamaldehyd (5). Arome cimeta in vanilje so v študijah močno povezane s pojavi citotoksičnosti, vnetja in škodljivih posledic na DNK. Cinamaldehyd je v elektronskih tekočinah prisoten v visokih koncentracijah, ki *in vivo* povzročajo ciliarno cisfunkcijo in vnetje ter so citotoksične za epitelij dihalnih poti, povročajo pa tudi povečano izločanje interleukina 8 iz pljučnih fibroblastov (3). Masleni okusi, ki vsebujejo diacetil, so dokazano povezani s pojavom obliterativnega bronhiolitisa in tako imenovanega sindroma »popcorn lung«, ki so ga sicer prvič opisali pri delavcih v proizvodnji pokovke (8). 2,5-dimetilpirazin, ki ga najdemo v vanilinu in okusu čokolade, prek delovanja na ionski kanal vpliva na skozimembranski transport ionov, kar spremeni viskoznost sluzi v dihalih. Tudi priljubljene elektronske tekočine sladkega okusa ali z aromo mentola, mete ali sadnega okusa povezujejo s pojavom reaktivnih kisikovih spojin, poškodbo DNK in citotoksičnimi posledicami (5).

Dodatki v elektronskih tekočinah

Nekateri dodatki, zlasti oljne substance, so bili povezani z resnimi zdravstvenimi težavami, tudi z izbruhom poškodb pljuč, imenovanih EVALI. EVALI je kratica za »e-cigarette or vaping product use-associated lung injury« (v slov. pljučna poškodba, povezana z uporabo elektronskih cigaret ali elektronskih izdelkov za kajenje) in je bil leta 2019 v ZDA prepoznana kot javnozdravstvena kriza. Glavna komponenta, ki je bila povezana s primeri EVALI, je bil vitamin E acetat, zlasti v povezavi z nelegalno pridobljenimi tetrahidrokanabinol (THC) vsebujočimi elektronskimi izdelki za kajenje (1).

Vitamin E acetat je lipidna spojina, ki je v obliki aerosola zelo škodljiva za pljuča. Odloži se v alveole, kar povzroči kopičenje lipidov in sproži vnetno reakcijo, znano kot eksogena lipidna pljučnica. V mnogih primerih EVALI se je razvil sindrom akutne dihalne stiske pri odraslem (ARDS) z alveolarno infiltracijo, difuznim pljučnim vnetjem in povečano vaskularno permeabilnostjo. Inhalacija teh kemikalij sproži hiperaktivni imunski odziv z masivno rekrutacijo makrofagov, nevtrofilcev in limfocitov ter citokinskim viharjem. Pri bolnikih, ki so bili bronhoskopirani, so v bronhoalveolarnem lavatu dokazali prisotnost makrofagov, napolnjenih z lipidi, kar potrjuje lipidno pljučnico kot enega izmed ključnih patogenetskih mehanizmov (2).

Simptomi EVALI so raznoliki in lahko vključujejo tako respiratorne kot gastrointestinalne manifestacije, kar otežuje diferencialno diagnozo. Najpogostejše se pojavljajo dispneja, kašelj, bolečine v prsih, hipoksemija v kombinaciji s sistemskimi simptomi, kot so vročina, utrujenost, izguba telesne mase, ter gastrointestinalnimi simptomi, kot so bruhanje, driska ter bolečine v trebuhu. Izbruh je zaznamovalo več kot 2800 potrjenimi primerov in vsaj 68 smrti, predvsem med mladimi. Čeprav je veliko bolnikov s pravilnim zdravljenjem poploma okrevalo, so pri nekaterih posameznikih opazili dolgotrajno zmanjšano pljučno funkcijo v kombinaciji z brazgotinskimi spremembami pljuč, zlasti pri tistih, ki so razvili hudo obliko ARDS (2).

Aerosoli elektronskih naprav za kajenje vsebujejo tudi visoke koncentracije težkih kovin, kot so srebro, nikelj in aluminij, ter silikate in nanodelce, ki najverjetneje nastanejo kot posledica segrevanja kovinskih tuljav za uparjanje tekočine. Nanodelci, ki vsebujejo svinec, krom in nikelj, so izjemno prodorni in lahko vplivajo tudi na oddaljene organe, kot so kostni mozeg, vranica, srce in centralni živčni sistem, ne le na pljuča (9). Nanodelci titanovega dioksida in bakra delujejo kot inhibitorji respiratorne verige v mitohondrijih ter povzročajo poškodbe mitohondrijske in jedrne DNK (10).

NEKATERE POSLEDICE VDIHAVANJA AEROSOĻOV ELEKTRONSKIH NAPRAVAH ZA KAJENJE PRI ČLOVEKU

Vpliv na dihalne poti

Uporaba elektronskih cigaret povzroča lokalno vnetje dihalnih poti, kar je mogoče primerjati z akutnim vnetnim odzivom pri kajenju cigaret. Študije so pokazale povečanje markerjev vnetja, kot sta interlevkin-6 (IL-6) in interlevkin-8 (IL-8), ter rekrutacijo nevtrofilcev v bronhoalveolarnem lavatu uporabnikov elektronskih cigaret (2, 11). Uporabniki teh naprav poročajo o pogostejšem kašlju in izkašljevanju (12, 13). Presečne raziskave so pokazale asociacije med uporabo elektronskih naprav za kajenje in diagnozo astme pri mladostnikih in mladih odraslih (14). Poročali so o pogostejših poslabšanjih, povezanih z izpostavljenostjo dražilnim snovem in aromam v tekočinah za elektronske naprave za kajenje, ki so znani sprožilci bronhospazma (3).

Ali je prehodna bronhoobstrukcija na račun vnetja ter bronhospazma pri uporabnikih elektronskih naprav za kajenje več kot le akuten učinek in morebiti vodi v razvoj kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) sicer glede na kratek čas njihove prisotnosti na tržišču še ni mogoče z gotovostjo trditi, vsekakor pa so vplivi aerosolov na imunski sistem in epitelij dihalnih poti kompleksni in podobni tistim, ki jih povzročajo klasični tobačni izdelki.

V izkašljaju uporabnikov elektronskih cigaret je povečana količina s KOPB povezanih encimov elastaze in matriks metaloproteinaze-9 ter nevtrofilne mioeloperoksidaze in azurocidina. Ti encimi lahko povzročijo razgradnjo bazalnih membran in emfizem (11). Tako v epiteliju dihalnih poti kot v izkašljaju uporabnikov elektronskih naprav za kajenje ugotavljajo povečane koncentracije MUC5AC, ki je pri kadilcih klasičnih cigaret eden izmed ključnih označevalcev hipersekrecije mukusa (2). Vdihavanje aerosola iz elektronskih naprav za kajenje lahko povzroči oksidativni stres v pljučnem tkivu, kar prispeva k poškodbam celičnih membran, proteaz in DNK. Oksidativni stres je pomemben patofiziološki mehanizem pri vnetnih boleznih dihal, kot sta astma in KOPB, in tudi pri nastanku raka (5).

Vpliv na male dihalne poti in alveole

Vdihovanje aerosolov vpliva na povečano izločanje provnetnih citokinov IL-6 in IL-8 ne samo v dihalnih poteh, pač pa tudi v pljučnem parenhimu, v katerem aerosol elektronskih naprav za kajenje povzroča tudi stresne odzive in morfološke spremembe pljučnih firoblastov (11). Povečano količino provnetnih citokinov spremlja tudi zmanjšanje koncentracije glutatona, ki je sicer kritičen v vzpostavljanju znotrajceličnega oksidoredukcijskega ravnovesja (15, 16). Povečana je tudi količina v obtok sproščenega proteina Clarovih celic 16 (CC16), označevalca poškodbe alveolo-kapilarne membrane.

Uporabniki elektronskih cigaret in elektronskih naprav za kajenje so podvrženi povečanemu tveganju za nastanek resnih vnetnih pljučnih bolezni; opisani so primeri oz. serije primerov pojava lipidne pljučnice, eozinofilne pljučnice, difuzne alveolarne krvavitve, organizirajoče pljučnice, obliterativnega bronhiolitisa in preobčutljivostnega pnevmonitisa (1–3).

Slabša obramba proti patogenom

Povečana občutljivost za okužbe dihal, vključno z virusnimi in bakterijskimi okužbami, je ena od poročanih posledic uporabe elektronskih cigaret. Študije so pokazale, da uporaba elektronskih cigaret vpliva na imunski sistem z zmanjšanjem aktivnosti makrofagov in dendritičnih celic, kar lahko okrne sposobnost pljuč za obrambo pred okužbami. Dodatno je pri nekadilcih, ki so izpostavljeni aerosolu elektronskih naprav za kajenje opažena manjša intenziteta refleksa kašlja. Študije na živalih in celičnih kulturah so ob tem opisale tudi okrnjen mukociliarni transport, katerega zmanjšana učinkovitost na račun aerosolov tekočin v omenjenih napravah sicer pri človeku še ni bila dokazana (3, 9).

Karcinogeneza

Kljub temu da tekočine v elektronskih napravah za kajenje ne vsebujejo številnih kancerogenov, ki jih najdemo v cigaretnem dimu (npr. katrana), so laboratorijske študije pokazale, da kajenje z elektronskimi napravami proizvaja formaldehid, acetaldehid in akrolein – kemikalije, ki so znane kot rakotvorne snovi. Pri segrevanju tekočin v elektronskih napravah za kajenje pri visokih temperaturah pride do razgradnje nosilnih sestavin in nekaterih arom v te snovi, kar s poškodbo DNK in okvaro popravljalnih mehanizmov povzroči mutagenozo in lahko poveča tveganje za pljučnega raka in druge vrste raka (1–3). Karcinogeni so tudi nekateri razgradni produkti nikotina, npr. nitrozamin keton (NNK) in N'-nitrosonornikotin (NNN) (5).

Tobačni dim v povprečju za trikrat poveča število mutacij na celico v letu dni. Ker so elektronske cigarete in elektronske naprave za kajenje prisotne na tržišču šele 15 let, v široki uporabi pa šele od leta 2016, breme mutacij na račun poškodbe DNK ni znano, prav tako ne razsežnost dolgoročnih posledic. Tako v celicah ustne sluznice kot v celicah epitelijske dihal pa pri uporabnikih elektronskih naprav za kajenje ugotavljamo znatno pogostejše poškodbe DNK in somatske mutacije. Poškodbe so najštevilnejše pri vdihavanju aerosolov sladkega okusa, okusa mete, mentola ali sadja. V študijah na človeku so bile že 20 minut po vdihovanju aerosolov e-tekočine zaznane poškodbe DNK in povečano izražanje popravljalnih mehanizmov (5).

ZAKLJUČEK

Človeška pljuča so namenjena dihanju čistega zraka, dolgotrajno vdihavanje kakršnih koli snovi pa je lahko škodljivo. Potrebovali smo desetletja, da smo to razumeli in začeli preprečevati uničujoče učinke kajenja. Žal nas ta napaka ni izučila.

Elektronske cigarete in druge elektronske naprave za kajenje so orodje tobačne industrije za vzdrževanje odvisnosti od nikotina na ravni populacije. Dejstvo je, da obstaja le malo dokazov, da elektronske cigarete pomagajo pri prenehanju kajenja, in precej dokazov, da marketinške strategije tobačne industrije spodbujajo začetek uporabe sredstev za kajenje zlasti pri mladostnikih, kar lahko povzroči dolgoročno odvisnost od nikotina in povečuje tveganje za začetek kajenja. Povečuje se število dokazov, ki kažejo, da je kajenje z elektronskimi napravami resno akutno in dolgoročno tveganje za zdravje pljuč. Nihče tudi ne more utemeljeno trditi, da so elektronske cigarete dolgoročno varnejše od tobaka, saj kasne posledice vdihavanja slabo reguliranih in nepreverjenih substanc, ki jih tekočina v teh napravah vsebuje, niso raziskane.

LITERATURA

1. Jonas A. Impact of vaping on respiratory health. *BMJ* 2022;378:e065997.
2. Esteban-Lopez M, Perry MD, Garbinski LD, Manevski M, Andre M, Ceyhan Y, et al. Health effects and known pathology associated with the use of E-cigarettes. *Toxicol Rep* 2022;9:1357.
3. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. State of the Art Review: What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;366:l5275.
4. Ghuman A, Choudhary P, Kasana J, Kumar S, Sawhney H, Bhat R, Kashwani R. A Systematic Literature Review on the Composition, Health Impacts, and Regulatory Dynamics of Vaping. *Cureus* 2024;16:e66068.
5. Auschwitz E, Almeda J, Andl CD. Mechanisms of E-Cigarette Vape-Induced Epithelial Cell Damage. *Cells* 2023;12:2552.
6. Strategija za zmanjševanje posledic rabe tobaka. Dosegljivo 12. 10. 2024 na URL <http://www.vlada.si/>.
7. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1827–39.
8. Akpınar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss K. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J* 2004;24:298–302.
9. Kaur G, Pinkston R, McLemore B, Dorsey WC, Batra S. Immunological and toxicological risk assessment of e-cigarettes. *Eur Resp Rev* 2018;27:170119.
10. Lerner CA, Rutagarama P, Ahmad T, Sundar IK, Elder A, Rahman I. Electronic cigarette aerosols and copper nanoparticles induce mitochondrial stress and promote DNA fragmentation in lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;477:620–5.
11. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, Ford AA, Abdelwahab S, Rebuli ME, et al. E-cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:492–501.
12. Wang MP, Ho SY, Leung LT, Lam TH. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr* 2016;170:89–91.
13. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, Urman R, Hong H, Unger J, et al. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1043–9.
14. Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, Pagano I, Choi K. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med (Baltim)* 2017;105:226.
15. Prasad KN, Bondy SC. Electronic cigarette aerosol increases the risk of organ dysfunction by enhancing oxidative stress and inflammation. *Drug Chem Toxicol* 2022;45:2561–7.
16. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors Produced by Electronic Cigarettes and E-Juices with Flavorings Induce Toxicity, Oxidative Stress, and Inflammatory Response in Lung Epithelial Cells and in Mouse Lung. *PLoS One* 2015;10:116732.

KAKO PREPREČITI NASTANEK NEPOVRATNE OKVARE DIHALNE POTI PRI BOLNIKU Z ASTMO

HOW TO PREVENT IRREVERSIBLE RESPIRATORY DAMAGE IN A PATIENT WITH ASTHMA

SABINA ŠKRGAT^{1,2}, SAŠA RINK¹

IZVLEČEK

Astma je svojem kliničnem poteku heterogena bolezen. Vnetje, ki na ravni dihalne poti vztraja, vodi v nepovratno izgubo pljučne funkcije in preoblikovanje dihalne poti. V klinični praksi uporabljamo dva pomembna posredna kazalnika, na podlagi katerih sklepamo, da gre za eozinofilijo na ravni dihalne poti: ocena periferne eozinofilije in NO (dušikov oksid) v izdihanem zraku. Pri teh bolnikih je tudi večje tveganje za okvaro dihalne poti in upad pljučne funkcije.

Ključne besede: astma, eozinofilija, dušikov oksid v izdihanem zraku.

ABSTRACT

Asthma is a heterogeneous disease in its clinical course. Inflammation that persists at the level of the airway leads to irreversible loss of lung function and remodeling of the airway. In clinical practice, we use two important indirect indicators on the basis of which we might suggest eosinophilia at the airway level: assessment of peripheral eosinophilia and NO (nitric oxide) in the exhaled air. These patients also appear to have a higher risk of airway impairment and decline in lung function.

Keywords: asthma, eosinophilia, nitric oxide in exhaled air.

UVOD

Astma je svojem kliničnem poteku heterogena bolezen (1). Označujejo jo različni fenotipi, ki slonijo na specifičnih kliničnih izražanjih in različnih vnetnih profilih in poteh astme. Govorimo o endotipih bolezni, ki temeljijo na teh specifičnih molekularnih poteh. Globalne smernice za obravnavo bolnikov z astmo so že leta 2020 priporočile oceno fenotipa bolezni in njenega vnetnega profila. To je bilo priporočilo za hude oblike astme (2), saj nam tak pristop omogoča oceno tipa vnetja na ravni dihalne poti, pomaga tako pri izbiri zdravljenja in njene intenzivnosti ter je hkrati temelj za oceno prognoze bolezni in odziva na zdravljenje. Vnetje, ki na ravni dihalne poti vztraja, pa vodi v nepovratno izgubo pljučne funkcije in preoblikovanje dihalne poti. Eden od ključnih ciljev zdravljenja astme je ohraniti pljučno funkcijo.

OCENA FENOTIPA ASTME V KLINIČNI PRAKSI

V klinični praksi ne določamo specifičnih molekularnih poti. Uporabljamo nekatere preproste klinične in laboratorijske biomarkerje (tabela 1).

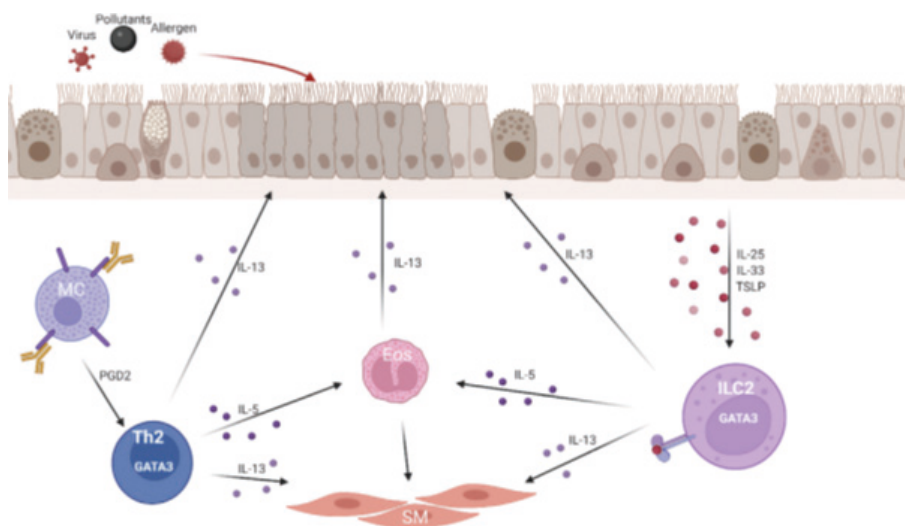
Ključno je določiti, ali gre astmo z izraženim T2 vnetjem ali ne (*angl. T2 high asthma vs. T2 low asthma*).

T2 astma, ki jo označuje eozinofilno vnetje na ravni dihalne poti, je po nekaterih nedavnih ocenah (2, 3) prisotna pri več kot 80 % bolnikov, ključni pri vzdrževanju tega vnetja (slika 1) pa so interleukini (IL) IL-5, IL-4 in IL-13 ter limfoidne celice naravne odpornosti tipa 2 (*angl. ILC2: Type 2 innate lymphoid cells*). Pri ne-T2 astmi pomembne (slika 2) eozinofilije ne najdemo, prisotni so drugačni imunološki mehanizmi (4, 5).

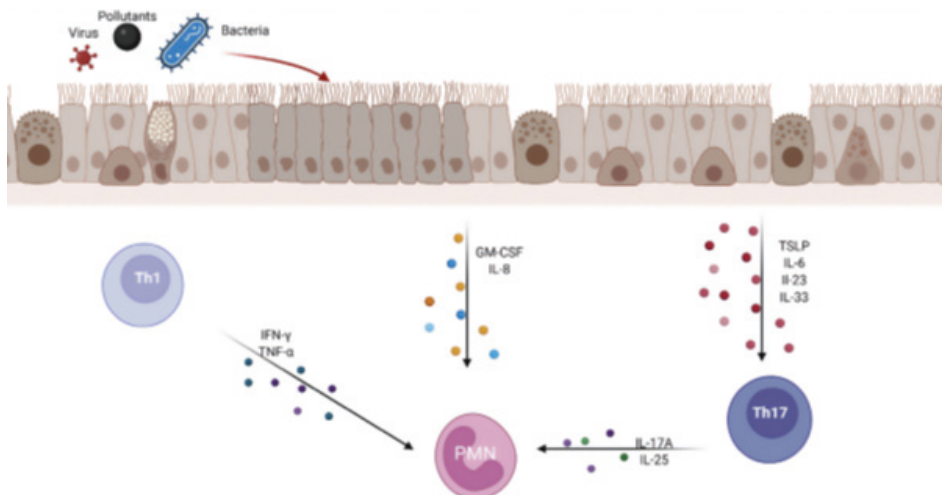
Tabela 1. Znaki T2 vnetja in klinične značilnosti astme (povzeto po (1,3)).

T2 astma	Ne-T2 astma
Eozinofilija v periferni krvi (> 150 celic/mikroliter)	Nizka stopnja eozinofilije v periferni krvi (< 150 celic/mikroliter)
Povišana koncentracija celokupnih protiteles IgE	Nevtrofilija v izkašljaju (> 40 %)
Povišana koncentracija NO v izdihanem zraku (> 20 ppb)	Debelost
Eozinofilija v induciranem izkašljaju (> 3 %)	Slab odziv na glukokortikoide
Prizadetost zgornje dihalne poti (alergijski rinitis, kronični rinosinusitis (z nosnimi polipi ali brez njih))	
Druge T2 komorbidnosti: eozinofilni ezofagitis, atopijski dermatitis	
Dober odziv na zdravljenje z glukokortikoidi	

Legenda: NO – dušikov oksid v izdihanem zraku.



Slika 1. Mehanizmi T2 astme: eos, eozinofilni granulociti; GATA3, transkripcijski faktor GATA3; MC, mastociti/bazofilci; SM, celice gladke mišice; Th, T celice pomagalke; TSLP, timični stromalni lipoprotein; ILC2, limfoidne celice naravne odpornosti tipa 2; PGD2, prostanglandin 2 (povzeto po (4, 5)).



Slika 2. Mehanizmi ne-T2 astme: PMN, polimorfonuklearne celice; Th, celice T pomagalk; TSLP, timični stromalni lipoprotein; IL, interlevkini; GM-CSF, granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor; IFN, interferon; TNF, tumor nekrotizirajoči faktor (povzeto po (4, 5)).

Perzistentno vnetje na ravni dihalne poti – pomen v klinični praksi od bolnika do populacije

Astma z izraženim T2 vnetjem je povezana z dobrim odgovorom na glukokortikoid. Med njimi so tudi bolniki s težjimi oblikami astme. Če te bolnike prepoznamo, svetujemo napotitev v pulmološko obravnavo, saj so ti bolniki kandidati za uvedbo biološke terapije (2–4).

Biomarkerji, na podlagi katerih pri bolniku z astmo sklepamo na T2 vnetje, so prikazani v tabeli 1. V klinični praksi rutinsko ni mogoče ocenjevati stopnje eozinofilije na ravni dihalne poti pri vseh bolnikih z astmo. Postopek se sicer uporablja (inducirani izpljunev za pregled na eozinofilce, bronhoskopija) v algoritmičnih diferencialne diagnoze pri bolnikih s problematičnim potekom bolezni dihalnih poti na terciarni ravni (2). V klinični praksi zato uporabljamo dva pomembna posredna kazalnika, na podlagi katerih sklepamo, da gre za eozinofilijo na ravni dihalne poti: ocena periferne eozinofilije in NO v izdihanem zraku. Na primarni ravni lahko ocenimo klinične karakteristike in preverimo stopnjo periferne eozinofilije. Pri interpretaciji slednje moramo vedno preveriti časovni interval od zadnjega prejemanja oralnih glukokortikoidov. Oralni glukokortikoidi namreč zabrišejo periferno eozinofilijo, tako da ob nepozornosti z lahkoto ta podatek v hemogramu spregledamo in bolnika opredelimo napačno. Pri bolnikih z astmo, pri katerih na podlagi kliničnih uteži posumimo na T2 astmo, zato svetujemo ponovitve preverjanja diferencialne krvne slike ali pa pregledamo pretekle vrednosti periferne eozinofilije v bolnikovi dokumentaciji (2). Na specialistični ravni nato opravimo dopolnitev klinične presoje ter pomerimo NO v izdihanem zraku.

Astma z izraženo periferno eozinofilijo in povišano koncentracijo NO v izdihanem zraku je povezana z nekontrolirano klinično sliko, slabšo pljučno funkcijo in pogostimi poslabšanji bolezni (6), zato je treba te bolnike pravočasno prepoznati in zdraviti.

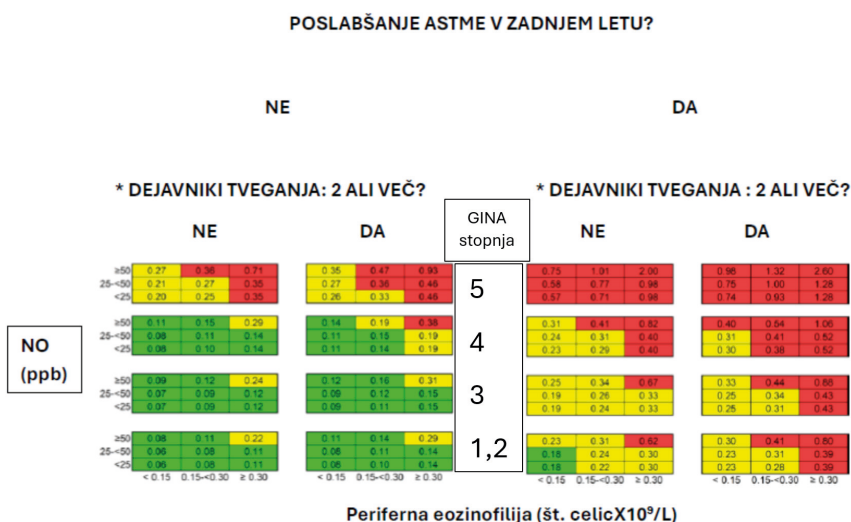
Perzistentno vnetje na ravni dihanne poti – pomen v populaciji

V nedavni raziskavi, ki je temeljila na preučevanju danske kohorte s 110.000 posamezniki v sklopu *Copenhagen General Population Study* (z začetkom leta 2003) so preverjali hipotezo, ali je T2 vnetje (opredeljeno s povišanimi koncentracijami eozinofilcev v periferni krvi in povišanim NO v izdihanem zraku) povezano z upadom pljučne funkcije v splošni populaciji. Bolniki so opravili spirometrijo in bronhodilatatorni test, klinični pregled, zabeležen je bil podatek o kajenju. Bolnike so razdelili v pet skupin: kontrolna skupina, astma z reverzibilno pljučno funkcijo, astma s perzistentno obstrukcijo, kronična obstruktivna pljučna bolezen in neopredeljena skupina (manjkajoči podatek o reverzibilnosti pljučne funkcije). Bolnike so spremljali deset let. Pokazali so, da je prisotnost T2 vnetja pri bolnikih z obstruktivno boleznijo pljuč, merjena s preprostimi biomarkerji, povezana s pospešenim upadom FEV1. Ta je bil najbolj izrazit ravno pri bolnikih z astmo (7).

KAKO OCENITI TVEGANJE ZA POSLABŠANJE ASTME IN IDENTIFICIRATI BOLNIKE S TVEGANJEM

Skupina raziskovalcev iz Oxforda je na podlagi meritev periferne eozinofilije in NO ter kliničnih uteži po vzoru pristopa pri kardiovaskularnih boleznih pripravila prototip tabele za oceno tveganja za poslabšanje astme (slika 3, povzeto in prirejeno po 8). Ideja je bila predvsem olajšati odločitve pri zdravljenju bolnikov z astmo tako za medicinske time kot tudi za bolnike, vendar pa mora biti njihova hipoteza še preverjena. Eden od želenih ciljev tega pristopa je preprečiti poslabšanja astme in posledični hitrejši upad pljučne funkcije s pravočasnim protivnetnim zdravljenjem (8).

Kaže, da je največje tveganje za poslabšanje astme pri bolnikih, ki so »hot-hot« (angl.), torej imajo povišan NO in hkrati visoko stopnjo periferne eozinofilije ter so dodatno obremenjeni s spodaj navedenimi dejavniki tveganja za poslabšanje bolezni (slika 3)



Slika 3. Prototip skale za oceno tveganja za poslabšanje astme (povzeto in prirejeno po (8)).

Legenda: NO – dušikov oksid v izdihanem zraku.

*Dejavniki tveganja (GINA (1)):

- simptomi astme prisotni, ACT (*angl. Asthma control test*) pod 20,
- FEV1 pod 80 %,
- neoptimalna aderenza zdravljenja,
- pretirana uporaba kratkodelujočih beta agonistov (> 1 vdihovalnik salbutamola/mesec),
- intubacija/intenzivni oddelek,
- komorbidnosti: kronični rinosinusitis, debelost, psihiatrična bolezen,
- vplivi okolja (kajenje, alergeni, onesnaženje).

PRILOŽNOSTI V SLOVENIJI

1. Konsenz v pulmološki stroki (pediatri in pulmologi za odraslo populacijo) glede enotne in dogovorjene predaje bolnikov iz pediatrične v odraslo pulmologijo.
2. Načrt identifikacije bolnikov z astmo s povečanim tveganjem za upad pljučne funkcije na primarni ravni.
3. Vključitev presejanja v sklopu preventivnih / že utečenih zdravniških obravnav (npr. pregled pred nastopom dela, pregled za voziško dovoljenje, sistematski pregledi v srednješolskem obdobju, referenčna ambulante).
4. Komunikacija in dogovorjeni protokoli spremljanja bolnikov s tveganjem za upad pljučne funkcije med primarno, sekundarno in terciarno ravno obravnave bolnikov z astmo – nadgradnja obstoječih priporočil.
5. Vključitev študijskih protokolov pilotne faze (primarna in specialistična raven obravnave; pulmologija v pediatriji in odrasli dobi).

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. 2024 GINA main report. Global strategy for asthma management and prevention. Dosegljivo 22. 9. 2024 na URL https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
2. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients, 2023. Dosegljivo 22. 9. 2024 na URL <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.
3. Busse WW, Kraft M, Rabe KF, Deniz Y, Rowe PJ, Ruddy M, Castro M. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J* 2021;58:2003393.
4. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1394-403.
5. Rijavec M, Korošec P. Endotypes and Immune Cells in Severe Asthma. In: Škrbat S, ed. *Severe asthma forum - Severe Asthma - Basic and Clinical Views*. Koper: University of Primorska Press; 2022.
6. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
7. Çolak Y, Afzal S, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population. *Thorax* 2024;79:349-58.
8. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, Ramakrishnan S, Melhorn J, Hinks T, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax* 2022;77:199-202.

KDAJ JE KAŠELJ OSLOVSKI

WHEN THE COUGH IS WHOOPING

VALENTIN URLEP¹, MIROSLAV PETROVEC²,
MATJAŽ TUREL^{1,3}

IZVLEČEK

Oslovski kašelj (OK) je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča po Gramu negativna bakterija *Bordetella pertussis* (BP). Pri odraslih bolnikih okužba z BP pogosto poteka v atipični obliki z dolgotrajnim kašljem, ki lahko traja več tednov ali celo mesecev. OK je pri odraslih pogosto spregledana diagnoza, prava incidenca bolezni je med odraslimi še vedno podcenjena. Diagnozo okužbe z BP glede na čas od pojava prvih simptomov lahko postavimo bodisi z mikrobiološko kultivacijo, PCR ali serološkim testiranjem. V naši raziskavi serologije bolnikov na BP s subakutnim in kroničnim kašljem smo ugotovili, da ima pomemben delež bolnikov z nepojasnjanim subakutnim in kroničnim kašljem pozitivno serologijo na BP. Prepoznavanje OK pri odraslih je ključno, saj so lahko ti bolniki pomemben vir prenosa okužbe na ranljive skupine bolnikov. Z dokazom pozitivne serologije na BP pri bolnikih s kroničnim kašljem tem bolnikom zmanjšamo breme nadaljnje diagnostike kroničnega kašlja.

Ključne besede: kronični kašelj, *Bordetella pertussis*, serološke metode.

ABSTRACT

Whooping cough is an infectious disease caused by the Gram negative bacterium *Bordetella pertussis* (BP). Following the COVID-19 pandemic, the reported number of BP infections has sharply risen worldwide, including in Slovenia. The reason for this dramatic increase in incidence remains unclear. The diagnosis of BP infection depends on the elapsed time since symptom onset and can be confirmed through microbiological culture, PCR of a nasopharyngeal swab, or through serology. In our study on BP serology of patients with an unexplained subacute or chronic cough, we found that a significant proportion of these patients had positive serology to BP, indicating a recent infection. Recognizing and diagnosing pertussis in adults is crucial, as these patients can serve as a reservoir of infections that allow for the disease to spread to those that are vulnerable. By confirming a recent infection with BP by serology, we can decrease the patients' need for additional workup of their chronic cough.

Keywords: chronic cough, *Bordetella pertussis*, serology diagnostics.

UVOD

Oslovski kašelj (OK) je nalezljiva bakterijska bolezen dihal, ki jo najpogosteje povzroča po Gramu negativna bakterija *Bordetella Pertussis* (BP), redkeje vrsta *Bordetella parapertussis*. Prenos klice je kapljičen, inkubacijska doba običajno znaša sedem do deset dni.

Za okužbo z BP so v akutnem obdobju značilni prehladni znaki, utrujenost in povišana telesna temperatura. Po desetih do štirinajstih dneh od začetka simptomov OK nastopi faza dolgotrajnega paroksizmalnega kašlja, ki lahko traja dva do tri mesece. Temu primerno je na Kitajskem oslovski kašelj poimenovan tudi kot stodnevni kašelj (1).

OSLOVSKI KAŠELJ

Mikrobiologija in cepljenje

Bakterija BP praviloma le naseli epitelij dihalnih poti, ne prodira v globlje sluznične plasti ter ne povzroča sistemskih okužb. BP izraža številne virulencne dejavnike, med katerimi imajo vloga v nastanku značilnega kašlja predvsem pertusisni toksin, pertaktin, filamentozni hemaglutinin in bakterijske fimbrije (2). Zoper te beljakovine je usmerjeno acelično cepivo s pertusisnim toksoidom, ki je v Sloveniji leta 1999 nadomestilo uporabo živega cepiva (3).

Cepljenje s petimi odmerki aceličnega cepiva je v Sloveniji obvezno za otroke in mladostnike v starosti treh in petih mesecev ter okvirno v prvem, 6. in 18. letu. V Sloveniji je za cepljenje proti OK v uporabi kombinirano acelično cepivo toksinov davice, tetanusa in oslovskega kašlja (1, 4).

Glede na izsledke največje pregledne raziskave iz leta 2015, ki je vključila 11 raziskav o cepljenju z BP, se tveganje za okužbo z BP po zadnjem odmerku cepiva vsako leto poveča za triintrideset odstotkov. Po preteklih osmih letih od zadnjega odmerka cepiva je zaščiteneh le še 10 % posameznikov (5).

Cepljenje proti OK je po nacionalnih ameriških smernicah priporočeno vsakih 10 let po zadnjem prejetem odmerku (6). Letošnje smernice GOLD (*angl.* Global initiative for obstructive lung disease) priporočajo cepljenje bolnikov s KOPB zoper OK (7). V Sloveniji trenutne smernice Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) priporočajo cepljenje proti OK pri nosečnicah ob vsaki nosečnosti, cepljenje bolnikov z zdravstveno indikacijo po presoji zdravnika ter v skupini vseh zaposlenih v zdravstvu (4).

Simptomi in potek okužbe

Potek OK je odvisen od starosti, cepilnega statusa in prebolevnosti. Največje tveganje za težji potek in zaplete imajo otroci, mlajši od šestih mesecev, ter osebe s kroničnimi pljučnimi obolenji. Potek okužbe pri necepljenih otrocih poteka značilno s paroksizmi suhega kašlja, bruhanjem po napadu kašlja in oslovskim riganjem. V diferencialni krvni sliki je prisotna limfocitoza. OK poveča tveganje za sekundarne okužbe, najpogosteje za vnetje srednjega ušesa in bakterijsko pljučnico. Največje tveganje za zaplete okužbe z BP imajo nedonošenčki in dojenčki, pri katerih okužba z OK pogosto privede do apneje po napadu kašlja. Apneja s hipoksemijo lahko pri teh otrocih vodi celo v epileptične napade ter razvoj hipoksične encefalopatije (8). Značilno oslovsko riganje, bruhanje po odkašljevanju in sinkopa so pri odraslih redkejši. Pri odraslih bolnikih okužba z BP najpogosteje poteka z napadi suhega kašlja, ki so značilno prisotni tudi ponoči. Kašelj lahko sproži kratkotrajen laringospazem in nelagodje v sprednjem delu prsnega koša. Bolniki so od kašlja izčrpani ter imajo

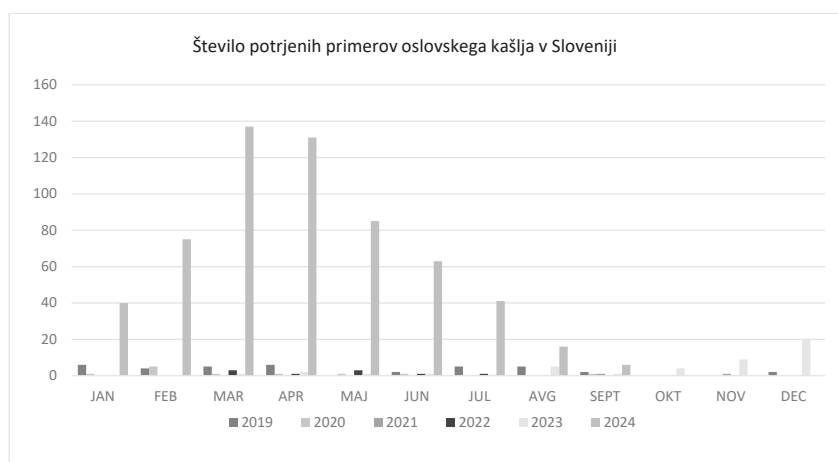
bolečine v dihalnih mišicah prsnega koša. Intenziven kašelj pri OK lahko privede do zloma reber, inkontinence ali celo ingvinalne hernije (1, 9, 10).

Incidenca

OK značilno poteka v epidemijah, ki se pojavljajo na 2 do 5 let. Uvedba cepljenja proti OK je pomembno podaljšala časovni razmik med epidemijami in zmanjšala število obolelih (11).

Število potrjenih okužb z BP je v zadnjem letu od konca epidemije covid-19 glede na podatke NIJZ v strmem porastu. Do 7. oktobra 2024 je bilo glede na preliminarne podatke NIJZ v Sloveniji potrjenih 594 primerov, kar predstavlja desetkratni porast glede na leto 2023 (slika 1). O skokovitem porastu incidence OK po koncu epidemije s covidom-19 poročajo po vsem svetu, tako iz evropskih držav kot tudi iz Amerike in Kitajske (12–14). Razlogi za strm porast incidence še niso razjasnjeni. Možno je, da je po dolgem obdobju nizke incidence vseh respiratornih okužb, vključno z OK, zaradi strogih preventivnih ukrepov zoper covid-19 prišlo do znižanja populacijske imunosti na BP ter posledično povečanja števila dovzetnih oseb za okužbo (14).

V odrasli populaciji je OK zaradi atipičnega poteka še vedno redko diagnosticirana bolezen. Izsledki populacijskih seroloških raziskav kažejo, da je dejanska incidenca okužb z OK lahko pomembno višja od uradno prijavljenih primerov (15). Okuženi odrasli bolniki pomenijo rezervoar za prenos OK na ranljive skupine bolnikov (13, 14, 16).



Slika 1. Število potrjenih primerov glede na preliminarne podatke NIJZ do 7. 10. 2024

Diagnostika

Okužbo z BP v prvih štirinajstih dnevih potrdimo z brisom nazofarinksa in bodisi mikrobiološko kultivacijo bakterije ali molekularnim dokazom povzročitelja z metodo PCR (*angl.* polymerase chain reaction). Kultura BP iz brisa nazofarinksa je zlati standard za dokaz okužbe, vendar ima ta metoda največjo senzitivnost le v prvih štirinajstih dneh od pojava simptomov. Kultivacija bakterije omogoča določitev antibiograma in analizo genoma izoliranega seva bakterije, kar je pomembno pri odkrivanju morebitne rezistence na antibiotično zdravljenje. Dokaz okužbe s PCR brisa nazofarinksa je hitrejši in zanesljiv tudi po treh tednih od nastopa okužbe (1).

Če so od nastopa simptomov minili več kot štirje tedni, sta tako kultura in PCR brisa nazo-farinksa na BP redko pozitivna. V tem obdobju lahko diagnozo nedavne okužbe potrdimo s serološkim dokazom povišanih titrov protiteles podrazredov IgA, IgM in IgG z metodo ELISA (*angl.* enzyme-linked immunosorbent assay). Serološka diagnostika je posebno pomembna pri odraslih bolnikih, saj v pulmološko obravnavo ti bolniki pridejo šele po nekaj tednih od začetka simptomov, v fazi subakutnega ali kroničnega kašlja. Najbolj razširjena metoda za serološki dokaz nedavne okužbe z BP je dokaz povišanih titrov protiteles podrazreda IgG za pertusisni toksin v enem vzorcu bolnikovega seruma. Serološka meja za pozitiven rezultat ni natančno določena. Izsledki študij kažejo, da enkratno izmerjena vrednost titrov IgG nad 50 do 125 IU/ml pomeni nedavno okužbo (17). V zadnji angleški raziskavi serologije na BP je senzitivnost za diagnozo pretekle okužbe z BP pri postavljeni meji za pozitiven rezultat > 50 IU/ml znašala od 92,5 do 89,5 % in specifičnost od 98,5 do 97 % (18, 19). Enkratno določanje serumskih titrov protiteles podrazreda IgA je manj zanesljivo in ni priporočljivo (19, 20). Serologija na BP ni povedna, če je od zadnjega cepljenja zoper OK minilo manj kot eno leto (1, 20).

Zdravljenje

Po okužbi z BP je bolnik najbolj kužen v obdobju kataralnih znakov. V tem času antibiotično zdravljenje zmanjša simptome bolezni ter skrajša trajanje kužnosti na približno 5 dni. Kasnejše zdravljenje z antibiotikom ne vpliva na simptome OK, skrajša pa trajanje kužnosti in pomembno zmanjša prenos bolezni. Antibiotično zdravljenje po 3 do 4 tednih od pojava simptomov ni priporočeno. V primeru zdravljenja nosečnic in otrok, ki so mlajši od enega leta, antibiotično zdravljenje priporočajo do 6 tednov po začetku kašlja (1).

Za zdravljenje okužbe z BP praviloma uporabljamo makrolidne antibiotike. Najpogosteje sta v uporabi azitromicin ali midekamicin, redkeje eritromicin. Odpornost BP na zdravljenje z makrolidi je v evropskem prostoru nizka, o visoki incidenci rezistence poročajo na Kitajskem. Izsledki kitajskih študij kažejo na 80 % prevalenco odpornosti BP na makrolide, kar predstavlja tveganje v primeru širjenja odpornih sevov v evropski prostor (1, 13, 21).

KRONIČNI KAŠELJ IN OKUŽBA Z *BORDETELLO PERTUSSIS*

Kašelj je nujen varovalni refleks, ki preprečuje aspiracije in omogoča čiščenje dihalnih poti. Sproži se z aktivacijo celičnih receptorjev in ionskih kanalčkov na vagalnih živčnih končičih, ki oživčujejo sluznico dihal, žrela, požiralnika, pljučni parenhim ter zunanji sluhovod.

Intenzivni kronični kašelj je za bolnika pogosto moteč in naporen. Kronični kašelj lahko vodi v stresno inkontinenco, sinkopo po kašlju, disfonijo in druge simptome, ki negativno vplivajo na bolnikovo kakovost življenja. Javnozdravstveno breme kroničnega kašlja je visoko, saj je glede na izsledke iz literature globalno prisoten pri petih do desetih odstotkih vseh odraslih (22, 23).

Smernice Evropskega respiratornega združenja (ERS) glede na trajanje opredeljujejo kašelj kot akutni (< 3 tedni), subakutni (3–8 tednov) ali kronični (> 8 tednov). Pojav akutnega ali subakutnega kašlja večinoma sovпада z nedavno virusno ali bakterijsko okužbo dihal (22, 23).

Najpogostejši vzroki kroničnega kašlja so jemanje zdravila zaviralca angiotenzin pretvarjajočega encima (ACEi), kajenje, gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB), kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), astma in sindrom postnazalnega zatekanja vsebine (PNZ). Vzrok za akutni in kronični kašelj je lahko tudi okužba z BP (1, 22, 23).

Tako v evropskih smernicah ERS kot v smernicah ameriškega pulmološkega združenja za obravnavo bolnikov s kroničnim kašljem zaenkrat ni priporočil glede diagnostike BP (23, 24). Diagnostika BP pa je vključena v britanskih priporočilih za obravnavo kroničnega kašlja združenja BTS (*angl.* British Thoracic Society) iz leta 2023. Avtorji teh smernic predlagajo izključevanje okužbe z OK že na primarnem nivoju (24).

Pomen okužbe in dokaza BP v diagnostiki kroničnega kašlja

V diagnostiki kroničnega in subakutnega kašlja v klinični praksi še vedno redko pomislimo na okužbo. S serološkim dokazom specifičnih imunoglobulinov razreda IgA, IgM in IgG lahko pri bolnikih dokažemo okužbo z BP tudi po treh tednih od pojava okužbe, ko je PCR bris nosno-žrelnega prostora že negativen. Serološko testiranje na BP pri odraslih bolnikih s kroničnim kašljem je smiselno ob ustreznem kliničnem sumu. Če dokažemo okužbo z BP, lahko predvidimo, da bo kašelj spontano izzvenel, kar zmanjša diagnostično breme bolnikom (9, 17).

V naši raziskavi smo pregledali kohorto 238 odraslih bolnikov (164 žensk in 74 moških), obravnavanih v specialistični pnevmološki ambulanti (Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, UKC Ljubljana) zaradi diagnostike kroničnega kašlja, ki so imeli določene titre specifičnih imunoglobulinov IgM in IgG proti BP po metodi ELISA v časovnem obdobju med 19. 2. 2019 in 26. 9. 2024. Mejne vrednosti titrov smo opredelili kot negativne. Meja za pozitivni rezultat IgG je znašala ≥ 50 IU/ml, za IgM ≥ 14 U/ml, kar je v skladu z mednarodnimi priporočili in standardi laboratorija Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (18, 20). Pri 105 od vseh 238 bolnikov (44,1 %) smo s pozitivnimi vrednostmi titrov protiteles IgM in/ali IgG dokazali nedavno okužbo z BP. Skupini bolnikov se med seboj nista razlikovali v trajanju kašlja ob pregledu v ambulanti. Mediana vrednost trajanja kašlja od pojava simptomov je znašala dva meseca (IQR 25–75 % 1–5 mesecev). Bolniki z negativno serologijo na BP so imeli vsaj enega od pogostih vzrokov za kronični kašelj (GERB, KOPB, astma, PNZ, ACEi). Serološko pozitivni bolniki so imeli v statistično večjem deležu prisotne značilne simptome OK, pogostejše kot seronegativni bolniki so kašljali v napadih in bruhalo po napadu kašlja. Pri seropozitivnih bolnikih je kašelj do ambulantne kontrole v večjem deležu izzvenel. Skupini bolnikov se ob pregledu v pnevmološki ambulanti med seboj nista razlikovali v laboratorijskih parametrih in parametrih spirometrije. Podatki so predstavljeni v zborniku prispevkov predavanj Tavčarjevih dnevov iz leta 2024.

ZAKLJUČEK

Incidenca okužb z BP je po pandemiji covida-19 skokovito porasla tako globalno kot v Sloveniji. Vzroki za izrazit porast potrjenih primerov še niso popolnoma razjasnjeni. OK poteka v težji obliki predvsem pri dojenčkih, mlajših od šest mesecev, nedonošenčkih in v skupini ranljivih bolnikov s pridruženimi boleznimi. Po cepljenju z acelularnim cepivom traja imunost v povprečju le 8 do 10 let. V odrasli dobi poteka OK z neznačilnimi simptomi in je pogosto spregledana diagnoza. Prava incidenca bolezni pri odraslih bolnikih je podcenjena. Pravočasna diagnostika in zdravljenje okužbe lahko preprečita zaplete in omejita širjenje bolezni. Serološka potrditev nedavne okužbe z BP bolnikom s subakutnim in kroničnim kašljem zmanjša potrebo po diagnostičnih preiskavah za opredelitev vzroka. Serološke metode dokaza okužbe z BP bi bilo smiselno vključiti v smernice za obravnavo kroničnega kašlja.

LITERATURA

1. Vitek M, Sočan M, Frelj T, Skaza AT, Fafangel M. Oslovski kašelj. Ljubljana: NIJZ; 2022. Dosegljivo 6. 10. 2024 na URL https://nijz.si/wp-content/uploads/2020/08/oslovski_kaselj_verzija_9-internet_6.5.2022.pdf.
2. Parton R. Review of the biology of Bordetella pertussis. Biologicals 1999;27:71–6.
3. Grgič-Vitek M, Klavs I, Kraigher A. Re-emergence of pertussis in Slovenia: Time to change immunization policy. Vaccine 2008;26:1874–8.
4. Anon Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2024. Dosegljivo 16. 10. 2024 na URL <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2024-01-1931/pravilnik-o-dolocitvi-programa-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-za-leto-2024>.

5. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: A meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135:331–43.
6. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:77–83.
7. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:819–37.
8. Cherry JD. Pertussis in young infants throughout the world. *Clin Infect Dis* 2016;63:S119–22.
9. Bock JM, Burtis CC, Poetker DM, Blumin JH, Frank MO. Serum immunoglobulin G analysis to establish a delayed diagnosis of chronic cough due to *Bordetella pertussis*. *Am Acad Otolaryngol Neck Surg* 2012;146:63–7.
10. Couzigou C, Flahault A. Is pertussis being considered as a cause of persistent cough among adults? *Eur J Epidemiol* 2003;18:1013–5.
11. Broutin H, Viboud C, Grenfell BT, Miller MA, Rohani P. Impact of vaccination and birth rate on the epidemiology of pertussis: A comparative study in 64 countries. *Proc R Soc B Biol Sci* 2010;277:3239–45.
12. CDC. Nationally Notifiable Infectious Diseases and Conditions, United States: Annual Tables. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2024. Dosegljivo 16.10.2024 na URL: <https://wonder.cdc.gov/nndss/static/2019/annual/2019-table2l.html>.
13. Liu Y, Yu D, Wang K, Ye Q. Global resurgence of pertussis: A perspective from China. *J Infect* 2024;89:106289.
14. Rodrigues C, Bouchez V, Soares A, Trombert-Paolanton S, El Belgithi FA, Cohen JF, et al. Resurgence of *Bordetella pertussis*, including one macrolide-resistant isolate, France, 2024. *Eurosurveillance* 2024;29(31).
15. Pearce R, Chen J, Chin KL, Guignard A, Latorre LA, MacIntyre CR, et al. Population-Based Study of Pertussis Incidence and Risk Factors among Persons >50 Years of Age, Australia. *Emerg Infect Dis* 2024;30:105–15.
16. Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Review Pertussis of adults and infants. *Lancet* 2002;2:744–50.
17. ECDC. Laboratory Diagnosis and Molecular Surveillance of *Bordetella pertussis*: Recommendations from ECDC. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control, 2022. Dosegljivo 16. 10. 2024 na URL www.ecdc.europa.eu.
18. Fumimoto R, Otsuka N, Kamiya H, Sunagawa T, Tanaka-Taya K, Kamachi K, et al. Seroprevalence of IgA and IgM antibodies to *Bordetella pertussis* in healthy Japanese donors: Assessment for the serological diagnosis of pertussis. *PLoS One* 2019;14:4–12.
19. May ML, Evans J, Holgate T, Doi SA, Ross P, Robson JM. Pertussis toxin IgA testing over-diagnoses recent pertussis infection. *Pathology* 2017 12;49:770–5.
20. Guiso N, Berbers G, Fry N, He Q, Riffelmann M, Wirsing Von König CH, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: Recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:307–12.
21. Pichichero ME, Hoeger WJ, Casey JR. Azithromycin for the treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:847–9.
22. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB, Gonzales R. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *Jama* 2010;304:890–6.
23. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55:1901136.
24. Parker SM, Smith JA, Birring SS, Chamberlain-Mitchell S, Gruffydd-Jones K, Haines J, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on chronic cough in adults. *Thorax* 2023;78:Suppl 6:S3–19.



HEMATOLOGIJA



SPECIALIZIRANI HEMATOLOŠKI LABORATORIJ – KDO SMO, KJE SMO IN KAJ DELAMO

*SPECIALIZED HEMATOLOGY LABORATORY - WHO WE ARE, WHERE WE ARE
AND WHAT WE DO*

HELENA PODGORNIK

IZVLEČEK

Ključne vsebinske in organizacijske enote Specializiranega hematološkega laboratorija (SHL) Kliničnega oddelka za hematologijo (KOH) Interne klinike v UKC Ljubljana so citologija, hemostaza, pretočna citometrija, citogenetika ter molekularna genetika. V petih diagnostičnih laboratorijih izvajamo preiskave, ki omogočajo udejanjanje natančne medicine na področju hematologije. Čeprav že ime laboratorija pove, da izvajamo specialne preiskave, pa so presejalne preiskave hemostaze in določitev krvne slike podlaga za vse nadaljnje preiskave. Izsledki specialnih preiskav, ki jih izvajamo po načelih multimodalnega diagnostičnega pristopa, bolezen natančno klasificirajo, omogočijo opredelitev napovedi njenega poteka in izbiro najprimernejše terapije za posameznika. Pri postavitvi natančne diagnoze sledimo veljavnim mednarodnim smernicam, ki opredeljujejo, katere preiskave moramo opraviti. Za izbiro metod ter zaporedje njihove uporabe imamo lastne algoritme, ki zagotavljajo učinkovit in racionalen pristop k zahtevni diagnostiki, ki postaja z vstopom tarčnega zdravljenja še bolj kompleksna. V procesu in po zaključku zdravljenja značilni genetski ali celični označevalci omogočajo sledenje njegove učinkovitosti ali ugotavljanje morebitne ponovitve bolezni, kar vnovič narekuje jasne klinične odločitve. Izsledki preiskav, ki jih izvajamo so kompleksni, in če dejansko želimo izvajati natančno medicino, potem je njen nujni del tudi tesno sodelovanje med hematologi in laboratorijskimi strokovnjaki.

Ključne besede: natančna medicina, pretočna citometrija, laboratorijska hematologija, citogenetika, molekularna genetika.

ABSTRACT

The main functional and organizational units of the Specialized Hematology Laboratory (SHL) of the Clinical Department of Hematology (KOH) of the Department of Internal Medicine at the UKC Ljubljana are: Cytology, Hemostasis, Flow Cytometry, Cytogenetics and Molecular Genetics. In five diagnostic laboratories, we perform tests that enable the implementation of precision medicine in the field of hematology. Although the name of the laboratory itself indicates that we carry out special tests, haemostasis screening tests and the determination of the

blood count form the basis for all other tests. The results of the special examinations, which are carried out according to the principles of a multimodal diagnostic approach, make it possible to accurately classify the disease, determine the prognosis and choose the most appropriate therapy for the individual. In order to make an accurate diagnosis, we adhere to valid international guidelines that define which tests we must perform. We have our own algorithms for the selection of methods and the order in which they are used, which ensure an efficient and rational approach to sophisticated diagnostics, which becomes even more complex with the introduction of targeted therapy. During and after completion of treatment, the characteristic genetic or cellular markers make it possible to monitor its effectiveness or detect a possible recurrence of the disease, which in turn requires clear clinical decisions. The results of the tests we perform are complex, and if we really want to practice precision medicine, close collaboration between hematologists and laboratory specialists is a necessary part of it.

Keywords: precision medicine, flow cytometry, laboratory hematology, cytogenetics, molecular genetics.

KDO SMO IN KJE?

Predstavitev Specializiranega hematološkega laboratorija (SHL) Kliničnega oddelka za hematologijo (KOH) Interne klinike v UKC Ljubljana velja začeti s kratkim skokom v zgodovino njegovega razvoja. Ta je daljša od treh četrtin stoletja, začne pa se s hematološkim laboratorijem Interne klinike Kliničnih bolnic v Ljubljani. Po drugi svetovni vojni je bil priključen hematološkemu oddelku in odtlej deluje kot ena od njegovih enot. Ob tem vsa leta svojega delovanja opravlja preiskave tudi za druge enote Interne klinike, za druge klinike UKC Ljubljana in tudi za bolnišnice in zdravstvene zavode iz vse Slovenije. Številne specialne hematološke preiskave izvaja edini v Sloveniji.

Strokovni razvoj SHL se je začel z analizo krvne slike, citološko oceno celic krvi in kostnega mozga ter osnovnimi preiskavami hemostaze. Med prvimi v Sloveniji je krvno sliko določal z analizatorjem, avtomatizacija pa je kmalu vstopila tudi v hemostazo. Razvoj se je nadaljeval s citokemičnimi barvanji, ki so bila ključna za boljše opredelitev akutnih levkemij. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja jih je začela spodrivati pretočna citometrija, ki je bila izjemno pomembna tudi za vzpostavitev in razvoj transplantacijske dejavnosti v devetdesetih letih 20. stoletja. Na njej namreč temelji določitev koncentracije krvotvornih matičnih celic. V novem tisočletju se je dejavnost SHL razširila na področji genetskih in genomskih preiskav, ki so sčasoma še pridobivale na pomenu. Trenutno se v SHL vzpostavlja povsem novo področje – kriobanka s celičnim laboratorijem –, ki je ključno za nadaljnji razvoj transplantacijske dejavnosti ter celičnega zdravljenja. Razvoj širšega področja laboratorijske hematologije je skozi desetletja narekoval vzpostavitev šestih laboratorijev: citologija, hemostaza, pretočna citometrija, citogenetika, molekularna genetika in celični laboratorij s kriobanko. Ti sestavljajo organizacijsko strukturo SHL.

Strokovnemu razvoju in vzpostavljanju novih področij je sledilo tudi večanje števila zaposlenih in spreminjanje njihove izobrazbene strukture. Zadnjega četrta stoletja se je število zaposlenih povečalo za trikrat, skupno imamo okrog 35 laboratorijskih delavcev. Še bolj kot večjega števila zaposlenih smo veseli, da nam je v tem obdobju uspelo pridobiti in izobraziti visoko izobražene strokovnjake na področju laboratorijske hematologije – specialiste medicinske biokemije, laboratorijske medicinske genetike, doktorje znanosti. Tudi izobrazbena

struktura ostalih zaposlenih je visoka. Poleg 12 analitikov ima končano drugo bolonjsko stopnjo naravoslovne smeri tudi 8 od 12 zaposlenih na mestu inženirjev laboratorijske medicine. Poleg tega da so naši kadri izjemno izobraženi, jih sami tudi nadalje usposabljammo za področja dela SHL, ki zahtevajo številna zelo specifična znanja in jih je v Sloveniji moč pridobiti zgolj v našem laboratoriju.

Razvoju strokovnih področij smo uspeli slediti s pridobivanjem znanja in kadrov, izjemno težka pa je bila prostorska problematika. Dolga leta je bil SHL umeščen v prostore Poliklinike UKC Ljubljana, ki je po svoji funkciji prvotno namenjena klinični in ne laboratorijski dejavnosti. Zato nas ni pestilo le hudo pomanjkanje prostora, pač pa v precej večji meri neustrezna infrastruktura, ki je bila za laboratorijsko delo neprimerna in je ogrožala tako dejavnost samo kot zdravje zaposlenih. Že v začetku tisočletja so se začela intenzivna prizadevanja za preselitev medicinskih laboratorijev s Poliklinike v nove prostore, ki bi ustrezali vsem zahtevam izvajanja laboratorijske dejavnosti. Dolga leta se je odvijala zgodba z iskanjem ustrezne lokacije in kasneje z izvedbo projekta selitve, ki se je v začetku leta 2022 srečno zaključil s selitvijo v nove prostore DTS v centralni zgradbi UKC. Seveda smo se soočali – in se še – s številnimi težavami, ki jih selitev prinese s seboj, vendar pa so pogoji za naše delo v novih prostorih neprimerljivo boljši in varnejši. Selitev je dala velik pospešek ne le razvoju dejavnosti, pač pa tudi dvigu kakovosti njenega izvajanja. Prejšnje prostorske omejitve so namreč močno zavirale širitev in razvoj, pa tudi samo izvajanje tekoče dejavnosti.

KAJ DELAMO?

Odgovor na to vprašanje ni preprost. Lahko bi začeli s številom preiskav, ki pa je slab kazalnik obsega dejavnosti, zlasti ko gre za specialne preiskave. Že pri relativno preprostih preiskavah, kakršna je krvna slika, sta števili krvnih slik analizatorja in mikroskopskih pregledov krvnega razmaza povsem neprimerljivi. Slednja namreč zahteva neprimerno večjo delovno obremenitev. To se pri specialnih preiskavah še močneje izrazi, kajti kompleksne genomске analize ali imunofenotipizacije z multiparametrično pretočno citometrijo ne moremo primerjati z določitvijo trombinskega časa. Zato je bolj od podatka, da je celokupno število preiskav, ki jih letno izvedemo, okrog 100 000, pomenljivo dejstvo, da je letna rast števila preiskav okrog 10%, pri čemer hitreje narašča število zahtevnejših preiskav.

Pomembnejša od samega števila preiskav je torej vsebina. Strnemo jo lahko v štiri ključne naloge, ki jih opravljamo:

- postavitve natančne diagnoze,
- opredelitev napovednega pomena,
- določitev označevalcev za izbiro zdravljenja,
- spremljanje zdravljenja.

Vsebinsko našega dela bi lahko opredelili tudi kot ključni sestavni del izvajanja natančne (*angl.* precision) oziroma personalizirane medicine (1). Sodobni terapijski pristopi v hematologiji namreč temeljijo na individualni oceni tveganja pri posameznem bolniku in izbiri njemu prilagojenega najustreznejšega zdravljenja. To pa je mogoče le ob natančni klasifikaciji bolezni ter občutljivem spremljanju zdravljenja. V hematologiji se ta koncept uresničuje s t. i. multimodalnim diagnostičnim pristopom, v katerem kombiniramo izsledke citomorfoloških preiskav z ugotovitvami pretočne citometrije, citogenomike ter molekularne genetike (2). Ta koncept so najprej uporabljali pri akutni mieloblastni levkemiji, nato pa se je uveljavil tudi pri drugih malignih boleznih. Pri tem se postavlja vprašanje, kako smiselno izvajati

preiskave, da bi zanesljivo prišli do vseh izsledkov, ki jih potrebujemo pri klinični obravnavi bolnika, obenem pa upoštevati tudi finančne, časovne in kadrovske omejitve. Velik izziv je namreč, kako udejanjati načela natančne medicine pri rutinski obravnavi bolnikov, upoštevaje realnost, v kateri smo.

Postavitev natančne diagnoze

Osnovno izhodišče pri izbiri preiskav za opredelitev bolezni so najnovejše klinične in laboratorijske smernice. Te nam poleg izbora preiskav narekujejo tudi hitrost poročanja, s tem pa posredno tudi izbor metod. Pri postavitvi natančne diagnoze je krvna slika z diferencialno krvno sliko temeljna izhodiščna preiskava, ki pri večini težjih krvnih bolezni zahteva preiskave kostnega mozga. Te se vselej začnejo s citomorfološkim pregledom, hitro in poceni mikroskopsko preiskavo, ki je še vedno zlati standard in dragocen izhodiščni vir informacij za nadaljnje korake. Med temeljne preiskave za opredelitev bolezni spada še multiparametrična pretočna citometrija (MFC) (3). Tehnični razvoj pretočnih citometrov in monoklonskih protiteles v zadnjem desetletju celo povečuje pomen te diagnostične metode, ki jo poleg hitrosti odlikuje tudi velika občutljivost. Natančna klasifikacija malignih bolezni, predvsem akutnih levkemij, pa ključno temelji na genetskih somatskih spremembah. Šele takrat ko potrdimo ali izključimo vse klasifikacijsko pomembne označevalce, lahko postavimo natančno diagnozo. Pri večini rakavih krvnih bolezni izhodiščno preiskujemo spremembe na ravni kromosomov (citogenetske preiskave). Standardna citogenetska analiza proganih kromosomov se večinoma dopolnjuje in nadgrajuje s preiskavo FISH (fluorescenčna *in situ* hibridizacija), ki jo pri nekaterih boleznih, kakršni sta diseminirani plazmocitom in kronična limfocitna levkemija, izvajamo tudi samostojno. Preiskave molekularne genetike so zlasti z uvajanjem sekvenciranja naslednje generacije (NGS) v rutinsko obravnavo bolnikov doživele izjemen razmah. S skokovitim razvojem novih metod pa vedno bolj spoznavamo, da pogosto niso medsebojno zamenljive, pač pa komplementarne (4). S tem se nabor različnih metod molekularne genetike v rutinski uporabi vse bolj širi, s tem pa se povečuje tudi delovno in finančno breme. Zato so pri našem delu velikega pomena ustrezni diagnostični algoritmi (5), ki so usklajeni z najnovejšimi smernicami za diagnostično obravnavo posameznih bolezni, pri čemer izbira metod in vrste genetskih testov temelji na izsledkih predhodnih preiskav. Na ta način poskušamo s čim bolj usmerjenim in racionalnim pristopom zmanjšati finančno breme in skrajšati čase poročanja, obenem pa določimo vse, kar je potrebno za natančno opredelitev bolezni (6).

Opredelitev napovednega pomena in izbira zdravljenja

Opredelitev napovedi poteka zdravljenja ali odzivnosti nanj ter izbira bolniku najustreznejšega zdravljenja sta ključni nalogi natančne medicine (7). Postavitev natančne diagnoze je izjemno pomembna prav zato, ker poleg informacije o značilnih klasifikacijskih označevalcih da vpogled tudi v označevalce, ki lahko služijo bodisi za opredelitev napovednega pomena, kot tarče zdravljenja ali kot specifični označevalci pri sledenju bolezni. Včasih en sam genetski označevalec nastopa v štirih vlogah istočasno (klasifikacijski, napovedni, kot tarča zdravljenja in označevalec za sledenje zdravljenju), včasih pa najdemo pri enem bolniku različne označevalce v različnih vlogah. Ti označevalci so večinoma somatske genetske spremembe, ki jih zaznavamo z genetskimi metodami, včasih pa imunološki, ki jih določimo s pretočno citometrijo. Pri večini bolezni se je v zadnjih dveh desetletjih s prepoznavanjem novih označevalcev spreminjala tudi opredelitev tveganja. Zaradi vedno večjega števila označevalcev pa se srečujemo tudi z vse bolj zapletenimi točkovnimi sistemi, ki zahtevajo timski pristop s sodelovanjem kliničnih in laboratorijskih strokovnjakov.

Čeprav natančna klasifikacija bolezni vselej narekuje tudi izbiro zdravljenja, pa je razmah tarčnih terapij povzročil dejansko individualizacijo izbire zdravljenja glede na specifične značilnosti bolezni pri posamezniku. Danes namreč NGS omogoča rutinsko genomsko profiliranje in na ta način na dnevni ravni usmerja klinične odločitve (8). Laboratorijska medicina pa se je srečala ne le z velikim širjenjem potrebnih testov, pač pa tudi s časovnimi pritiski za njihovo izvedbo. Zdravljenja zlasti pri akutnih levkemijah ne moremo odlašati, preiskave pa morajo biti izvedene do njegovega začetka. Tako je bil npr. ustrezen čas poročanja za genetske izvide pri bolnikih z akutnimi levkemijami dolga leta tri tedne, kar je ustrezalo začetnemu indukcijskemu zdravljenju. Z vstopom tarčnih terapij pa se je pri nekaterih testih skrajšal na zgolj 72 ur.

Sledenje bolezni

Sledenje učinkovitosti zdravljenja, potrjevanje mirovanja bolezni ali njene ponovitve so naslednji pomembni elementi, ki zagotavljajo individualizirano in natančno obravnavo bolnika. Sledenje učinkovitosti zdravljenja je v splošnem široko razširjeno, pri čemer lahko določamo različne molekule v različnih kontekstih zdravljenja. Pri določanju merljivega preostanka bolezni (MRD) pa sledenje uspešnosti zdravljenja dosega svoje skrajne točke občutljivosti in specifičnosti. MRD so rakave celice, preostale po končanem zdravljenju. Določamo jih ob odsotnosti vseh kliničnih znakov bolezni, pri čemer iščemo tiste posebnosti, po katerih se te celice ločijo od zdravih. To je lahko genetska sprememba ali posebnost v izražanju celičnih označevalcev. Ker so preostale rakave celice po zdravljenju maloštevilne, za njihovo zaznavanje potrebujemo izjemno občutljive in specifične metode. Zahtevi za ustrezno občutljivost izpolnjujeta večbarvna pretočna citometrija in molekularnogenetske preiskave, med katerimi je najbolj razširjena kvantitativna preiskava PCR/RT-PCR (5). Obe metodi uporabljamo v našem laboratoriju pri spremljanju uspešnosti zdravljenja bolnikov s kroničnimi in akutnimi levkemijami. Določanje MRD spada med izvedbeno najzahtevnejše preiskave, ker preiskujemo na meji zaznave, pri ločljivosti 1 levkemične celice med 100 000 do 1 000 000 normalnih. Pri določanju MRD pa izjemno občutljivo zaznavanje morebitne ponovitve bolezni samo zase ne zadošča. Ključno je, da poznamo natančne časovne mejnike in odločitvene kriterije za klinično ukrepanje (9).

Druge preiskave

Kljub temu da je težišče naših preiskav na maligni hematologiji, pa je treba poudariti, da so osnovne preiskave, kakršne so določitev krvne slike ter presejalne preiskave hemostaze, ključne izhodiščne preiskave pri obravnavi vsake bolezni. Pri tem ni bistveno le to, da v SHL izhajamo iz rezultatov teh osnovnih preiskav, zelo pomembno se nam zdi, da so te preiskave na vseh zdravstvenih ravneh izvedene kakovostno in zanesljivo in kot take omogočajo hitro in učinkovito obravnavo vsakega slovenskega bolnika. V SHL imamo postavljene tudi številne metode, potrebne za klinično obravnavo bolnikov z nemaligimi krvnimi boleznimi. Vseh pet laboratorijev obravnava vzorce bolnikov s podedovanimi in pridobljenimi boleznimi strjevanja krvi, različnimi anemijami in drugimi redkejšimi boleznimi. Med temi gre izpostaviti izjemen razvoj na področju zdravljenja bolnikov s hemofilijo, ki je ob uvajanju novih pristopov k zdravljenju zahteval tudi uvajanje novih metod na področju hemostaze (10).

ZAKLJUČKI

Razvoj tarčnih zdravil, novih tehnologij in diagnostičnih orodij je v zadnjem desetletju povzročil najprej v hematologiji, za njo pa tudi širše v onkologiji dramatične izboljšave tako v diagnostiki kot v prognostiki in zdravljenju (11). Temu razvoju poskušamo v SHL slediti, zato

pa je treba intenzivno pridobivati nova znanja, novo opremo in nove sodelavce ter seveda imeti na razpolago ustrezna sredstva. Imamo močno podporo vodstva KOH, vendar se nenehno soočamo s pomanjkanjem učinkovitosti podpornih služb UKC in sistemskih rešitev na državni ravni. Ne glede na tehnološki napredek pa je treba poudariti pomen timske obravnave vsakega bolnika, pri kateri sodelujejo laboratorijski strokovnjaki in klinični hematologi. Informacije, ki jih pridobimo v procesu obravnave posameznega bolnika, so številne in kompleksne in zahtevajo poglobljeno razumevanje tako s kliničnega kot z laboratorijskega zornega kota. Temu je ob vsakodnevnih raportih namenjen diagnostični konzilij KOH.

Čeprav je osnovno poslanstvo SHL izvajanje preiskav na področju krvnih bolezni, pa sta tako izobraževalna kot raziskovalna dejavnost tudi pomemben del naših aktivnosti. Poleg izobraževanja študentov laboratorijske medicine, medicine ter farmacije usposabljammo specializante različnih področij (medicinska biokemija, laboratorijska medicinska genetika, hematologija, transfuzijska medicina), tuje laboratorijske strokovnjake in ne nazadnje laboratorijske delavce slovenskih laboratorijev. V SHL potekajo številne raziskave v okviru različnih domačih in mednarodnih projektov, magisterijev ter doktoratov. Dejavni smo v domačih in tujih strokovnih združenjih. Verjamemo, da je razširjanje znanja in dobrih praks naše poslanstvo in da s tem ključno prispevamo k dvigu kakovosti v laboratorijski medicini in obravnavi bolnika nasploh.

LITERATURA

1. Valent P, Orfao A, Kubicek S, Staber P, Haferlach T, Deininger M, et al. Hemasphere. Precision Medicine in Hematology 2021: Definitions, Tools, Perspectives, and Open Questions 2021;5:e536.
2. Haferlach T, Bacher U, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. Diagnostic pathways in acute leukemias: a proposal for a multimodal approach. *Ann Hematol* 2007;86:311-27.
3. Lucas F, Hergott CB. Advances in Acute Myeloid Leukemia Classification, Prognostication and Monitoring by Flow Cytometry. *Clin Lab Med* 2023;43:377-98.
4. Hiemenz MC, Oberley MJ, Doan A, Aye L, Ji J, Schmidt RJ, et al. A multimodal genomics approach to diagnostic evaluation of pediatric hematologic malignancies. *Cancer Genet* 2021;254-255:25-33.
5. Guijarro F, Garrote M, Villamor N, Colomer D, Esteve J, López-Guerra M. Novel Tools for Diagnosis and Monitoring of AML. *Curr Oncol* 2023;30:5201-13.
6. Podgornik H, Doplihar Kebe A, Klun J, Reberšek K, Šučurović S, et al. Recognition of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia as part of routine diagnostic work-up. *Int J Lab Hematol* 2022;44:142-9.
7. Rosenquist R, Bernard E, Erkers T, Scott DW, Itzykson R, Rousselot P, et al. Novel precision medicine approaches and treatment strategies in hematological malignancies. *J Intern Med* 2023;294:413-36.
8. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med* 2020;12:8.
9. Heuser M, Mina A, Stein EM, et al. How precision medicine is changing acute myeloid leukemia therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:411–20.
10. Müller J, Miesbach W, Prüller F, Siegemund T, Scholz U, Sachs UJ. An Update on Laboratory Diagnostics in Haemophilia A and B. Standing Commission Labor (STAEKOLA) of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). *Hamostaseologie* 2022;42:248-60.
11. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:577-90.

NOVA ZDRAVILA IN NOVE TEŽAVE PRI KRONIČNI LIMFOCITNI LEVKEMIJI

NEW DRUGS AND NEW PROBLEMS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

MATEVŽ ŠKERGET^{1,2}, TAJDA STARMAN¹

IZVLEČEK

V zadnjem desetletju so tarčna zdravila, kot so zaviralci Brutonove tirozin kinaze (BTKi) in venetoklaks, popolnoma nadomestila kemoterapijo pri zdravljenju kronične limfocitne levkemije (KLL). Ta zdravila zavirajo ključne znotrajcelične poti in imajo napram kemoterapiji manj neželenih učinkov ter so učinkovita tudi pri biološko neugodnih oblikah KLL. Ta zdravila pogosto uporabljamo neprekinjeno, kar povečuje tveganje za neželene učinke, kot so arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija in krvavitve. Preprečevanje, prepoznavanje in hitro zdravljenje neželenih učinkov omogoča bolniku varno zdravljenje brez nepotrebnih prekinitev in boljši dolgoročni izhod. Predvsem pojav atrijske fibrilacije pri bolnikih, zdravljenih z BTKi, pomeni poseben izziv zaradi večjega tveganja za krvavitve ob antikoagulantnem zdravljenju in številnih interakcij med BTKi, antikoagulantnimi zdravili in antiaritmiki. Zdravljenje z venetoklaksom je povezano s sindromom tumorskega razpada, kar veleva postopno uvajanje in pogoste laboratorijske kontrole. Nova tarčna zdravila so korenito spremenila zdravljenje KLL, hkrati pa prinesla nove neželene učinke, ki zahtevajo posebno pozornost in drugačen pristop kot kemoterapija.

Ključne besede: kronična limfocitna levkemija, zaviralec Brutonove tirozin kinaze (BTKi), venetoklaks, atrijska fibrilacija, arterijska hipertenzija, krvavitve.

ABSTRACT

In the past decade, targeted therapies such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi) and venetoclax have completely replaced chemotherapy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). These drugs inhibit key intracellular pathways, have fewer side effects compared to chemotherapy, and are effective even in biologically unfavorable forms of CLL. However, these treatments are often administered continuously, increasing the risk of side effects such as arterial hypertension, atrial fibrillation, and bleeding. Prevention, early recognition, and prompt management of these side effects allow for safe treatment without unnecessary interruptions, improving long-term outcomes. The occurrence of atrial fibrillation in patients treated with BTKi presents a particular challenge due to the increased risk of bleeding with anticoagulant therapy and numerous interactions between BTKi, anticoagulants, and antiarrhythmic drugs. Venetoclax treatment is associated with tumor lysis syndrome, which necessitates gradual dosing and frequent laboratory monitoring. Targeted therapies

have radically transformed the treatment of CLL, yet they have also introduced new side effects that require special attention and a different approach compared to chemotherapy.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, venetoclax, atrial fibrillation, arterial hypertension, bleeding.

UVOD

V zadnjem desetletju je uporaba tarčnih zdravil povsem nadomestila kemoterapijo pri zdravljenju bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL). Male molekule, kot so zaviralci Brutonove tirozin kinaze (BTKi) in zaviralec antiapoptotične beljakovine limfoma B (BCL-2) venetoklaks, zavirajo ključne znotrajcelične signalne poti, ki so pomembne za preživetje celic KLL. V številnih randomiziranih kliničnih raziskavah so ta zdravila izboljšala odziv na zdravljenje, podaljšala čas do napredovanja bolezni ali smrti (PFS) in podaljšala celokupno preživetje (OS) (1–3).

BTKi se uporabljajo bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z anti-CD20 monoklonskimi protitelesi (MoAb). Zdravljenje poteka neprekinjeno do napredovanja bolezni ali pojava hudih neželenih učinkov (4). S podaljševanjem zdravljenja se povečuje število bolnikov, pri katerih se pojavijo neželeni učinki, kar lahko vodi do prekinitve zdravljenja, zmanjšanja odmerkov in posledično slabših izidov zdravljenja. Zato je ključnega pomena preprečevanje neželenih učinkov ali njihovo hitro prepoznavanje in učinkovito zdravljenje. Zdravljenje z venetoklaksom običajno poteka v kombinaciji z anti-CD20 MoAb in je časovno omejeno (3). Večina neželenih učinkov se pojavi na začetku zdravljenja, kasneje pa zaradi časovne omejitve teh neželenih učinkov opazimo manj.

Nova tarčna zdravila poleg pričakovanega delovanja pogosto vplivajo tudi na druge pomembne znotrajcelične signalne poti, kar imenujemo delovanje izven tarče (*angl.* off-target). To je verjetni razlog za večino neželenih učinkov. Pri BTKi so najpogostejši neželeni učinki kardiološka toksičnost, arterijska hipertenzija in nagnjenost h krvavitvam. Pri venetoklaksu obstaja ob uvedbi zdravljenja veliko tveganje za sindrom tumorskega razpada (TLS), kasneje pa prevladujejo hematološki neželeni učinki, kot je nevtropenija. Pri izbiri tarčnega zdravila je pomembno upoštevati bolnikove pridružene bolezni, kot so resne srčno-žilne bolezni, anamneza krvavitev ali potreba po antikoagulantnem zdravljenju. Prav tako moramo paziti na sočasno uporabo drugih zdravil, saj lahko pride do pomembnih interakcij, ki povečajo tveganje za prekomerno delovanje tarčnih zdravil ali sočasno predpisanih zdravil.

NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU Z ZAVIRALCI BRUTONOVE TIROZIN KINAZE (BTKI)

Arterijska hipertenzija pri BTKi

Razlog za poslabšanje ali pojav arterijske hipertenzije pri bolnikih, zdravljenih z BTKi, ni povsem pojasnjen. Možna vzroka sta zaviranje fosfatidilinozitol-3-kinazne (PI3K) poti, ki lahko vodi do fibroze žilne stene, ali zmanjšano nastajanje dušikovega oksida (NO) (5). Pri zdravljenju z BTKi je tveganje za pojav arterijske hipertenzije približno 3- do 5-krat večje, pri čemer se hipertenzija običajno pojavi po medianem času šestih mesecev od začetka zdravljenja (6).

Med zdravljenjem z BTKi je priporočljivo redno merjenje krvnega pritiska doma. Urejena arterijska hipertenzija, ki je pod nadzorom, ni ovira za uvedbo zdravljenja z BTKi. Pri bolnikih z visoko normalnim krvnim pritiskom (130–139 / 85–89 mmHg) je smiselno razmisliti o uvedbi zdravljenja za arterijsko hipertenzijo sočasno z BTKi. Bolniki z arterijsko hipertenzijo ob zdravljenju z BTKi pogosto potrebujejo kombinacijo zdravil v skladu z uveljavljenimi smernicami (7).

V primerih hipertenzije stopnje ≥ 3 (nad 180/110 mmHg) je zdravljenje z BTKi smiselno prekiniti in ponovno uvesti v zmanjšanem odmerku, ko je krvni pritisk ustrezno nadzorovan. V klinični praksi je prav tako pomembno obravnavati dejavnike, ki prispevajo k hipertenziji, kot so bolečina, prekomerno uživanje alkohola, ledvične okvare in debelost (7, 8).

Atrijska fibrilacija ob BTKi

Bolniki s KLL imajo že zaradi bolezni povečano tveganje za razvoj atrijske fibrilacije (AF). Pri približno 6 % bolnikov s KLL ima že obstoječo AF, medtem ko se pri dodatnih 6,1 % brez predhodne AF pojavi nova AF med spremljanjem (9). Pri bolnikih, ki se zdravijo z BTKi, se pojavnost AF še poveča, v kliničnih raziskavah pa dosega 16 %. To je verjetno posledica neželenega zaviranja C-terminalne Src kinaze (CSK) in PI3K poti. BTKi lahko neposredno zavirajo različne ionske tokove v srcu in verjetno prispevajo k preoblikovanju srčne mišice ter fibrozi. Čeprav je AF pogost učinek te skupine zdravil, se manj pogosto pojavlja pri bolnikih, zdravljenih z BTKi druge generacije, kot sta akalabrutinib in zanubrutinib, v primerjavi z ibrutinibom. Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem z BTKi pojavi AF, imajo verjetno slabše izide zdravljenja, kar je lahko posledica prekinitev terapije ali kardiovaskularnih zapletov, ki jih povzroča AF (8).

Pred uvedbo zdravljenja z BTKi je priporočljivo opraviti kardiološko oceno, ki vključuje merjenje krvnega pritiska in 12-kanalni elektrokardiogram (EKG). Pri bolnikih z večjim tveganjem, kot so obstoječe srčno popuščanje, arterijska hipertenzija ali bolezen srčnih zaklopk, je priporočljivo opraviti tudi ultrazvok srca. Pri bolnikih z nadzorovano AF je zdravljenje z BTKi še vedno varno, vendar imajo v teh primerih prednost zdravila druge generacije. Bolnike je treba skrbno spremljati, zlasti v prvem letu zdravljenja. Priporočljivo je redno preverjanje pulza in EKG vsake 3 mesece (7, 8).

Obravnava bolnikov z AF je zahtevnejša zaradi povečanega tveganja za krvavitve ob hkratnem jemanju antikoagulantov in BTKi. BTKi vplivajo na delovanje trombocitov, kar dodatno poveča tveganje za krvavitve. Pomembna je tudi izbira antiaritmika in antikoagulantov, saj obstajajo številne interakcije med temi zdravili in BTKi. Prednost dajemo zaviralcem beta, saj imajo zaviralci kalcijevih kanalov interakcije s CYP3A4 (7, 8). Sočasna uporaba digoksina zaradi interakcij preko P-glikoproteina (P-gp) ni zaželeno. Če je uporaba digoksina nujna, uporabimo nižji odmerek z vsaj 6-urnim razmikom od odmerka BTKi (10).

Pri odločitvi o uvedbi antikoagulantnega zdravljenja uporabljamo klinično orodje CHA₂DS₂-VASc. Če je rezultat CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , je antikoagulacijsko zdravljenje indicirano, če ni absolutnih kontraindikacij. Prednost dajemo zaviralcem faktorja Xa (NOAK-Xa pred dabi-gatranom, ki se izloča skozi ledvice in ima interakcije preko P-gp (8). Apiksaban je glede na klinične izkušnje in podatke iz registrov, ki kažejo manj krvavitev, verjetno zdravilo izbora (11). Varfarin ni bil preizkušen za sočasno uporabo z BTKi in ni priporočljiv zaradi povečanega tveganja za krvavitve (5, 8). Pri bolnikih, ki potrebujejo antikoagulacijo z varfarinom, je priporočljivo razmisliti o drugačni terapiji za KLL. Podatkov o uporabi znižanih odmerkov NOAK-Xa pri sočasni uporabi BTKi ni. Upoštevamo priporočila proizvajalca glede

prilagoditve odmerka na telesno maso in delovanje ledvic. Prav tako ni podatkov o uporabi znižanih odmerkov BTKi ob sočasni uporabi NOAK-Xa. Pri bolnikih z visokim tveganjem je potrebna individualna odločitev v dogovoru med hematologom, kardiologom in specialistom za antitrombotično zdravljenje.

Srčno popuščanje in ventrikularne motnje srčnega ritma ob BTKi

Srčno popuščanje in ventrikularne aritmije so redki zapleti. Bolniki s srčnim popuščanjem so bili izključeni iz kliničnih raziskav, pri katerih tveganje za razvoj srčnega popuščanja po več letih zdravljenja znaša približno 5 % (1). Opisani so tudi primeri kardiomiopatije takotsubo. Kot vzroki so navedene motnje v ravnanju s kalcijem, miokardna fibroza, spremenjena dinamika repolarizacije in neposredni učinki na ionske kanale v srcu (12, 13). Pri bolnikih, ki se zdravijo z BTKi, obstaja večje tveganje za ventrikularne aritmije in nenadno srčno smrt. Ocenjena stopnja pojavnosti nenadne srčne smrti pri bolnikih, zdravljenih z ibrutinibom, znaša 788 dogodkov na 100.000 bolnikov na leto, kar je bistveno več kot pri splošni populaciji (14). Ventrikularne aritmije se pojavijo zgodaj po začetku zdravljenja, s srednjim časom 70 dni.

Pri bolnikih z znanim srčnim popuščanjem je priporočljivo izbrati BTKi druge generacije pred ibrutinibom. Pri bolnikih z anamnezo pomembnih ventrikularnih motenj, nenadzorovanim srčnim popuščanjem (iztisni delež < 30 %) ali družinsko anamnezo nenadne srčne smrti je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja KLL, če je to glede na genetske značilnosti KLL in predhodno zdravljenje možno (8).

Krvavitev ob BTKi

Blage sufuzije so pogoste in se pojavijo pri približno 70 % bolnikov, zdravljenih z BTKi, medtem ko so hujše, življenje ogrožajoče krvavitve redke in se pojavijo pri približno 3 % bolnikov (1, 8). Krvavitve so posledica zaviranja kinaze Tec, kar moti aktivacijo trombocitov. Tako kot pri arterijski hipertenziji in atrijski fibrilaciji imajo BTKi druge generacije manj stranskih učinkov zaradi ožjega zaviranja tirozinskih kinaz. K povečanemu tveganju za krvavitve prispevajo tudi sočasna uporaba zdravil, kot so antiagregacijska zdravila, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in antikoagulantni, pa tudi kronične bolezni, kot sta jetrna okvara in arterijska hipertenzija. Zato je pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila ali imajo pridružene bolezni, potrebna dodatna previdnost in temeljita ocena tveganja pred začetkom zdravljenja z BTKi.

Pojav sufuzij ni povezan s povečanim tveganjem za hujše krvavitve, njihova pogostost pa se med zdravljenjem pogosto zmanjša. Pri bolnikih s ponavljajočimi se krvavitvami je možno BTKi prehodno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek. Pri bolnikih, ki načrtujejo operativni poseg, je treba zdravljenje z BTKi prekiniti 3 do 7 dni pred operacijo in po njej, odvisno od obsega in tveganja posega (8). Ker BTKi nepovratno zavirajo agregacijo trombocitov, bolniki s hudimi krvavitvami potrebujejo transfuzijo trombocitov ne glede na njihovo število. V primeru življenjsko nevarnih krvavitev je treba zdravljenje z BTKi dokončno prekiniti.

Drugi neželeni učinki ob BTKi

Pri zdravljenju z BTKi se v zgodnjem obdobju zdravljenja pojavi driska pri približno četrtini bolnikov. Večina je blaga in izzveni sama ali s pomočjo zdravil, kot je loperamid. Pri večini bolnikov ni potrebno zmanjševanje odmerka BTKi. Približno četrtina bolnikov ima kožni izpuščaj, ki je lahko srbeč, papularen ali petehialen. Srbečico običajno zdravimo z lokalnim kortikosteroidnim mazilom in antihistaminiki, redkeje s sistemskimi kortikosteroidi. Zmanjšanje ali prekinitev zdravljenja večinoma ni potrebna. Nekateri bolniki poročajo tudi o spremembah strukture las in krhkostih nohtih (1, 8).

Poseben stranski učinek pri uporabi akalabrutiniba je glavobol, ki se običajno pojavi v prvih 14 dneh zdravljenja, približno pol ure po odmerku (4). Kombinacija paracetamola in kofeina se je izkazala za učinkovito pri zdravljenju te vrste glavobola. Pri bolnikih z anamnezo hudih migren se izognemo zdravljenju z akalabrutinibom.

NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU Z VENTOKLAKSOM

Sindrom tumorskega razpada ob venetoklaksu

Celice KLL so za preživetje odvisne od povečanega izražanja BCL-2, ki veže in zavre delovne proapoptotičnih proteinov in prepreči celično smrt. Venetoklaks je selektivni zaviralec BCL-2, ki sproži apoptozo celice KLL in vodi do hitrega zmanjšanja bremena bolezni. Danes venetoklaks večinoma uporabljamo časovno omejeno. Ob prvem zdravljenju bolezni venetoklaks kombiniramo z anti-CD20 MoAb obinutuzumabom za obdobje 12 mesecev (3). Pri bolnikih s ponovljeno boleznijo pa zdravilo kombiniramo z anti-CD20 MoAb rituksimabom v trajanju 24 mesecev (15). Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem so TLS, hematološka toksičnost in gastrointestinalni simptomi (8).

Sindrom tumorskega razpada (TLS) nastane zaradi nenadne apoptoze velikega števila celic KLL. Tveganje za pojav TLS je večje pri bolnikih z večjo tumorsko maso, na primer velika limfocitoza in/ali velike bezgavke in ob prisotnosti kronične ledvične okvare. Laboratorijski TLS je opredeljen s pojavom hiperurikemije, hiperfosfatemije, hiperkaliemije in hipokalcemije, ki se pojavijo 6–24 ur po začetku zdravljenja brez klinično pomembnih manifestacij. Nasprotno pa klinični TLS opredeljujejo poslabšanje ledvičnega delovanja, motnje srčnega ritma in nevrološka manifestacija hipokalcemije (8).

Pred zdravljenjem z venetoklaksom je potrebna ocena tveganja za razvoj sindroma tumorske lize, ki je lahko bodisi visoko, srednje ali nizko. Vsi bolniki morajo nekaj dni pred začetkom zdravljenja začeti z jemanjem alopurinola, ki zmanjša nastajanje sečne kisline, ter z obilno hidracijo, bodisi peroralno ali v primeru visokega tumorskega bremena parenteralno. Uvajanje venetoklaksa je postopno, tedensko povečujemo odmerke do polnega odmerka 400 mg; 6–8 ur ter 24 ur po prvem odmerku in vsakem višjem odmerku venetoklaksa je potrebna kontrola vrednosti parametrov TLS (kalij, fosfat, kalcij, sečna kislina, LDH, kreatinin) (8, 15). V primeru pojava znakov TLS moramo pred naslednjim odmerkom ponovno oceniti stanje ter po potrebi odmerek zmanjšati oz. zdravljenje odložiti ter izvajati podporne ukrepe (korekcija elektrolitskih motenj, aplikacija razburikaze, hidracija, dializa). Tveganje za TLS poveča tudi sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4, saj vplivajo na metabolizem in povečajo koncentracijo venetoklaksa v telesu. Ob uvajanju venetoklaksa je sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4 kontraindicirano. Ob nadaljnjem zdravljenju pa je treba odmerek venetoklaska ustrezno zmanjšati.

Drugi neželeni učinki ob venetoklaksu

Pri zdravljenju z venetoklaksom pogosto prihaja do hematološke toksičnosti, najpogosteje do nevtropenije. Pri približno 40 % bolnikov, ki prejemajo venetoklaks v monoterapiji, se pojavi nevtropenija 3. (Ng 0,5–1 x 10⁹/l) ali 4. stopnje (Ng < 0,5 x 10⁹/l). Tveganje za nevtropenijo je večje ob sočasni uporabi z anti-CD20 MoAb (60 %) ali BTKi (70 %) (2, 3, 15). Ob hudi nevtropeniji moramo zdravljenje prehodno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek zdravila. Možno je podporno zdravljenje z rastnimi dejavniki za granulocite. Kljub pogostim nevtropenijam pa se febrilna nevtropenija pojavi redko pri 3–5 % bolnikov.

Med hematološkimi toksičnostmi se v manjšem obsegu pojavljata tudi trombocitopenija in anemija. Med nehematološkimi toksičnostmi so najpogostejše okužbe. Pri približno 40 % bolnikov se pojavijo gastroenterološki neželeni učinki, kot sta slabost in blaga driska (2, 3, 15). Težave so večinoma blage in prehodne in zdravljenja z venetoklaksom ni treba prekiniti.

LITERATURA

1. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022;6:3440-50.
2. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023;388:1739-54.
3. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;9:1188-200.
4. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10232):1278-91.
5. Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, Awan FT, Fradley M, Wiczner T, et al. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2023;5:570-90.
6. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0211228.
7. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361.
8. Galitzia A, Maccaferri M, Mauro FR, Murru R, Marasca R. Chronic Lymphocytic Leukemia: Management of Adverse Events in the Era of Targeted Agents. *Cancers (Basel)* 2024;16:1996.
9. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma* 2017;58:1630-9.
10. Essa H, Lodhi T, Dobson R, Wright D, Lip GYH. How to Manage Atrial Fibrillation Secondary to Ibrutinib. *JACC CardioOncol* 2021;3:140-4.
11. Lau WCY, Torre CO, Man KKC, Stewart HM, Seager S, Van Zandt M, et al. Comparative Effectiveness and Safety Between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban Among Patients With Atrial Fibrillation : A Multinational Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022;175:1515-24.
12. Buck B, Chum AP, Patel M, Carter R, Nawaz H, Yildiz V, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Ibrutinib-Associated Cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 2023;9:552-5.
13. Tarnowski D, Feder AL, Trum M, Kreitmeier KG, Stengel L, Maier LS, et al. Ibrutinib impairs IGF-1-dependent activation of intracellular Ca handling in isolated mouse ventricular myocytes. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1190099.
14. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017;129:2581-4.
15. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2020;38:4042-54.

NOVA ZDRAVILA IN NOVE TEŽAVE PRI BOLNIKI Z DISEMINIRANIM PLAZMOCITOMOM

NEW DRUGS AND NEW PROBLEMS IN PATIENTS WITH DISSEMINATED
PLASMOCYTOMA

ANDRAŽ DOBNIK¹, KARLA RENER^{1,2}

IZVLEČEK

Bispecifična protitelesa predstavljajo pomemben napredek pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma (DP). Pri bolnikih z relapsirajočo in refraktarno boleznijo predstavljajo povsem novo možnost zdravljenja. Delujejo tako, da limfocite T, ki imajo protitumorsko delovanje, preko specifične tarče povežejo s plazmocitomsko celico. S to vezavo sprožijo naravni imunski odziv proti rakavi celici. Ob tem odzivu pa lahko sprožijo tudi neželene učinke, katerih obvladovanje je ključno za uspešno zdravljenje. Mednje sodita sindrom sproščanja citokinov (CRS, angl. Cytokine release syndrome) in nevrotoksičnost (ICANS, angl. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Kasnejši neželeni učinki vključujejo okužbe, hipogamaglobulinemijo in citopenije. Vsi ti pogosto zahtevajo preventivno zdravljenje in podporna zdravljenja. Bispecifična protitelesa so vse bolj pomembna imunoterapija raka, ki omogoča dolgotrajnejši nadzor bolezni in boljšo kakovost življenja bolnikom.

Ključne besede: diseminirani plazmocitom, bispecifična protitelesa, sindrom sproščanja citokinov, nevrotoksičnost, okužbe.

ABSTRACT

Bispecific antibodies represent a significant advancement in the treatment of multiple myeloma. For patients with relapsed and refractory disease, they offer an entirely new treatment option. They work by linking T lymphocytes, which have antitumor activity, to the myeloma through a specific target. This binding triggers a natural immune response against the cancer cell. However, this response can also trigger side effects, the management of which is crucial for successful treatment. These side effects include cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Later side effects may include infections, hypogammaglobulinemia, and cytopenias. All of these often require preventive measures and supportive treatments. Bispecific antibodies are becoming an increasingly important cancer immunotherapy, enabling longer disease control and improved quality of life for patients.

Keywords: disseminated plasmacytoma, bispecific antibodies, cytokine release syndrome, neurotoxicity, infections.

UVOD

Bispecifična protitelesa predstavljajo pomembno novost pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma, zlasti pri bolnikih z relapsirajočo in refraktarno obliko bolezni, pri kateri so že ustaljene možnosti zdravljenja popolnoma izčrpane. Govorimo o bolnikih s t. i. pentarefraktornostjo, pri katerih bolezni ni več odzivna na zdravila, ki so temelj zdravljenja plazmocitoma (proteasomski inhibitorji, imunomodulatorji, protitelo anti-CD38). Že ime pove, da bispecifična protitelesa prepoznajo z obema ročicama dve različni tarči: antigen na plazmocitomski celici (specifičen za rakavo celico) in CD3, ki se nahaja na limfocitih T (LT). Na ta način omogočijo prepoznavanje rakave celice imunski celici, ki sproži protitumorsko delovanje. Rakave celice imajo namreč izhodno to lastnost, da se uspejo izmakniti telesnemu protitumorskemu delovanju. Zato tovrstno zdravljenje sodi v skupino imunoterapij, v katero sodijo tudi zdravljenja z npr. celičnim zdravljenjem CART (*angl.* Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy).

V Sloveniji je že dostopno bispecifično protitelo teklistamab, v kratkem pričakujemo še talcetamab in elranatamab, ki pa smo ju lahko ponudili bolnikom v sklopu sočutne uporabe.

Bispecifična protitelesa so zaenkrat odobrena za bolnike s plazmocitomom po vsaj treh linijah zdravljenja, ki so vključevale proteasomski inhibitor, imunomodulator in protitelo anti-CD38.

BISPECIFIČNA PROTITELESA PRI ZDRAVLJENJU DP

Elranatamab in teclistamab sta humanizirani bispecifični protitelesi, katerih tarčo predstavlja BCMA (*angl.* B-cell maturation antigen). Ta je visoko izražen na aberantnih malignih plazmatkah in predstavlja tarčo tudi za učinkovine iz drugih skupin (belantamab mafodotin, idecabtagene vicleucel (ide-cel), ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)). Teclistamab in elranatamab veže BCMA na plazmatkah in CD3 na limfocitih T ter tako aktivira in sproži citotoksični odziv limfocitov T proti malignim plazmatkam. BCMA je sicer molekula, ki se nahaja na zrelih limfocitih B in sodeluje pri dozorevanju in delovanju imunskega sistema. Tako elranatamab kot teclistamab sta se v kliničnih raziskavah pri bolnikih z napredovalim/ponovljenim, trojno rezistentnim DP izkazala z visoko stopnjo celokupnega odgovora. V klinični raziskavi z elranatamabom je celokupni odgovor na zdravljenje doseglo 61 % bolnikov, 35 % bolnikov najmanj CR (*angl.* complete remission), od tega 60 % MRD (*angl.* minimal residual disease) negativni status (1). Pogosti neželeni učinki so bili: okužbe (skoraj 70 %), CRS (57 %) ter citopenije (1). V raziskavi s teclistamabom je celokupni odgovor doseglo 63 % bolnikov, skoraj 40 % CR ali boljši dogovor, 27 % bolnikov je doseglo MRD negativni status (2). Citopenije in okužbe so bile pogoste; prav tako CRS (72 %), vendar večinoma stopnje 1 ali 2 (2). Tarketamab je bispecifično protitelo IgG4, ki veže receptor GPRC5D (*angl.* G protein-coupled receptor, family C, group 5) na plazmocitomskih celicah in CD3, s čimer prav tako aktivira T-celični citotoksični odziv proti malignim plazmatkam (3). V raziskavi faze 1 je po 11,7 meseca v skupini z nižjim odmerkom 70 % bolnikov doseglo celokupni odgovor (3). CRS, prizadetost kože, nohtov in disgeuzija so bili pri zdravljenju s talquetamabom pogosti, vendar nizke stopnje (3). Glikoprotein GPRC5D je primerna tarča, saj se v veliki meri izraža na celicah diseminiranega plazmocitoma. Hkrati je izražen še v koži, lasnih mešičkih in sluznicah, zaradi česar ima zdravilo specifične stranske učinke na koži, nohtih in ustni sluznici.

Pri bolnikih z rezistentno napredujočo boleznijo z uvajanjem temeljnih zdravil, kot so proteasomski inhibitorji, imunomodulirajoča zdravila ali protitelesa anti-CD38, dosežemo odziv le pri 20 in 30 % bolnikov, njegovo trajanje pa je kratko, s povprečnim časom do napredovanja

bolezni (*angl.* PFS) 4 mesece. Bispecifična protitelesa pa so pri takšnih bolnikih pokazala zelo dober odziv. Pri teklistamabu so v študijah beležili poleg celokupnega odgovora na zdravljenje (ORR, *angl.* overall response rate) pri 63 % bolnikov, tudi podaljšano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, *angl.* progression-free survival), ki je bilo 11,3 meseca. Pri talketamabu je bil ob ORR 73 %, PFS 9,5 meseca, pri elranatamabu pa pri ORR 61 %, PFS 8,5 meseca. Poleg tega je 35–40 % bolnikov, zdravljenih z bispecifikami, doseglo popolno remisijo (1–3, 10).

NEŽELENI UČINKI

Da bi v polnosti izkoristili dobrobit bispecifičnih protiteles, je pomemben del zdravljenja obvladovanje neželenih učinkov. Te delimo na zgodnje, ki se povezani z uvajanjem zdravljenja, in na kasne, ki se praviloma izrazijo po tednih ali mesecih zdravljenja.

Zgodnji neželeni učinki

Ob uvajanju zdravljenja z bispecifikami sledimo protokolom, ki določajo postopno odmerjanje zdravila in uporabo podpornega zdravljenja s kortikosteroidom, antihistaminikom in antipiretikom. Na ta način želimo zmanjšati verjetnost zgodnjih zapletov v obliki sindroma sproščanja citokinov (CRS) in nevrotoksičnosti (ICANS). Oba zapleta se običajno razvijeta v prvih dneh zdravljenja.

Tabela 1. Stopnje CRS in priporočila za obvladovanje.

STOPNJA 1	STOPNJA 2	STOPNJA 3	STOPNJA 4
TT > 38,0° C	TT > 38,0° C hipotenzija, brez vazopresorja ali hipoksemija, kisik po BNK	TT > 38,0° C hipotenzija, noradrenalin ali hipoksemija, VM > 40 %, HFNO	TT > 38,0° C hipotenzija, visoke doze, več vazopresorjev ali hipoksemija, mehanska ventilacija
UKREPI			
Paracetamol ali metamizol Antibiotična terapija Hidracija iv. Odvzem kužnin RTG p.c.	Vsi ukrepi stopnje 1 Tocilizumab*, če ni izboljšanja, ponovi čez 8–12 h <u>Ob hipotenziji:</u> lonolyte 500–1000 ml iv., pp ponovi Arterijska linija UZ srca <u>Ob hipoksemiji:</u> kisik po BNK za saturacijo 94–96 %	Vsi ukrepi stopnje 1 Deksametazon 10 mg / 6 h iv. 1–3 dni, pp povečati na 20 mg / 6 h Tocilizumab* <u>Ob hipotenziji:</u> lonolyte 500–1000 ml iv., pp ponovi Noadrenalin (10 mg do 50 ml 0,9-% NaCl za MAP > 65 mmHg) Arterijska linija UZ srca <u>Ob hipoksemiji:</u> kisik po VM ali HFNO za saturacijo 94–96 %	Vsi ukrepi stopnje 1 Deksametazon 20 mg / 6 h ali ob naglem slabšanju Medrol 1 g / 24 h, 3 dni, nato nižati za 50 % na dva dni Tocilizumab* Reševalna terapija** <u>Ob hipotenziji:</u> infuzije kristaloidov Noradrenalin, vazopresin iv. <u>Ob hipoksemiji:</u> mehanska ventilacija
*Tocilizumab 8 mg / kg, max odmerek 800 mg; redči v 100 ml 0,9-% NaCl, teče 1 h, na 8 h do skupno 4–x **Siltuximab 11 mg / kg, redči v 100 ml 0,9-% NaCl, teče 1 h **Anakinra 100 mg sc. ali iv., 1- do 4-x dnevno			

Legenda: TT – telesna temperatura; BNK – binazalni kateter; VM – venti maska; HFNO – *angl.* High-Flow Nasal Oxygen; pp – po potrebi; MAP – *angl.* Mean Arterial Pressure, slov. srednji arterijski tlak; iv. – intravenozno; sc. – subkutano.

CRS je posledica nenadnega, nenadzorovanega sproščanja citokinov (npr. IL-6) iz aktiviranih limfocitov T, ko se ti povežejo z malignimi celicami. V telesu se razvije vnetje, ki se kaže s podobnimi simptomi kot okužba. Pojavijo se povišana telesna temperatura, utrujenost, padec krvnega tlaka, akutna respiratorna odpoved. Težave se lahko stopnujejo do stanja šoka z večorgansko prizadetostjo. Stopnje CRS graduiramo, kot je prikazano v tabeli 1. Glede na stopnjo CRS so navedeni tudi ukrepi. Temeljni zdravili sta tocilizumab in kortikosteroid (9). Verjetnost razvoja CRS se pri bispecifičnih giblje med 60–80 %, vendar so reakcije zaradi postopnega uvajanja po veliki večini gradusa 1–2 (4–8).

ICANS se razvije zaradi porušena krvno-možganske bariere s citokini. Kaže se v obliki različnih nevroloških simptomov od zmedenosti, glavobola, tremorja, težav z govorom, pa vse do epileptičnih napadov, možganskega edema in kome. Ta neželeni učinek je mnogo redkejši od CRS in se pojavlja pri 10 % bolnikov, zdravljenih z bispecifičnimi protitelesi. Tudi v tem primeru imajo bolniki pretežno težave gradusa 1 in 2, le okoli 2 % gradusa 3–4 (4–8). V tabeli 2 so navedene stopnje ICANS in ukrepi.

Pri opredeljevanju nevrološke prizadetosti uporabljamo točkovnik ICE (*angl.* immune effector cell associated encephalopathy), s pomočjo katerega večkrat dnevno vrednotimo bolnikovo orientacijo, sposobnost imenovanja, zmožnost sledenja ukazov, pisavo in pozornost (9).

Pozni neželeni učinki

Z zdravljenjem z bispecifičnimi protitelesi poškodujemo limfocite B (ti si delijo svoje antigene s plazmatkami) ter zavremo delovanje limfocitov T, kar vodi v dodatno slabitev imunskega sistema. Tveganje za okužbe se povečuje s trajanjem zdravljenja. Najpogostejše so okužbe respiratornega trakta, tako bakterijske kot virusne. Ob terapiji z bispecifičnimi protitelesi profilaktično uvajamo trimetoprim-suflametoksazol (preprečevanje pnevmocistne okužbe) in valaciklovir profilakso, da preprečujemo reaktivacije humanega herpesa oz. varicelle zoster (4–8).

Zaradi deplecije limfocitov B prihaja do hipogamaglobulinemije, ki bolnika dodatno nagiba h okužbam. Ob pojavu hipogamaglobulinemije bolniki podporno prejemajo intravenske imunoglobuline (4–8).

Pri bolnikih se zaradi delovanja citokinov na kostni mozeg, ki je že sicer prizadet zaradi infiltracije s plazmocitomskimi celicami, delovanje kostnega mozga dodatno zavre. To vodi v pojav citopenij. Čeprav jih uvrščamo med pozne neželene učinke, se lahko pojavljajo že med prvimi cikli zdravljenja. Nevropenijo lahko izboljšamo z uporabo granulocit stimulirajočega faktorja (G-CSF), medtem ko bolniki zaradi hude anemije lahko potrebujejo transfuzije rdečih krvničk, ob hudi trombocitopeniji in krvavitvah tudi transfuzijo trombocitne plazme. Pojavnost vseh treh vrst citopenij se giblje med 40–50 % (4–8).

ZAKLJUČEK

Bispecifična protitelesa predstavljajo velik napredek pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma. Trenutno jih uspešno uporabljamo pri bolnikih, ki so pred tem prejeli vse tri vrste zdravljenja (vključno z imunomodulatornimi zdravili, zaviralci proteasoma in protitelom anti-CD38) in imajo ponovljeno in neodzivno obliko bolezni. Njihova učinkovitost aktivacije imunskega odziva proti malignim celicam je povezana s kratko- in daljnoročnimi neželenimi učinki, katerih nadzor in obravnava sta v veliki meri protokolarizirana in uspešna. Zdravljenje z bispecifičnimi protitelesi je ob upoštevanju vseh priporočil varno in uspešno ter bolnikom omogoča dodaten nadzor bolezni, ki se kaže v obliki podaljšanja življenja kot tudi izboljšanja kakovosti življenja.

Tabela 2. Stopnje ICANS in priporočila za obvladovanje.

	STOPNJA 1	STOPNJA 2	STOPNJA 3	STOPNJA 4
Točkovnik ICE / 8 h (ocenjuje orientacijo, poimenovanje, sledenje navodilom, pisanje, pozornost)	7–9	3–6	0–2	0
Motnja zavesti	Bolnik je zaspan, spontano odpira oči	Bolnik je somnolenten, zbudi se na klic, zvočni dražljaj	Bolnik je somnolenten, zbudi se na dotik, fizični dražljaj	Stupor ali koma, bolnik je neodziven ali odreagira le na močnejši fizični dražljaj
Epileptični napadi	/	/	Epileptični napad, ki traja < 5 min, ali nekonvulzivni epileptični napad, ki preneha po terapiji	Epileptični status
Motnje motorike	/	/	/	Hemipareza ali parapareza
Znaki zvišanega intrakranialnega tlaka / edem	/	/	Lokaliziran edem možganov	Difuzni edem možganov, edem papile, pareza n. VI, decerebracijska ali dekortikacijska drža
	UKREPI			
	Posvet z nevrologom*	Vsi ukrepi stopnje 1*	Premestitev v enoto intenzivne terapije	Premestitev v enoto intenzivne terapije
	Ocena ICE / 4–6 h CT ali MRI glave EEG, pp ponoviti Lumbarna punkcija pp Karenca (za preprečevanje aspiracije hrane) Hidracija iv. Brez uporabe sedativov!	Deksametazon 10 mg / 6 h iv. ali Medrol 1 mg / kg iv. / 12 h**	<u>Pri encefalopatiji:</u> Deksametazon 10 mg / 6 h iv. <u>Pri epileptičnih napadih:</u> Benzodiazepini*** Deksametazon 20 mg / 6 h iv. <u>Pri možganskem edemu:</u> Medrol 1 g / 24 h iv.****	Intubacija in mehanska ventilacija Medrol 1 g / 24 h iv.
* Tocilizumab ali Siltuksimab, če sočasen CRS ** Pri refraktornosti na anti IL-6 ali če ICANS brez sočasnega CRS *** Lorazepam 0,5 mg iv. + ponovno po 5 min, Levetiracetam 500 mg iv. + vzdrževanje **** Do izboljšanja na ICANS stopnje 1, nato postopno nižanje				

Legenda: ICE – angl. Immune Effector Cell Encephalopathy; n. – nervus; CT – angl. Computed tomography; MRI – angl. Magnetic resonance imaging; EEG – elektroencefalogram; pp – po potrebi.

LITERATURA

1. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023;29:2259–67.
2. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:495–505.
3. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:2232–44.
4. EHA. Real-World MajesTEC-1 Trial Shows Comparable Findings in R/R Multiple Myeloma, December 9, 2023. Frankfurt: European Hematology Association Congress, 2023. Dosegljivo 17. 9. 2024 na URL <https://www.cancernetwork.com/view/teclistamab-combo-yields-responses-no-new-toxicity-in-r-r-multiple-myeloma>.
5. ASH. Teclistamab/Talquetamab Appears Tolerable in R/R Multiple Myeloma, June 3, 2023. San Diego: ASH Annual Meeting & Exposition: Multiple Myeloma, 2023. Dosegljivo 17.9.2024 na URL: <https://www.cancernetwork.com/view/real-world-majestec-1-trial-shows-comparable-findings-in-r-r-multiple-myeloma>.
6. Johnson&Johnson. European Commission Approves TALVEY® (talquetamab), Janssen's Novel Bispecific Therapy for the Treatment of Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, August 22, 2023. Dosegljivo 17. 9. 2024 na URL <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/european-commission-approves-talvey-talquetamab-janssens-novel-bispecific-therapy-for-the-treatment-of-patients-with-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma>.
7. ASCO. Teclistamab Combo Yields Responses, No New Toxicity in R/R Multiple Myeloma. Boston: ASCO Annual Meeting Hematology; 2023. Dosegljivo 17. 9. 2024 na URL <https://www.cancernetwork.com/view/teclistamab-talquetamab-is-tolerable-with-high-response-rate-for-r-r-multiple-myeloma>.
8. Chennapragada SS, Ramadas P. Bispecific Antibody Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL, USA): StatPearls Publishing; 2024. Dosegljivo 17. 9. 2024 na URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603709/>.
9. Centralna baza zdravil. Tecvayli 10mg/ml raztopina za injiciranje. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dosegljivo 17. 9. 2024 na URL https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_sl.pdf.
10. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128:37–44.



GASTROENTEROLOGIJA



FUNKCIONALNA DISFAGIJA IN FUNKCIONALNA DISPEPSIJA

FUNCTIONAL DYSPHAGIA AND DYSPESPIA

ŽIVA MAKOVEC

IZVLEČEK

Funkcionalne motnje prebavil so najpogostejše diagnoze s področja gastroenterologije. Najpogostejši med motnjami zgornjih prebavil, funkcionalna disfagija in dispepsija, imata prevalenco 3,2 in 10 %. Pogostost je večja pri ženskah in upada pri starejših. Patofiziološki mehanizmi nastanka so kompleksni in vključujejo moteno periferno in centralno procesiranje živčnih signalov. Standard za postavitev diagnoze predstavlja klasifikacija Rimske fundacije, ki temelji na prisotnosti kroničnih simptomov brez dokazov o organski, sistemski ali presnovni bolezni, ki bi jih lahko verjetneje pojasnila, pri rutinskih preiskavah. Pri mlajših bolnikih brez znakov alarma se priporoča empiričen začetni pristop k zdravljenju brez endoskopije zgornjih prebavil. Zdravljenje je multimodalno in vedno temelji na pozitivni diagnozi, močnem podpornem odnosu med zdravnikom in bolnikom ter edukaciji bolnika. Pri obeh motnjah pridejo v poštev prehranske prilagoditve, zaviralci protonске črpalke, nevromodulatorji ter v prebavne simptome usmerjena vedenjska terapija, pri funkcionalni dispepsiji pa še uporaba prokinetikov, zeliščnih terapij ter v primeru izrazitega hujšanja prehranska podpora. Dolgoročna prognoza je ugodna.

Ključne besede: funkcionalne motnje prebavil, dispepsija, disfagija.

ABSTRACT

Functional gastrointestinal disorders are the most common diagnoses in gastroenterology. The two most common upper gastrointestinal disorders, functional dysphagia and dyspepsia, have a prevalence of 3.2% and 10% respectively. The prevalence is higher in women and decreases in the elderly. They have similar complex pathophysiological mechanisms involving altered peripheral and central nervous system signal processing. The standard for diagnosis is the Rome Foundation classification which is based on the presence of chronic symptoms without evidence of organic, systemic or metabolic disease on routine investigations. In younger patients without alarm features an empirical initial approach to treatment without upper gastrointestinal endoscopy is recommended. Treatment is multimodal and is always based on a positive diagnosis, a strong supportive doctor-patient relationship and patient education. The treatment for both disorders can include dietary adjustments, proton pump inhibitors, neuromodulators and brain-gut behavioral therapies. For functional dyspepsia, the treatment can also include prokinetics, herbal therapies and nutritional support in case of significant weight loss. Long-term prognosis is favorable.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, dyspepsia, dysphagia.

UVOD

Funkcionalne motnje prebavil so najpogostejše diagnoze s področja gastroenterologije in ponekod predstavljajo več kot tretjino napotitev h gastroenterologu (1). Po tradicionalnem pojmovanju so funkcionalne motnje simptomi, ki se pojavljajo v odsotnosti organskih bolezni, vendar vse večji obseg raziskav kaže, da so v ozadju tudi organske spremembe, ki jih s preiskavami v trenutni klinični praksi večinoma ne zaobjamemo, kot so spremenjena visceralna občutljivost, centralna senzibilizacija in avtonomna deregulacija, motena motiliteta ter histopatološke spremembe, kot so kronično vnetje nizke stopnje in okvara sluznične bariere, spremenjena imunska aktivacija in/ali mikroba disbioza. Zaradi negativne konotacije, da so funkcionalne motnje psihiatrične ali 'namišljene', v literaturi pogosto uporabljajo sodobnejše poimenovanje 'motnje interakcije med črevesjem in možgani' (*angl. disorders of gut-brain interaction*). Diagnostični kriteriji temeljijo na Rimski klasifikaciji iz leta 2016, ki je trenutni zlati standard za klinično in raziskovalno delo na področju funkcionalnih motenj prebavil (2). Prispevek podrobneje obravnava najpogostejši funkcionalni motnji s področja požiralnika ter želodca in dvanajstnika – funkcionalno disfagijo in funkcionalno dispepsijo.

FUNKCIONALNA DISFAGIJA

Disfagija je pogost simptom v splošni populaciji. V študiji odraslih v primarnem zdravstvu v ZDA leta 2007 je 22,6 % vprašanih poročalo o disfagiji, ki se pojavlja vsaj nekajkrat mesečno, od tega jih je le polovica to omenila zdravniku (3). Skrbna anamneza pomaga razložiti ezofagealno disfagijo od orofaringealne, ki se kaže predvsem s težavami z iniciacijo požirka, lahko s pridruženim kašljanjem, dušenjem ali aspiracijo, in je najpogostejše posledica nevroloških bolezni, kot so možganska kap, Parkinsonova bolezen ali demenca. Ezofagealna disfagija pa se najpogostejše, v več kot tretjini primerov, pojavlja v sklopu dokazane gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) brez striktur požiralnika (4).

Rimska fundacija funkcionalno disfagijo definira kot občutek, da se trdna in/ali tekoča hrana zalepi, zatika ali nenormalno prehaja skozi požiralnik, vsaj enkrat tedensko, brez dokazov, da je vzrok simptomov sluznična ali strukturna nepravilnost požiralnika, GERB ali eozinofilni ezofagitis, ter brez pomembnih motilitetnih motenj požiralnika. Simptomi morajo biti prisotni v zadnjih treh mesecih z začetkom vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze (5). Po globalni epidemiološki študiji Rimske fundacije na vzorcu 73 tisoč anketirancev iz 33 držav je ocenjena prevalenca vseh funkcionalnih motenj požiralnika 6 %, pri čemer je funkcionalna disfagija najpogostejša s 3,2 %. Pojavnost je večja pri ženskah in upade po 65. letu (6). Domnevni patofiziološki mehanizem nastanka funkcionalnih motenj požiralnika je spremenjeno periferno in centralno procesiranje signalov, ki povzroča občutenja simptomov ob fiziološkem ali mejno spremenjenem delovanju požiralnika. Prekrivanje med funkcionalnimi motnjami in drugimi boleznimi požiralnika, kot je GERB, lahko pojasni delež bolnikov, ki imajo na zdravljenje neodzivne ali z objektivno dokazanimi spremembami nesorazmerne simptome (5).

Definicija funkcionalne disfagije predvideva izključitev strukturnih nepravilnosti z endoskopijo, vključno z biopsijami normalne sluznice za izključitev eozinofilnega ezofagitisa. V prospektivni študiji 2000 zaporednih gastrokopij za indikacijo disfagije je bila postavljena diagnoza GERB v 41,3 %, peptična striktura v 10 ter malignom v 11 %. Najmočnejši napovedni dejavnik za malignom je bilo trajanje disfagije (11-krat pogostejše pri < 2 meseca kot pri > 6 mesecev), poleg tega pa še starost nad 60 let, moški spol, progresivno slabšanje disfagije,

hujšanje in odsotnost simptoma refluksa (7). Ameriške in kanadske smernice zato pri mlajših od 50 let z disfagijo in simptomi refluksa ter brez drugih znakov alarma priporočajo empirični poskus jemanja ZPČ dvakrat dnevno za 4 tedne še pred endoskopsko diagnostiko (4, 8). Kontrastne pasажne preiskave lahko pomagajo izključiti vzroke obstrukcije, kot so subtilne stiktore ali paraezofagealne kile.

Definicija predvideva tudi izključitev velikih motilitetnih motenj z manometrijo požiralnika, kot so ahalazija, odsotna peristaltika in spastične motnje. Neučinkovita peristaltika ter druge mejne spremembe na manometriji požiralnika ostajajo združljive z diagnozo funkcionalne disfagije, saj so prisotne tudi pri asimptomatskih kontrolah in bolnikih brez disfagije (9). Študije so dokazale, da so za prehod trdnega bolusa skozi požiralnik tudi pri zdravih prostovoljcih pogosto potrebni številni zaporedni požirki, sploh v primeru slabo prežvečene, suhe hrane ali v ležečem položaju (10). Študija na zdravih preiskovancih z inducirano hipomotiliteto požiralnika ter bolnikih z neučinkovito peristaltiko ni našla korelacije med subjektivnim zaznavanjem prehoda bolusa in objektivnimi meritvami z manometrijo in impedanco (11).

Bistveno vlogo pri pojavljanju simptoma disfagije imata visceralna hipersenzitivnost in hipervigilanca. Bolniki s funkcionalno disfagijo veliko pogosteje zaznavajo požirke s fiziološkim zastankom trdnega bolusa od zdravih kontrol in pogosto poročajo o občutku disfagije ob požirkih brez zastoja (12). Študije so pri drugih boleznih požiralnika, kot so eozinofilni ezofagitis, GERB in ahalazija, dokazale, da stopnja disfagije korelira s hipervigilanco pri bolniku. Hipervigilanca v študijah pri bolnikih z eozinofilnim ezofagitisom s stopnjo disfagije korelira bolje kot patohistološke in endoskopske spremembe, pri bolnikih z GERB pa k stopnji disfagije doprinese občutno več kot spremenjena motiliteta (13).

Zdravljenje

Zdravljenje funkcionalnih motenj prebavil je multimodalno in vedno sloni na močnem podpornem odnosu med zdravnikom in bolnikom, pozitivni diagnozi ter edukaciji bolnika. Bolniku diagnozo na njemu ustrezen način razložimo in ga pomirimo, da ni nevarna. Študije o dolgoročni prognozi funkcionalne disfagije ne obstajajo, vendar podatki o drugih funkcionalnih motnjah prebavil nakazujejo, da so simptomi lahko le začasni, zato odsvetujejo agresivne pristope k zdravljenju (5).

Svetujemo prilagoditve v načinu prehranjevanja – hranjenje v pokončnem položaju, skrbno žvečenje, izogibanje trdi in suhi hrani ter pitje tekočin s hrano, kar zmanjša fiziološko zastajanje bolusov v požiralniku. Medtem ko pri številnih boleznih prebavil bolniki že sami prilagajajo svojo prehrano, da se izognejo sprožanju simptomov, v študiji skupine bolnikov z disfagijo ter brez velikih motilitetnih motenj na manometriji niso ugotovili razlik v skupnem vnosu kalorij ali makrohranil v primerjavi s kontrolno skupino, sprememb v vnosu suhe hrane ali korelacije med poročano težo disfagije ter vnosom in sestavo hranil (14).

Z vidika možne pridružene komponente kislega refluksa lahko poskusimo zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ). Bupirone v asimptomatskih preiskovancih z oslabiljeno peristaltiko to izboljša, vendar nedavna randomizirana študija na populaciji bolnikov z oslabiljeno peristaltiko in funkcionalno disfagijo ni našla učinka v primerjavi s placebom (15). Nekaj starejših študij empirične dilatacije požiralnika z bužiranjem ali balonsko dilatacijo pri bolnikih z disfagijo brez obstrukcije je imelo mešane rezultate, dilatacija pa se v edini neposredni primerjavi ni izkazala za boljšo od medikamentozne terapije. Pri tem je treba upoštevati, da so te študije vključevale tudi bolnike z GERB, eozinofilnim ezofagitisom in neobstruktivnimi obroči v požiralniku (16).

V splošnem so se za zdravljenje funkcionalnih motenj požiralnika strategije, usmerjene v modulacijo perifernega in centralnega zaznavanja, izkazale za boljše od strategij, usmerjenih v izboljšanje mejne motorične disfunkcije ali zmanjšanje obremenitve z reflukso na subnormalno raven. Nevromodulatorji, kot so triciklični antidepresivi, SSRI, SNRI, gabapentin in trazodon, so dokazano učinkoviti za zdravljenje drugih funkcionalnih bolezni prebavil, neodvisno od vpliva na morebitne pridružene razpoloženske motnje, vendar je učinek najbolj izražen pri motnjah z bolečinsko komponento. Kot učinkovite se za funkcionalne motnje prebavil v splošnem uveljavljajo tudi usmerjene vedenjske terapije (*angl.* brain-gut behavioral therapies), kot sta v prebavne simptome usmerjena vedenjsko-kognitivna terapija in hipnoterapija. Osnova vseh je dober odnos med izvajalcem in bolnikov, psihoedukacija ter metode sproščanja in obvladovanja stresa za zmanjšanje vzdraženosti živčevja (17).

FUNKCIONALNA DISPEPSIJA

Za funkcionalno dispepsijo so značilni kronični ali ponavljajoči se dispeptični simptomi (zgodnja sitost, občutek polnosti po obroku, bolečina in pekoč občutek v epigastriju), brez dokazov o organski, sistemski ali presnovni bolezni, ki bi lahko verjetno pojasnila simptome, pri rutinskih preiskavah vključno z endoskopijo zgornjih prebavil, v zadnjih treh mesecih, s prvim pojavom simptomov vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze. Glede na prevladujoče simptome se deli na dva podtipa: sindrom postprandialne stiske in sindrom epigastrične bolečine. Prvi je definiran kot prisotnost motečega občutka polnosti po obroku in/ali zgodnje sitosti vsaj tri dni v tednu, drugi pa kot moteča bolečina in/ali pekoč občutek v žlički vsaj en dan v tednu, pri čemer moteč simptom pomeni, da je dovolj hud oz. močan, da vpliva na običajne dejavnosti (18).

Simptomi obeh podtipov se lahko prekrivajo. Lahko so prisotni tudi občutek napihnjenosti v žlički, pretirano spahovanje, slabost ali bruhanje (podporni kriteriji), pri čemer vztrajno bruhanje verjetneje kaže na drugo motnjo. Pogosto se sočasno pojavlja zgaga, ki pa ni simptom dispepsije. Tretjina bolnikov ima pridružene simptome gastroezofagealne refluksne bolezni ali sindroma razdražljivega črevesja. Pri do 40 % bolnikov s FD v terciarni oskrbi je prisotna tudi izguba telesne teže (19).

Kriterije za (neraziskano) FD izpolnjuje približno 10 % odrasle populacije; v dveh tretjinah gre za sindrom postprandialne stiske, v desetini primerov pa za prekrivanje med obema podtipoma. Najvišja pojavnost je pri ženskah ter v starostni skupini 40 do 50 let, nato s starostjo upada (6). Okoli polovica bolnikov zaradi svojih simptomov poišče zdravniško pomoč. Na pogostost iskanja zdravniške pomoči poleg stopnje izraženosti simptomov vplivajo sočasne razpoloženske motnje ter nižji socioekonomski položaj (20).

Patofiziološki mehanizmi nastanka funkcionalne dispepsije so kompleksni in heterogeni. Dokazano so prisotni motena akomodacija in praznjenje želodca, preobčutljivost želodca na raztezanje ter spremenjeno centralno procesiranje signalov iz gastroduodenalne regije, pri čemer je vsak izmed navedenih mehanizmov prisoten le pri delu (30–40 %) bolnikov s funkcionalno dispepsijo brez pomembnih razlik med obema podskupinama ter brez dosledne korelacije s simptomi in odzivom na zdravljenje. Številne raziskave zadnjih let poudarjajo pomen povečane permeabilnosti in imunske aktivacije v sluznici dvanaestnika, manjše študije pa so kot možen patofiziološki mehanizem dokazale še prisotnost gastroduodenalne disbioze ter zmanjšano aktivnost vagusnega živca (19).

Glede na prisotnost upočasnjenega praznjenja želodca ter pridruženih simptomov slabosti in bruhanja pri delu bolnikov lahko po mnenju številnih avtorjev funkcionalno dispepsijo in gastroparezo obravnavamo kot del skupnega spektra nevromuskularne disfunkcije želodca. Obsežna prospektivna študija je dokazala, da so se ponovljeni testi praznjenja želodca po enem letu v več kot tretjini primerov spremenili tako, da so bili bolniki prerazporejeni iz diagnoze gastropareze v funkcionalno dispepsijo ali obratno, ne da bi imeli ob tem pomembne spremembe v vzorcu simptomov (21).

Dejavniki tveganja za nastanek funkcionalne dispepsije so ženski spol, akutna okužba prebavil in anksiozna motnja. Posamezne študije si nasprotujejo glede možnega vpliva uporabe antibiotikov in nesteroidnih antirevmatikov ter kajenja. Funkcionalna dispepsija sicer pogosto sovпада tako z anksioznostjo kot z depresijo, teža katerih korelira s težo simptomov dispepsije. Depresija, somatizacija ter zgodovina zlorabe k teži simptomov in hujšanju pri dispepsiji prispevajo bolj kot izmerjena stopnja senzomotorične disfunkcije želodca (22). Pri tem velja poudariti, da anksioznost, depresija ali stres sami po sebi ne veljajo za patofiziološki mehanizem nastanka funkcionalne dispepsije, so pa študije akutni psihološki stres povezale z upočasnjem praznjenjem želodca ter povečano permeabilnostjo črevesnih sluznic (19).

Definicija funkcionalne dispepsije predvideva, da so bile z endoskopijo zgornjih prebavil izključene morebitne osnovne organske bolezni. Po leta 2022 objavljeni metaanalizi na skupnem vzorcu 41 tisoč preiskovancev je bil pri bolnikih z napotno diagnozo dispepsije izvid endoskopije v več kot 85 % povsem normalen. Najpogostejši najdbi sta bili erozivni ezofagitis v 11 % ter peptični ulkus v 4,4 %; rak zgornjih prebavil je bil redka najdba v < 0,4 % ter enako pogost pri bolnikih z dispepsijo ali brez nje (23). V kanadski retrospektivni študiji je pri bolnikih z dispepsijo, mlajših od 55 let in brez znakov alarma ali pomembnih komorbidnosti, izvid gastroskopije ali biopsij v le 3,3 % doprinesel klinično uporaben rezultat (24).

Evropske smernice priporočajo takojšnjo endoskopijo za izključitev malignoma pri bolnikih, starejših od 60 let, ter pri mlajših bolnikih z znaki alarma, kot so hujšanje, anemija, disfagija ali vztrajno bruhanje. Gastroskopija pri ostalih bolnikih po evropskih smernicah ni potrebna – v tem primeru po definiciji sicer zdravimo 'neraziskano dispepsijo' (19). Ameriške smernice odsvetujejo gastroskopijo tudi pri večini mlajših od 60 let s prisotnimi znaki alarma, saj imajo ti po metaanalizah le nizko senzitivnost in specifičnost za odkrivanje organske patologije (25).

Po nedavni kanadski študiji je bil glavni razlog za napotitev ali izvedbo gastroskopije pri dispeptičnih bolnikih z nizkim tveganjem za organske spremembe pričakovanje, da bomo s tem bolnika pomirili (26). Ena študija iz ZDA je sicer dokazala pomemben učinek opravljene endoskopije na zmanjšanje z zdravjem povezane tesnobe pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo in hudo anksioznostjo, medtem ko druge študije niso našle pozitivnega učinka endoskopije na zmanjšanje tesnobe ali izboljšanje psihološkega blagostanja (27, 28).

Za vse bolnike priporočajo, lahko neinvazivno, testiranje na prisotnost *Helicobacter pylori*, ki je verjetni vzrok simptomov pri manjši podskupini bolnikov (29). Eradikacija *H. pylori* je seveda vedno smiselna z vidika drugih bolezni, ima pa po številnih raziskavah le majhen vpliv na izboljšanje dispepsije – na vsakih 12 bolnikov z uspešno eradikacijo bomo pri enem pomembno izboljšali dispeptične simptome (*angl.* number needed to treat, NNT = 12,5). Izboljšanje se lahko pokaže šele 6–12 mesecev po eradikaciji (25).

Ni dokazov, da bi prisotnost vnetja želodčne sluznice povzročala simptome. Bolnike z dispeptičnimi simptomi in histološko potrjenim *H. pylori* negativnim gastritisom ne glede na njegovo stopnjo v odsotnosti pomembnih endoskopskih sprememb smatramo za bolnike s funkcionalno dispepsijo (30).

Testiranje senzomotorične funkcije želodca (npr. testi praznjenja želodca) zaenkrat ni vključeno v definicijo in ga ne priporočajo pri diagnozi ali zdravljenju funkcionalne dispepsije, saj rezultati nimajo dobre korelacije s simptomi ali odzivom na zdravljenje (19).

Bolniki svoje težave pogosto pripisujejo hrani in poskušajo zmanjšati simptome z dietetskimi prilagoditvami, vendar obsežna metaanaliza ni uspela jasno dokazati povezave med posameznimi simptomi in različnimi pijačami ali živili. Posamezne študije so našle dokaze predvsem v prid prehranske maščobe, pšenice in glutena, fermentabilnih ogljikovih hidratov ter kofeina in kapsaicina kot možnih sprožilcev. Raziskujejo tudi vplive prehranjevalnih vzorcev (manjše število obrokov, neredni obroki ter več prigrizkov med obroki) (31).

Zdravljenje

Pristop k zdravljenju je individualiziran in multimodalen. V nedavni odprti pragmatični študiji so dokazali, da je imela multidisciplinarna oskrba, v katero so bili vključeni tudi dietetiki, psihologi in vedenjski fizioterapevti, pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo ali sindromom razdražljivega črevesja v primerjavi s standardno oskrbo pri gastroenterologu po enem letu spremljanja znatno boljše klinične rezultate in je bila tudi stroškovno učinkovitejša (32).

Kot potencialno učinkovite za zdravljenje funkcionalne dispepsije raziskujejo dieto z nizko vsebnostjo fermentabilnih oligosaharidov (*angl.* low FODMAP diet), ki so jo prvotno razvili za bolnike s sindromom razdražljivega črevesja, diete brez glutena ali pšenice ter izločevalne diete šestih najpogostejše alergenih živil (*angl.* 6-food elimination diet) (14). Ob pomanjkanju dokazov za specifične dietetske intervencije je po evropskih smernicah smiselno bolnikom svetovati le pogostejše manjše obroke ter izogibanje živilom z visoko vsebnostjo maščob.

Mednarodne smernice kot medikamentozno zdravljenje prvega izbora pri bolnikih z dispeptičnimi simptomi priporočajo zaviralec protonske črpalke (ZPČ) v standardnem odmerku enkrat dnevno, v trajanju 4–8 tednov (19, 25, 33). Metaanaliza Cochrane je na vzorcu 6172 bolnikov iz 18 randomiziranih študij potrdila, da so ZPČ učinkovitejši od placeba, vendar je učinek majhen (NNT 11), pri čemer niso našli razlik med posameznimi vrstami in odmerki ZPČ. Njihova glavna prednost je, da jih bolniki dobro prenašajo, so poceni in dostopni (34). Izločanje želodčne kisline pri bolnikih s funkcionalno dispepsijo ni spremenjeno, delovanje ZPČ zato razlagajo z njihovim imunomodulatornim učinkom – dokazano je, da zmanjšajo imunsko aktivacijo in prepustnost sluznice dvanajstnika (35).

Skladno z verjetnim vplivom motene motilitete želodca na tvorbo simptomov lahko za simptomatsko zdravljenje uporabljamo prokinetike, z vidika visceralne preobčutljivosti in motelega centralnega procesiranja bolečine pa psihotropna zdravila.

Ameriška metaanaliza 29 študij z 10 tisoč bolniki je pokazala pomemben učinek prokinetikov na zmanjšanje dispeptičnih simptomov (NNT 7,2), vendar so bile študije heterogene in kakovost dokazov zelo nizka. Učinek prokinetikov ni bil odvisen od podtipa funkcionalne dispepsije, izhodiščne vrednosti ali spremembe v hitrosti praznjenja želodca. Številne študije so vključevale cisaprid, ki je bil umaknjen s tržišča zaradi resnih kardiogenih stranskih učinkov – ob izključitvi cisaprída se je NNT povečal na 12,2 (36). Izmed vključenih prokinetikov je v Sloveniji na voljo le domperidon; v Evropi sta dosegljiva še itopride, kombinirani

antagonist D2 in zaviralec acetilholinesteraze, med drugim v Avstriji in na Hrvaškem, ter cinitapride (agonist 5-HT1 in 5-HT4 ter antagonist 5-HT2) v Španiji. Nedavna kitajska metaanaliza, ki je vključevala tudi metoklopramid, je pri njem ugotavljala največjo učinkovitost za zdravljenje dispeptičnih simptomov izmed prokinetikov. Razlik v tveganju za stranske učinke med prokinetiki v tej analizi niso ugotavljali (37). Ameriške smernice zaradi nevarnosti neželenih učinkov priporočajo triciklične antidepresive (TCA) kot zdravilo drugega izbora pred prokinetiki. Pri metoklopramidu gre predvsem za nevarnost ekstrapiramidnega sindroma, pri domperidonu pa podaljšanje QT dobe. Običajni odmerek je pri obeh 10 mg 3- do 4-krat dnevno pol ure pred obrokom.

Metaanaliza na zbranih podatkih 1241 bolnikov je dokazala, da so psihotropna zdravila za zdravljenje funkcionalne dispepsije boljša od placeba z NNT 6, vendar so študije vključevale tudi bolnike s pridruženimi motnjami razpoloženja. Dokazano učinkoviti so TCA in nekateri antipsihotiki (npr. sulpirid in pregabalin) (38). Za amitriptilin je bilo dokazano, da deluje preko bolečinske modulacije brez vpliva na psihično stisko in tudi pri bolnikih brez depresije. Uporabljene doze (25 do 50 mg 1-krat dnevno zvečer) so nižje kot za zdravljenje depresije, kar verjetno prispeva k dejstvu, da v študiji niso ugotavljali signifikantno več neželenih učinkov od placeba (39). Največji učinek ima amitriptilin pri bolečinskem podtipu ter pri bolnikih z normalnim praznjenjem želodca, vendar je bilo dokazano tudi zmanjšanje občutka polnosti po obroku (40). Busiprone, 5-HT1A agonist, ki v osnovi deluje kot anksiolitik, po nekaj manjših študijah deluje na zmanjšanje simptomov preko relaksacije fundusa in izboljšanja akomodacije želodca – v Evropi je med drugim na voljo v Nemčiji in na Madžarskem (41). Zaviralci ponovnega privzema serotonina (sertralini, escitalopram) ter privzema serotonina in noradrenalina (venlafaksin) po metaanalizi nimajo učinka na simptome funkcionalne dispepsije.

Funkcionalna dispepsija lahko vključuje tudi pomembno izgubo telesne teže, ki je povezana predvsem s simptomi zgodnje sitosti ter bolečinami v epigastriju, patofiziološko pa z moteno akomodacijo in s tem zmanjšano toleranco za volumen želodca (42). Evropske smernice v primeru hude izgube telesne teže pri FD priporočajo razmislek o prehranski podpori z enteralnim (preko perkutane želodčne ali želodčno-jejunalne sonde) ali parenteralnim hranjenjem. Možnost zdravljenja bolnikov z izrazitim hujšanjem je še antidepresiv mirtazapin. V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji, na bolnikih s FD in izgubo telesne teže za več kot 10 % ter brez anksioznosti ali depresije je mirtazapin 15 mg dnevno v trajanju 8 tednov povzročil pomemben porast telesne teže, pa tudi zmanjšal simptome in izboljšal kakovost življenja (43).

V neki manjši študiji so, skladno s teorijo o črevesni disbiozi, na *H. pylori* negativnih bolnikih dokazali, da je predvsem z vidika spahovanja ter občutka polnosti oz. napihnjenosti po obroku od placeba boljši rifaksimini (v odmerku 400 mg trikrat dnevno 14 dni) (44). Posamezne male klinične študije nakazujejo, da so za simptome FD lahko učinkoviti še zeliščni pripravek STW-5 (Iberogast), olje poprove mete in japonsko zeliščno zdravilo Rikkunshito, hipnoterapija in kognitivno-vedenjska terapija, po metaanalizah študij sicer zelo nizke kvalitete pa tudi pripravi tradicionalne kitajske medicine ter akupunktura (19).

Za dolgoročni potek FD so značilna nihanja v simptomih. Dolgoročna prognoza pa je pri večini bolnikov ugodna, pričakovana življenjska doba pa enaka kot v splošni populaciji. V študijah so se simptomi FD izboljšali ali izginiili po 5 letih pri polovici, po 10 do 12 letih pa pri okoli dveh tretjinah bolnikov. Neugodna napovedna dejavnika sta anksioznost in hujšanje (45).

LITERATURA

1. Shivaji UN, Ford AC. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among consecutive new patient referrals to a gastroenterology clinic. *Frontline Gastroenterol* 2014;5:266-271.
2. Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(9).
3. Wilkins T, Gillies RA, Thomas AM, Wagner PJ. The prevalence of dysphagia in primary care patients: a HamesNet Research Network study. *J Am Board Fam Med* 2007;20:144-50.
4. Liu LWC, Andrews CN, Armstrong D, Diamant N, Jaffer N, Lazarescu A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Assessment of Uninvestigated Esophageal Dysphagia. *J Can Assoc Gastroenterol* 2018;1:5-19.
5. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016:S0016-5085(16)00178-5.
6. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114.e3.
7. Murray IA, Palmer J, Waters C, Dalton HR. Predictive value of symptoms and demographics in diagnosing malignancy or peptic stricture. *World J Gastroenterol* 2012;18:4357-62.
8. Wilkinson JM, Codipilly DC, Wilfahrt RP. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management. *Am Fam Physician* 2021;103:97-106.

9. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0®. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14058.
10. Poudroux P, Shi G, Tatum RP, Kahrilas PJ. Esophageal solid bolus transit: studies using concurrent videofluoroscopy and manometry. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1457-63.
11. Lazarescu A, Karamanolis G, Aprile L, De Oliveira RB, Dantas R, Sifrim D. Perception of dysphagia: lack of correlation with objective measurements of esophageal function. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:1292-7.
12. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Sensation of stasis is poorly correlated with impaired esophageal bolus transport. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:538-45.
13. Guadagnoli L, Yadlapati R. The role of hypervigilance in chronic esophageal diseases: a scoping review. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2024;9:44.
14. Tack J, Tornblom H, Tan V, Carbone F. Evidence-Based and Emerging Dietary Approaches to Upper Disorders of Gut-Brain Interaction. *Am J Gastroenterol* 2022;117:965-72.
15. Aggarwal N, Thota PN, Lope R, Gabbard S. A randomized double-blind placebo-controlled crossover-style trial of buspirone in functional dysphagia and ineffective esophageal motility. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30(2).
16. Naini P, Dutta SK, Karhadkar AS, Rengen M, Nanavati S, Arora M, et al. Critical evaluation of esophageal dilation in nonobstructive dysphagia with and without esophageal rings. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:362-5.
17. Luo Y, Keefer L. The Clinical value of brain-gut behavioral therapies for functional esophageal disorders and symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2022;34:e14373.
18. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92.
19. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2021;9:307-31.
20. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Cook MB, Axon AT, Moayyedi P. Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:957-65.
21. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, Abell TL, Bernard CE, Koch KL, et al. Functional Dyspepsia and Gastroparesis in Tertiary Care are Interchangeable Syndromes With Common Clinical and Pathologic Features. *Gastroenterology* 2021;160:2006-17.
22. Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Fischler B, et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? *Gut* 2008;57:1666-73.
23. Nasser-Moghadam S, Mousavian AH, Kasaieian A, Kanno T, Yuan Y, Ford AC, et al. What is the Prevalence of Clinically Significant Endoscopic Findings in Subjects With Dyspepsia? Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1739-49.e2.
24. Halasz JB, Burak KW, Dowling SK, Murray B, Williams J, Misra T, et al. Do Low-Risk Patients With Dyspepsia Need a Gastroscopy? Use of Gastroscopy for Otherwise Healthy Patients With Dyspepsia. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021;5:32-8.
25. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:988-1013.
26. Barber T, Crick K, Toon L, Tate J, Kelm K, Novak K, et al. Gastroscopy for dyspepsia: Understanding primary care and gastroenterologist mental models of practice: A cognitive task analysis approach. *J Can Assoc Gastroenterol* 2023;6:234-43.

27. Quadri A, Vakil N. Health-related anxiety and the effect of open-access endoscopy in US patients with dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:835-40.
28. Van Kerkhoven LA, van Rossum LG, van Oijen MG, Tan AC, Laheij RJ, Jansen JB. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy* 2006;38:879-85.
29. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
30. Jönsson KA, Gotthard R, Bodemar G, Brodin U. The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:385-95.
31. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2018;31:390-407.
32. Basnayake C, Kamm MA, Stanley A, Wilson-O'Brien A, Burrell K, Lees-Trinca I, et al. Long-Term Outcome of Multidisciplinary Versus Standard Gastroenterologist Care for Functional Gastrointestinal Disorders: A Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2102-11.e9.
33. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, Arai M, Oshima T, Kasugai K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol* 2022;57:47-61.
34. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011194.
35. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, Lambaerts M, Accarie A, Toth J, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. *Gastroenterology* 2021;160:1521-31.
36. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Lacy BE, Andrews CN, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol* 2019;114:233-43.
37. Qi Q, Wang N, Liu H, Li Y. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2023;23:370.
38. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017;66:411-20.
39. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology* 2015;149:340-9.
40. Caviglia GP, Squazzini C, Cisarò F, Ribaldone DG, Rosso C, Fagoonee S, et al. Gastric emptying and related symptoms in patients treated with buspirone, amitriptyline or clebopride: a "real world" study by 13C-octanoic Acid Breath Test. *Minerva Med* 2017;108:489-95.
41. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1239-45.
42. Tack J, Jones MP, Karamanolis G, Coulie B, Dubois D. Symptom pattern and pathophysiological correlates of weight loss in tertiary-referred functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:29-35.
43. Tack J, Ly HG, Carbone F, Vanheel H, Vanuytsel T, Holvoet L, et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:385-92.
44. Tan VP, Liu KS, Lam FY, Hung IF, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:767-76.
45. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Bjornsson E, Thjodleifsson B. Natural history of functional gastrointestinal disorders: comparison of two longitudinal population-based studies. *Dig Liver Dis* 2012;44:211-7.

MOTILITETNE MOTNJE TANKEGA IN DEBELEGA ČREVEESA

MOTILITY DISORDERS OF THE SMALL AND LARGE INTESTINE

SAŠA ŠTUPAR¹, LOJZE ŠMID^{1,2}

IZVLEČEK

Motilitetne motnje črevesa nastanejo kot posledica neskladja v kompleksnem sistemu, ki ga sestavljajo gladke mišice prebavil ter živčni in humoralni dejavniki, ki regulirajo njihovo delovanje. Akutne motilitetne motnje so navadno povratne, preidejo po zdravljenju vzroka. Kronične, pri katerih klinična slika vztraja več kot šest mesecev, delimo glede na širino črevesa, prikazanega s slikovnimi preiskavami. Dilatacijo črevesa brez mehanske zapore imenujemo intestinalna psevdoobstrukcija (ali v primeru debelega črevesa megakolon), motnje motilitete normalno širokega tankega črevesa pa intestinalna (enterična) dismotiliteta (pri debelem črevesu zaprtje s počasnim prehodom). V odrasli dobi so motilitetne motnje predvsem posledica drugih bolezni, prirojeni vzroki so redki. Diagnostični postopki so usmerjeni v potrditev motilitetne motnje z izključitvijo mehanske obstrukcije, dokaz motnje motilitete in iskanje osnovnega vzroka. Zdravljenje je usmerjeno v odpravo vzroka (zdravljenje osnovne bolezni) in lajšanje posledic, kar vključuje zdravljenje s prokinetiki in prehransko podporo.

Ključne besede: intestinalna psevdoobstrukcija, enterična dismotiliteta, megakolon.

ABSTRACT

Intestinal motility disorders arise due to a mismatch in the complex system consisting of the smooth muscles of the gastrointestinal tract and the nervous and humoral factors that regulate their function. Acute motility disorders are usually reversible and resolve after treatment of the underlying cause. Chronic disorders, in which clinical symptoms persist for more than six months, are classified based on intestinal dilatation as shown by imaging studies. Intestinal dilatation without mechanical obstruction is called intestinal pseudo-obstruction (or megacolon in the case of the colon), while motility disorders in a normally sized small intestine are termed intestinal (enteric) dysmotility (or slow-transit constipation in the case of the colon). In adulthood, motility disorders are primarily the result of other diseases, with congenital causes being rare. Diagnostic procedures are aimed at confirming motility disorders by excluding mechanical obstruction, proving motility disturbances, and searching for the underlying cause. Treatment focuses on eliminating the cause (treating the underlying disease) and alleviating the consequences, which includes treatment with prokinetics and nutritional support.

Keywords: intestinal pseudo-obstruction, enteric dysmotility, megacolon.

UVOD

Usklajeno premikanje hrane v prebavilih, imenovano gastrointestinalna motiliteta, je eden ključnih elementov prebave. Neskladja v kompleksnem sistemu, ki ga sestavljajo gladke mišice prebavil, živčni in humoralni dejavniki lahko vodijo v motilitetne motnje prebavil (1).

Akutne motilitetne motnje so navadno povratne. Kronične, pri katerih klinična slika vztraja več kot šest mesecev, delimo glede na širino črevesa, prikazanega s slikovnimi preiskavami. Dilatacijo črevesa brez mehanske zapore imenujemo intestinalna psevdoobstrukcija (v primeru debelega črevesa uporabljamo tudi izraz megakolon), motnje motilitete normalno širokega tankega črevesa pa intestinalna (enterična) dismotiliteta (pri debelem črevesu govorimo v takem primeru o zaprtju s počasnim prehodom) (1, 2).

MOTILITETNE MOTNJE TANKEGA ČREVESJA

Akutne motnje motilitete tankega črevesa so povratne in se pojavijo po kirurških posegih, poškodbah, v primeru gastrointestinalnih ali sistemskih okužb, ob presnovnih motnjah (hipokaliemiji, metabolni acidozi) ali endokrinih motnjah (hipotirozi). Akutne motnje preidejo ob zdravljenju osnovne bolezni (1).

Kronične motilitetne motnje tankega črevesa so posledica odpovedi koordinirane intestinalne propulzije ob nevropatskih motnjah (prizadetost enteričnega ali ekstrinzičnega živčnega sistema), miopatskih motnjah (prizadetost gladkih mišic gastrointestinalnega trakta) ali mezenhimopatijah (prizadetost intersticijskih Cajalovih celic), mogoče pa je tudi prepletanje več dejavnikov (1, 3).

Motilitetne motnje tankega črevesa delimo glede na sočasno prisotnost dilatacije tankega črevesa, prikazane s slikovnimi preiskavami. Kadar je prisotna dilatacija tankega črevesja, govorimo o kronični psevdointestinalni obstrukciji (*angl.* chronic intestinal pseudoobstruction, CIPO), ki je najhujša oblika gastrointestinalne dismotilitete. V primeru odsotnosti dilatacije pa govorimo o intestinalni ali enterični dismotiliteti (ED). Ta je pogostejša v primeru nevrološke etiologije. Simptomi pri ED in CIPO so podobni, pri obeh imajo bolniki obdobja izboljšanja in poslabšanja simptomov, pri obeh skupinah se razvije podhranjenost in pomembno je okrnjena kvaliteta življenja (1, 2).

Etiologija

Vzroki kroničnih motilitetnih motenj tankega črevesa (tabela 1) so lahko prirojeni ali pridobljeni. Slednji so v odrasli dobi pogostejši. Genetski vzroki za motilitetno motnjo pri odraslih se pojavljajo redkeje, v tem primeru gre navadno za sporadične mutacije (2, 3).

Pogosto je motnja motilitete posledica prepletanja več dejavnikov. Poleg osnovnega vzroka k poslabšanju klinične slike pripomorejo posledice predhodnih operacij v trebuhu (predvsem adhezije in nevropatska bolečina), uporaba zdravil (še posebej opioidov in zdravil z antiholinergičnim učinkom), psihosocialni problemi in podhranjenost (1).

Tabela 1. Etiologija motilitetnih motenj tankega črevesa

Kongenitalne	Visceralne miopatije	Sindrom multisistemske disfunkcije gladkih mišic (gen ACTA2), visceralna miopatija 1 (gen ACTG2), na X vezana intestinalna psevdoobstrukcija (gena L1CAM, FLNA), sindrom megacistične mikrokolonske intestinalne hipoperistaltike (geni MYH11, MYL9, MYLK)	
	Mitohondrijske citopatije	MELAS (mitohondrijska encefalomiopatija z laktatno acidozo in epizodami, podobnimi kapi; gena MT-TL1, MT-ND5), MERRF (mioklonična epilepsija z raztrganimi rdečimi vlakni; gen MTTK), MNGIE (mitohondrijska nevrogastrointestinalna encefalopatija; geni TYMP, LIG3, POLG)	
	Visceralne nevropatije	Kronična atrijska in intestinalna disritmija (gen SG1), familiarna visceralna nevropatija (gena ERBB3, ERBB2), nevropatska psevdooobstrukcija (gen SOX10)	
	Nepravilnosti v razvoju mienteričnega pleksusa	Aganglijoza, nevralna displazija	
	Mezenhimopatije	Nenormalen razvoj, zmanjšanje ali popolna izguba intersticijskih Cajalovih celic	
Pridobljene	Nevrološke	Prizadetost osrednjega živčevja	Možgansko-žilni dogodki, tumorji osrednjega živčevja, encefalitis
		Prizadetost hrbtenjače	Popoškodbeno, žilni dogodki
		Avtonomna sistemska disfunkcija	Sladkorna bolezen, amiloidoza, multipla sistemska atrofija, Parkinsonova bolezen, Shy-Dragerjev sindrom
	Nevromišične	Miotonična distrofija (Steinert), mišična distrofija, miastenija gravis	
	Endokrine	Hipotiroza, MEN2b, hiperparatiroidizem, hipertiroidizem	
	Postinfekcijske	Virus Epstein-Barr, virus JC, virus varicella zoster, Chagasova bolezen, virus herpesa simpleksa, citomegalovirus	
	Imunsko pogojene	Avtoimunske bolezni	Sistemski lupus eritematosus, dermatomiozitis, polimiozitis, Sjögrenov sindrom
		Sistemske vezivnotkivne bolezni	Sistemska skleroza, mešane vezivnotkivne bolezni
		Vnetne	Avtoimuni miozitis ali ganglionitis, limfocitni ganglionitis, eozinofilni ganglionitis
		S protitelesi povzročeni CIPO	ANNA-1 ali anti-Hu, anti-VGKC, anti-CRMP-5 / anti-CV2, nti gAChR, Guillain-Barrejev sindrom
	Paraneoplastični sindromi	Drobnocelični rak pljuč, karcinoid, timom, rak prostate (protitelesa anti-Hu)	
	Z zdravili povzročene motnje	Opioidi in narkotiki, antiholinergiki, antipsihotiki, triciklični antidrepressivi, zdravila proti Parkinsonovi bolezni, alfa-2 adrenergični agonisti	
	Razno	Celiakija, sarkoidoza, cistična fibroza, intestinalna ishemija, porfirija, Fabryjeva bolezen, anoreksija nervosa, radiacijski enteritis	
Idiopatska			

Klinična slika

Klinična slika motilitetnih motenj tankega črevesa je enotna ne glede na etiologijo. Značilen je kroničen potek z obdobji poslabšanj. Za akutno poslabšanje so značilne napetost trebuha, napihnjenost, krčevita bolečina, prisotna sta slabost in bruhanje. Ob kliničnem pregledu opazimo abdominalno distenzijo, blago občutljivost na palpacijo, ki je lokalizirana epigastrično, paraumbilikalno ali, pogosteje, difuzno po celotnem trebuhu. Spremenjen zvok peristaltike je nespecifičen znak. Akutne zagone je težko ločiti od mehanske obstrukcije tankega črevesja (1, 2).

Po akutni epizodi so lahko bolniki popolnoma asimptomatski, pogosteje pa imajo simptome počasnega prehoda prek proksimalnega dela (neješčost, hitra sitost, slabost, bruhanje) ali distalnega dela (konstipacija) gastrointestinalnega trakta. Značilno je, da se s trajanjem bolezni obdobja brez simptomov krajšajo in da simptomi sčasoma postanejo perzistentni, vendar pa njihova intenzivnost še vedno niha (2).

Slabost in bruhanje sta redkejša pri ED kot pri CIPO, prav tako imajo bolniki z ED manj psiholoških težav kot bolniki s CIPO (2). V primeru razrasta bakterij v tankem črevesu (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) se lahko razvijeta malabsorpcija in driska (2).

Dolgotrajna bolezen neredko privede do hujšanja in podhranjenosti, ki sta lahko posledica okrnjenega prehoda hranil skozi črevo in nezadostnega vnosa hranil, saj se simptomi navadno poslabšajo ob vnosu hrane. V primeru podhranjenosti (ITM < 18,5 mg/m² ali več kot 10-% nenamerna izguba telesne mase v zadnjih 3 mesecih) govorimo o hudi kronični dismotilitetni motnji (1).

Diagnostični pristop

Zaradi nespecifičnih simptomov in znakov je postavitve diagnoze težka. V eni izmed raziskav, v kateri so ocenjevali klinični potek kronične intestinalne psevdoobstrukcije, so pokazali, da je mediani čas od začetka simptomov do postavitve diagnoze 8 let. Večina bolnikov (88 %) je imela v tem času nepotrebne kirurške posege (povprečno 2,96 na bolnika) (4).

V obdobju poslabšanja CIPO že pregledna rentgenska slika trebuha pokaže dilatirane vijuge tankega črevesa. Pri ED te dilatacije ni, zato je postavitve diagnoze težja (1, 2). V obdobjih izboljšanja CIPO dilatacija črevesa navadno ni prisotna (4).

Izključitev mehanske obstrukcije

Za postavitve diagnoze je bistvena izključitev mehanske obstrukcije (tabela 2). V akutnem obdobju bolezni je temu namenjen CT trebuha, ki prikaže dilatirane črevesne vijuge in hkrati izključi mehansko obstrukcijo. Pri CIPO je lahko poleg dilatacije tankega črevesa prisotna tudi dilatacija debelega črevesa. V obdobju med poslabšanji lahko opravimo MR enterografijo in ob sumu na kongenitalne ali pridobljene vaskularne malformacije še MR angiografijo. S CT in MR motilitetnih motenj navadno ni moč etiološko opredeliti (1).

Za izključitev obstrukcije je treba opraviti tudi gastroskopijo in kolonoskopijo. Ob gastroskopiji je smiselno odvzeti biopsije dvanajstnika za izključitev celiakije, kolonoskopija pa nam pomaga pri izključitvi kronične vnetne črevesne bolezni (1).

Tabela 2. Glavne razlike med motilitetnimi motnjami in mehanično obstrukcijo

	Mehanska obstrukcija	Pooperativni ileus	AIPO/ACPO	CIPO	ED
Obstrukcija lumna	Da	Ne	Ne	Ne	Ne
Motiliteta	Sprva ↑, nato ↓ proksimalno od obstrukcije	↓	↓/nekoordinirana	↓/nekoordinirana	↓/nekoordinirana
Dilatacija	Da (proksimalno od obstrukcije)	Ne	Da	Da	Ne
Prizadetost prebavne cevi	Proksimalno od obstrukcije	Predvsem tanko črevo	Predvsem debelo črevo	Celotna prebavna cev	Celotna prebavna cev
Radiološke značilnosti	Tipična točka prehoda in zračno-tekočinski nivoji	Občasno točka prehoda; zračno-tekočinski nivojev navadno ni	Občasno točka prehoda; občasno zračno-tekočinski nivoji	Občasno točka prehoda; v akutni fazi so prisotni zračno-tekočinski nivoji	Brez dilatacije črevesja
Potek	Akuten	Akuten	Akuten	Kroničen	Kroničen
Napredovanje bolezni	Hitro napredovanje proti popolni obstrukciji	Samooomejujoč, počasno izboljševanje	Lahko odgovori na zdravlila; lahko pride do večjih zapletov	Različno	Počasno (počasnejše kot CIPO)
Zdravljenje	Kirurško	Podporno zdravljenje	Zdravila (neostigmin), endoskopska dekomprecija ali operacija v primeru neustreznega odziva na zdravlila	Podporno, prokinetiki; pogosto potreba po totalni parenteralni prehrani	Podporno, prokinetiki; le izjemoma potrebujejo totalno parenteralno prehrano

Legenda: AIPO – akutna intestinalna psevdoobstrukcija; ACPO – akutna psevdoobstrukcija kolona; CIPO – kronična intestinalna psevdoobstrukcija; ED – enterična dismotiliteta; ↓ – znižana (upočasnjena); ↑ – povišana (hitrejša).

Ocena intestinalne motilitete

Po izključitvi mehanske obstrukcije moramo dokazati motnjo motilitete.

Metoda izbora je scintigrafija, s katero lahko ocenimo čas prehoda skozi želodec, tanko in debelo črevo. Pri interpretaciji moramo upoštevati, da počasen tranzit skozi debelo črevo lahko upočasni prehod skozi tanko črevo, počasen tranzit skozi tanko črevo pa lahko posledično upočasni praznjenje želodca. Zato moramo pri bolnikih opredeliti hitrosti prehoda v vseh treh področjih gastrointestinalnega trakta (1).

Opredelitev etiologije motilitetnih motenj tankega črevesja

Etiološka opredelitev je zelo pomembna, saj ima polovica bolnikov z diagnosticiranim CIPO v odrasli dobi osnovno bolezen, pri kateri je možno specifično zdravljenje (7). Za opredelitev etiologije lahko zadošča že sama anamneza. Bolnike vprašamo o pridruženih boleznih, ki so lahko vzrok motilitetnih motenj – predhodno znani sistemski sklerozi, SLE, sladkorni bolezni. Pomembno je pridobiti podatke o jemanju zdravil, ki lahko vplivajo na motiliteto črevesja – predvsem o antiholinergičnih antidepresivih, zaviralcih kalcijevih kanalčkov, alfa adrenergičnih antagonistih in opiatih. Poročali so tudi o pojavu motilitetnih motenj pri zdravljenju raka z imunoterapijo (8). Pomembne podatke nam lahko dasta družinska anamneza ter anamneza o potovanjih (npr. ob potovanjih v Južno in Srednjo Ameriko pomislimo na Chagasovo bolezen).

Ob kliničnem pregledu lahko opazimo proksimalno mišično oslabeledost, ki lahko kaže na polimiozitis oz. dermatomiozitis, kožne spremembe, povezane s sklerodermo, ali metuljast izpuščaj v primeru SLE. S sindromom mitohondrijske nevrogastrointestinalne encefalopatije (MNGIE) so povezane ptoza, oftalmoplegija, periferna polinevropatija in senzorinevralna izguba sluha (3).

Cilj laboratorijskega testiranja je, da odkrijemo morebitne sekundarne vzroke motilitetnih motenj. Opravimo serologijo na celiakijo, TSH in serološko testiranje na HSV, CMV, EBV in T. cruzi. V primeru hipokalcemije določimo še parathormon.

Presejalno v sklopu suma na sistemske vezivnotkivne bolezni določimo antinuklearna protitelesa (ANA), anticetromerna protitelesa (ANCA) in protitelesa proti topoizomerazi (anti-Sci-70), antiDNA in antiSMA (1, 2, 3).

Ob sumu na paraneoplastični sindrom določimo ANNA-1/anti-Hu, poleg CT trebuha pa opravimo še CT prsnega koša (1).

Po izključitvi sekundarnih vzrokov pomislimo na genetske motnje, ki se pokažejo v odrasli dobi. Odsotnost družinske anamneze ne izključuje genetskih oblik motenj motilitete, saj se lahko pojavijo sporadične mutacije. Različni testi sekvencioniranja genoma so sedaj dobro dostopni. Najpogostejša genetska sindroma v odrasli dobi sta multivisceralna miopatija (mutacija ACTG2) in sindrom MNGIE (3).

Poleg genetskega testiranja ob sumu na sindrom MNGIE določimo tudi laktat ob počitku in med telesno vadbo, CK in miogloblin. Ob mitohondrijskih boleznih lahko opazimo povišan laktat, piruvatno kinazo in transaminaze (2, 3).

Dodatne preiskave

Če etiologijo opredelimo na podlagi anamneze in laboratorijskih preiskav, dodatni diagnostični postopki niso potrebni (2).

Z manometrijo lahko določimo, ali gre za motnjo na nivoju mišic ali živčevja, vendar ima preiskava slabo specifičnost (1). Normalna manometrija tako rekoč izključi hudo motilitetno motnjo (5). Z manometrično sondo merimo pritiske v lumnu jejunuma med obdobjem teščnosti in po standardnih obrokih (4). Pri mišičnih motnjah so značilne kontrakcije z nizko amplitudo, pri motnjah živčevja so prisotne normalne amplitude, vendar je organizacija kontraktilnega odgovora nenormalna, za mehansko obstrukcijo pa so značilne simultane, podaljšane kontrakcije (5). Manometrija požiralnika pokaže neefektivno peristaltiko pri približno polovici bolnikov s CIPO (7).

V primeru, da z manometrijo dokažemo nevropatsko motnjo in bolnik nima znane nevrološke motnje, lahko opravimo testiranje avtonomnega živčevja. To pomaga razlikovati preganglionične ali centralne vzroke od periferne nevropatije, ki je povezana z avtonomno disfunkcijo. MR lahko pokaže lezije v možganih, možganskem deblu ali hrbtenjači. V primeru periferne nevropatije opravimo nadaljnje testiranje za toksične (npr. zastrupitev s svincem), metabolne (npr. porfirija) ali paraneoplastične procese (npr. malignom pljuč) (2).

Pri hudih motilitetnih motnjah, pri katerih smo izključili druge sistemske ali genetske bolezni, opravimo biopsijo celotne debeline črevesne stene. Priporoča se odvzem vzorca iz jejunuma (8). Biopsijo opravimo lahko kirurško ali endoskopsko. Histologija pomaga razlikovati med mišičnimi, živčnimi in drugimi razlogi (3). Najpomembnejši razlog za biopsijo je iskanje vnetnih celičnih infiltratov v mienteričnem plexusu (mienterični ganglionitis) ali gladkih

mišicah, saj lahko vnetne oblike odgovorijo na zdravljenje z imunosupresivi (5).

Ob sumu na amiloidozo odvzamemo biopsije sluznice, navadno dvanajstnika, z namenom histološkega dokazovanja amiloidnih odlag. Če sumimo na mišično distrofijo ali mitohondrijsko bolezen, nam pri postavitvi diagnoze lahko pomaga biopsija skeletne mišice (2).

Zdravljenje

Zdravljenje akutnih poslabšanj

V primeru sepse, hemodinamske nestabilnosti ali simptomov, ki niso značilni za poslabšanja, je potrebna izključitev mehanske obstrukcije ali perforacije. V odsotnosti alarmantnih znakov je zdravljenje konservativno, ponovne slikovne preiskave niso potrebne. Bolniki potrebujejo parenteralno hidracijo za korekcijo hipovolemije in korekcijo elektrolitskih motenj. Če gre za daljše poslabšanje, je treba uvesti parenteralno prehrano (2, 5).

Ukiniti moramo zdravila, ki lahko poslabšajo simptome oz. motiliteto. Če bolnik prejema opiate, lahko poskusimo z naltreksonom (0,15 mg / kg s. c.) (1, 2).

Za spodbujanje peristaltike in skrajšanje akutnega poslabšanja uvedemo eritromicin (3 mg / kg iv. vsakih 8 ur za vsaj 5–7 dni). V primeru neustreznega odgovora na eritromicin ali kontraindikacij je lahko učinkovit neostigmin (0,5 mg im. ali iv. v počasnem bolusu v roku 5 min). Ob aplikaciji neostigmina je potreben nadzor srčnega ritma, saj zdravilo lahko sproži aritmije. V primeru slabe tolerance ali slabega odgovora na eritromicin in neostigmin je mogoč tudi poskus zdravljenja z metoklopramidom (10 mg iv. do 4-x dnevno) (1, 2).

Nazogastrična sonda pomaga pri dekompresiji tankega črevesa in lahko zmanjša slabost, bruhanje in bolečino. Razbremenitev razširjenega debelega črevesa lahko dosežemo s črevesno cevko (2).

Zdravljenje v kronični fazi

Ključnega pomena je vzročno zdravljenje osnovnih bolezni (1, 2).

Bolnikom koristi zgodnja in ustrezna prehranska podpora, zlasti tistim, ki pogosto bruhamo ali imajo zmanjšan vnos hrane, saj obroki simptome navadno poslabšajo. Bolnikom priporočamo uživanje manjših obrokov, bogatih s tekočino, ali uživanje homogenizirane hrane z nizko vsebnostjo vlaknin in maščob, saj jo bolje prenašajo kot solidno hrano (2). Izogibajo naj se hrani z visoko vsebnostjo laktoze in fruktoze. Med hranjenjem naj sedijo ali stojijo, po obroku pa koristi kratek sprehod (5). Uvedemo visokokalorična oralna prehranska dopolnila. Enteralna prehrana pride v poštev zlasti pri bolnikih z nevrološkimi motilitetnimi motnjami in pri tistih, pri katerih je motilitetna motnja na nivoju želodca ali dvanajstnika. Pri bolnikih s hudo dismotiliteto, ki je navadno pogostejša pri miopatskih psevdoobstrukcijah, in tistih, ki ne tolerirajo enteralne hrane, je treba uvesti parenteralno prehrano. Bolniki s CIPO pogosteje potrebujejo parenteralno prehrano kot bolniki z ED (2). Popravljanje je treba elektrolitske motnje, pomanjkanja vitaminov in mikronutrientov (1).

Za spodbujanje peristaltike v kronični fazi lahko uporabljamo prokinetika prukaloprid (2–4 mg/dan) in piridostigmin. Stalni uporabi eritromicina in metoklopramida se izogibamo zaradi stranskih učinkov. Pazljivi moramo biti na interakcije med antiemetiki in prokinetiki. Proti slabosti lahko uporabljamo prometazin (12,5–25 mg 2-x dnevno po. ali rektalno) in ondansetron (4–8 mg 3-x dnevno) (1, 2). Prukaloprid in prometazin v Sloveniji nista dostopna.

Proti bolečinam lahko uvedemo nizke odmerke amitriptilina ali duloksetina, gabapentin ali pregabalin (1).

Zdravimo tudi zaplete motilitetnih motenj (SIBO), bolnike napotimo na denzitometrijo (1).

V primeru nevzdržnih težav lahko pomaga dekompresija (prek perkutane gastrostome ali kolostome). Kirurško zdravljenje nima vloge pri zdravljenju nezapletenih motilitetnih motenj tankega črevesja. V primeru, da je CIPO omejen le na kratek segment (npr. megaduodenum), je mogoče opraviti resekcijo prizadetega segmenta ali obvodno operacijo. Dolgoročna uspešnost takšnih posegov je vprašljiva, saj je CIPO navadno progresivna bolezen. Življenjsko ogrožajoči zapleti zaradi popolne parenteralne prehrane, odsotnost venskega pristopa za popolno parenteralno prehrano in intestinalna odpoved so indikacije za transplantacijo črevesja (2). V fazah raziskav sta tudi elektrostimulacija želodca in črevesja ter transplantacija fekalne mikrobiote (1, 9).

DISMOTILITETNE MOTNJE DEBELEGA ČREVESJA

Motilitetne motnje debelega črevesa delimo enako, kot velja za tanko črevo – na podlagi prisotnosti (oz. odsotnosti) razširitve črevesa, prikazanega s slikovnimi preiskavami. Kadar je debelo črevo primerne širine, imenujemo motilitetno motnjo zaprtje s počasnim prehodom. Pri megakolonu oz. psevdoobstrukciji pa motnjo motilitete spremlja prekomerno razširjeno debelo črevo.

Megakolon je definiran kot premer kolona, ki presega 6,5 cm v sigmoidnem črevesu ali descendensu, več kot 8 cm v ascendensu ali več kot 12 cm v cekumu (2).

Akutno psevdoobstrukcijo kolona poznamo tudi pod imenom Ogilvijev sindrom.

V primeru, da ponavljajoči se simptomi motnje motilitete razširjenega črevesa trajajo vsaj šest mesecev in je bolnik že vsaj tri mesece pred tem občutil napihnjenost, napetost ali bolečine, govorimo o kronični psevdoobstrukciji debelega črevesa oziroma kroničnem megakolonu (10).

Megakolon moramo razlikovati od toksičnega megakolona, ki je življenje ogrožajoč zaplet kronične vnetne črevesne bolezni ali infekcijskega kolitisa.

Kronični megakolon

Kronični megakolon je lahko kongenitalen (Hirschprungova bolezen, sindrom Waardenburg-Shah, MNGIE tipa III) ali pa pridobljen, povezan z nekaterimi sistemskimi boleznimi (Parkinsonova bolezen, miotonična distrofija, diabetična nevropatija, amiloidoza, paraneoplastična nevropatija, skleroderma, SLE, dermatomiozitis, hipotiroidezem, porfirija, feokromocitom). Na svetu je najpogostejši vzrok megakolona Chagasova bolezen. Hirschprungova bolezen v odrasli dobi je zelo redka (2).

Glavna simptoma sta napetost trebuha in napihnjenost, pogosta je konstipacija. Bolečina je navadno odsotna ali pa je blaga. Diagnozo megakolona postavimo s pomočjo slikovnih preiskav, mehansko obstrukcijo pa izključimo s kolonoskopijo. Transitni čas skozi kolon je v večini primerov podaljšan. Za diagnozo kongenitalnih oblik je pogosto potrebna biopsija celotne debeline stene rektuma, ker je le tako mogoč histološki dokaz aganglioze (2).

Pri pridobljenem megakolonu lahko uporabimo prukaloprid ali piridostigmin za spodbujanje peristaltike. Osmotskim odvajalom in stimulansom za zdravljenje zaprtja se navadno

izogibamo, saj lahko poslabšajo simptome napetosti in napihnjenosti trebuha. Kirurško zdravljenje (totalna kolektomija z ileostomo ali ileorektalno anastomozo) pri pridobljenih oblikah pride v poštev le v primeru hudih simptomov, pri katerih standardna terapija ni uspešna (2).

Ogilvijev sindrom

Ogilvijev sindrom je akutna psevdoobstrukcija debelega črevesa. Navadno prizadene cekum in ascendens, v redkih primerih pa se dilatacija razvije vse do rektuma (11).

Najpogostejši dejavniki tveganja so naštet v tabeli 3. Pri kirurških bolnikih se simptomi pojavijo povprečno pet dni po operaciji. Pri petih odstotkih obolelih sprožilnega dejavnika ne uspemo prepoznati. Pogosteje se pojavi pri moških in starejših od 60 let (2, 11).

Tabela 3. Pogosta klinična stanja, ki so povezana z Ogilvijevim sindromom

	Primeri
Zdravila	Opioidi, antiholinergiki, alfa-2-adrenergični agonisti, antipsihotiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, citoskična zdravila (vključujoč kemoterapijo), dopaminergiki, epiduralna anestezija
Poškodbe in travmatološke/ortopedske operacije	Zlomi, operacije kolkov in hrbtenice
Ginekološka stanja in operacije	Operacije medenice (dodatni dejavnik je spinalna anestezija), carski rez, vaginalni porod
Bolezni srca in pljuč ter operacije	Operacije na srcu (vključno s transplantacijo), miokardni infarkt, srčno popuščanje, pljučnica
Nevrološke bolezni	Parkinsonova bolezen, možganska kap, demenca, amiotrofična lateralna skleroza
Retroperitonealne bolezni	Rakava obolenja, krvavitve
Metabolno neravnovesje	Elektrolitske motnje (kalij, kalcij, magnezij), hipotiroza
Okužbe	Herpes zoster, okužba s koronavirusom, okužba s HIV

Klinična slika

Glavna značilnost je napet trebuh, ki se postopno razvije v treh do sedmih dneh, le redko hitreje. Običajno je distenziji trebuha pridružena tudi bolečina, ki jo lahko spremljata slabost in bruhanje. Nekoliko redkeje je prisotna konstipacija in paradokсна diareja, napet trebuh pa lahko povzroči tudi dispnejo (11, 12).

V primeru povišane telesne temperature in hude bolečine v trebuhu z znaki draženja peritoneja moramo pomisliti na ishemijo ali perforacijo (11).

Diagnostični pristop

Pri nadaljnjem ukrepanju so v znatno pomoč že običajni laboratorijski izvidi. Levkocitoza in povišana koncentracija plazemskega laktata sta povezani z ishemijo ali perforacijo, pri nekomplikirani psevdoobstrukciji levkocitoze ni. Korekcija elektrolitskih motenj (kalija, kalcija, magnezija) lahko pomembno izboljša nadaljnji potek. Tudi določitev koncentracije TSH lahko opredeli ozdravljiv osnovni vzrok psevdoobstrukcije. Za izključitev drugih vzrokov bolečine v trebuhu moramo določiti koncentracijo lipaze, v primeru drisk pa odvezamemo blato za koprokulture in toksin *Clostridium difficile* (11).

S CT trebuha postavimo diagnozo akutne intestinalne psevdoobstrukcije in izključimo mehanske vzroke obstrukcije (2, 11). Slikanje navadno prikaže razširjeno debelo črevo, izpolnjeno z enakomerno porazdeljenim zrakom. Premer cekuma je pogosto 9–10 cm. Tveganje za perforacijo se poveča, ko premer cekuma doseže 10–12 cm ali ko je distenzija prisotna več kot šest dni (12). Kolonoskopija pri postavitvi diagnoze nima nobene vloge.

Diferencialnodiagnostično moramo pomisliti na toksični megakolon, ishemijo in mehansko obstrukcijo (11).

Zdravljenje

Cilj zdravljenja je dekompresija debelega črevesa z namenom zmanjšanja tveganja za perforacijo ali ishemijo (11, 12). V primeru znakov ishemije, peritonitisa ali perforacije je potrebno kirurško zdravljenje. V nasprotnem primeru pa najprej določimo premer cekuma.

Če je premer cekuma manjši od 12 cm, bolniki pa imajo blago do zmerno bolečino, je na mestu konservativno zdravljenje. Zdravimo bolezen, ki je pripomogla k nastanku Ogilviјеvega sindroma (elektrolitske motnje, okužbe). Ukinemo zdravila, ki vplivajo na motiliteto črevesa (opiat, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zdravila z antiholinergičnimi stranskimi učinki). Uvedemo karenc, nadomeščamo tekočine in korigiramo elektrolitske motnje. Za razbremenitev lahko vstavimo nazogastrično sondo. Bolnika izmenično postavljamo v prnirani položaj s skrčenimi nogami proti prsnemu košu, v desni in levi bočni položaj (2, 11, 12). S konservativnim zdravljenjem nadaljujemo do 72 ur. Konservativno zdravljenje je uspešno v 70–90 % primerov (11). V tem času vsakih 12–24 ur opravimo klinični pregled, laboratorijsko kontrolo (hemogram, laktat, elektroliti) in rentgenogram trebuha za oceno premera debelega črevesa (12).

V primeru, da je premer cekuma večji od 12 cm in če konservativno zdravljenje po 72 urah ni prineslo želenega uspeha, uvedemo neostigmin. Apliciramo 2–5 mg neostigmina iv. v počasnem (petminutnem) bolusu, pri tem vsaj 30 minut nadzorujemo srčni ritem zaradi morebitnih aritmij. Za oceno uspešnosti po 12–24 urah opravimo kontrolni rentgenogram. Pri bolnikih, pri katerih pride do izboljšanja stanja, uvedemo peroralni polietilenglikol (29,5 g dnevno). Če z neostigminom ne dosežemo ustreznega odgovora ali če po 24 urah pride do ponovitve, ponovimo zdravljenje z neostigminom. Podatki o uspešnem zdravljenju z eritromicinom (250 mg / 8 h iv. 3 dni) so omejeni na posamezne primere, študij, ki bi dokazala uspešnost eritromicina v sklopu Ogilviјеvega sindroma ni (2, 13).

Kolonoskopijo z namenom dekompresije opravimo pri bolnikih, pri katerih je bil neostigmin neučinkovit ali ga zaradi kontraindikacij niso prejeli. Kontraindikacije za kolonoskopijo so ishemija ali perforacija črevesja oz. peritonitis. Kolonoskopijo opravimo brez predhodne priprave, opraviti jo mora izkušen endoskopist, pri posegu ne smemo uporabljati insuflacije in opioidov. Vstavev dekompresijske cevke zmanjša potrebo po ponovni kolonoskopiji. Potrebno je redno spiranje dekompresijske cevke vsakih 4–6 ur, vstavljena naj ostane še 24 ur po signifikantnem zmanjšanju distenzije. V primeru neuspeha kljub endoskopski desufflaciji je zdravljenje kirurško (2, 13).

ZAKLJUČEK

Motilitetne motnje tankega in debelega črevesja so pomemben izziv v obravnavi bolnikov. Uspešno obvladovanje teh motenj zahteva celovit in multidisciplinaren pristop, ki vključuje zgodnjo diagnozo, natančno oceno stanja in prilagojene terapevtske strategije.

LITERATURA

1. Nightingale JMD, Paine P, McLaughlin J, Emmanuel A, Martin JE, Lal S; Small Bowel and Nutrition Committee and the Neurogastroenterology and Motility Committee of the British Society of Gastroenterology. The management of adult patients with severe chronic small intestinal dysmotility. *Gut* 2020;69:2074–92.
2. Prichard DO, Szarka L. Dysmotility of the small intestine and colon. In: Wang TC, Camilleri M, Lebowitz B, Lok AS, Sandborn WJ, Wang KK, Wu GD, eds. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. New York: Wiley; 2022. p. 1093–122.
3. De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2004;53:1549.
4. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, Morselli-Labate AM, Cogliandro L, Corinaldesi R. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:449–58.
5. Basile G, Marchi M, Coletta M. Chronic intestinal pseudo-obstruction in adults: A practical guide to identify patient subgroups that are suitable for more specific treatments. *Neurogastroenterol Motil* 2024;36:e14715.
6. Besaw RJ, Smith MP, Zerillo JA, Bullock AJ. Chronic intestinal pseudo-obstruction in a patient with metastatic gastro-oesophageal junction cancer receiving treatment with pembrolizumab. *BMJ Case Rep* 2019;12.
7. Amiot A, Joly F, Cazals-Hatem D, et al. Prognostic yield of esophageal manometry in chronic intestinal pseudo-obstruction: a retrospective cohort of 116 adult patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:1008.
8. Malagelada C, Karunaratne TB, Accarino A, Cogliandro RF, Landolfi S, Gori A, et al. Comparison between small bowel manometric patterns and full-thickness biopsy histopathology in severe intestinal dysmotility. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13219.
9. Gu L, Ding C, Tian H, Yang B, Zhang X, Hua Y, et al. Serial Frozen Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: A Preliminary Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:289–97.
10. Ohkubo H, Iida H, Takahashi H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. *Digestion* 2012;86:12–9.
11. Vanek VW, Al-Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). An analysis of 400 cases. *Dis Colon Rectum* 1986;29:203.
12. Saunders MD. Acute colonic pseudo-obstruction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:671.
13. Naveed M, Jamil LH, Fujii-Lau LL, Al-Haddad M, Buxbaum JL, Fishman DS, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the management of acute colonic pseudo-obstruction and colonic volvulus. *Gastrointest Endosc* 2020;91:228–35.

SINDROM RAZDRAŽLJIVEGA ČREVEESA

IRRITABLE BOWEL SYNDROME

BORUT ŠTABUC

IZVLEČEK

Sindrom razdražljivega črevesa uvrščamo med funkcionalne motnje črevesa. Je pogosta bolezen, za katero so značilne trebušne bolečine ter spremembe v pogostosti odvajanja in konsistenci blata. Diagnostična merila Roma IV omogočajo postavitve diagnoze brez dodatne endoskopske in slikovne diagnostike. V primeru, da diagnostična merila niso izpolnjena, ali v primeru alarmantnih znakov je treba izključiti druga bolezenska stanja. Zdravljenje sindroma razdražljivega črevesa se začne z natančno razlago narave bolezni in zagotovilom bolniku, da ne gre za življenje ogrožajočo bolezen. Na voljo imamo številne načine zdravljenja – farmakološke in nefarmakološke. Zdravljenje je dolgotrajno in temelji na vrsti in resnosti simptomov. Zahteva tvorno sodelovanje bolnika in gastroenterologa, po potrebi pa tudi vključitev drugih strokovnjakov, saj so kognitivna terapija, hipnoterapija in vsestranska psihološka obravnava zelo učinkovit način zdravljenja.

Ključne besede: sindrom razdražljivega črevesa, zaprtje, driska, trebušne bolečine.

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome is classified as a functional bowel disorder. It is a common disease characterized by abdominal pain and changes in stool frequency and consistency. The Roma IV diagnostic criteria allow the diagnosis to be made without additional endoscopic and imaging procedures. When diagnostic criteria are not met or in the case of alarming signs, it is necessary to exclude other diseases. Treatment of IBS begins with an accurate explanation of the nature of the disease and reassurance to the patient that it is not a life-threatening disease. We have a number of treatments available – pharmacological and non-pharmacological. Treatment is long-term and based on the type and severity of symptoms. It requires the constructive cooperation of the patient and the gastroenterologist, as well as the involvement of other specialists, if necessary, since cognitive therapy, hypnotherapy and comprehensive psychological treatment are very effective methods of treatment.

Keywords: irritable bowel syndrome, constipation, diarrhea, abdominal pain.

UVOD

Funkcionalne bolezni prebavil obsegajo skoraj polovico vseh bolezni prebavil. Glede na nova spoznanja na molekularni in biokemični ravni lahko mnoge funkcionalne bolezni opredelimo kot organske bolezni. Pomembno zmanjšajo kakovost življenja bolnikov in povzročajo visoke stroške zaradi obsežne diagnostike, zdravljenja, absentizma in zmanjšane produktivnosti.

Med funkcionalne črevesne bolezni uvrščamo sindrom razdražljivega črevesa (IBS), funkcionalno zaprtje, funkcionalno drisko, funkcionalno napihnjenost, neopredeljeno funkcionalno bolezen črevesa in z opiodi povzročeno zaprtje (1).

Sindrom razdražljivega črevesa je funkcionalna gastrointestinalna motnja, za katero so značilne bolečine v trebuhu, povezane s spremembami v pogostosti odvajanja in/ali konsistenci blata. Sindrom razdražljivega črevesa opredelimo kot funkcionalne somatske sindrome, saj so diagnostična merila osredotočena na simptome prebavil, čeprav so pri teh bolnikih pogosti zunajčrevesni simptomi, kot so motnje temporomandibularnega sklepa, kronična bolečina v medenici, tenzijski glavobol, fibromialgija, sindrom kronične utrujenosti, vnetja sečil, endometrioza, bolečina v prsih, anksioznost in psihiatrične bolezni (2, 3).

EPIDEMIOLOGIJA

Ocenjujejo, da ima IBS od 10 do 15 % ljudi. Po podatkih metaanalize 80 raziskav, ki so vključevale 260.960 oseb, je imelo IBS 11,2 % oseb (95-odstotni interval zaupanja 9,8–12,8 %) (3). Najpogostejše se pojavlja v Aziji, v Evropi pa v Veliki Britaniji in Nemčiji. Bolezen je pogostejša pri ženskah. IBS se pogostejše diagnosticira pri bolnikih, mlajših od 50 let, z nižjim socioekonomskim statusom. IBS se dvakrat pogostejše pojavlja pri sorodnikih v prvem kolenu. Akutni gastroenteritis, predvsem zaradi okužbe s *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* predstavlja štirikrat večje tveganje za nastanek IBS. Za mnoge bolnike z IBS obstajajo povezave med simptomi IBS in trenutnim življenjskim stresom, travmatičnimi dogodki, čustveno in spolno zlorabo v otroštvu in izpostavljenosti vojnim razmeram (3, 4).

V populacijskih študijah se prevalenca IBS skozi čas ne spreminja, saj pri 12 do 38 % bolnikov pride do izginotja simptomov. To dokazuje tudi manjša razširjenost bolezni pri starejših od 65 let.

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza nastanka IBS ni povsem razjasnjena. Biopsihosocialni model predvideva obstoj genetske predispozicije, na podlagi katere se v kombinaciji s psihološkimi in okoljskimi dejavniki, kot so negativnimi dogodki v zgodnjem otroštvu in okužbe prebavil, sprožijo spremembe v črevesnem živčnem sistemu in osi črevo–možgani. Najverjetneje gre za kompleksno kombinacijo visceralne hiperalgezije ter sprememb v procesiranju signalov v centralnem živčevju, motiliteti, imunski aktivaciji, prepustnosti črevesne sluznice in mikrobioti. Našteti mehanizmi so medsebojno povezani in se lahko razlikujejo med posameznimi podskupinami bolnikov.

Bistvena za nastanek simptomov je periferna in centralna senzibilizacija, ki vodi v povečano zaznavo signalov iz črevesja. Pri do 60 % bolnikov je dokazano prisoten znižan prag za zaznavanje mehanskih in kemičnih visceralnih dražljajev. Študije možganskih odzivov ob stimulaciji črevesja so pri bolnikih z IBS našle povečano aktivacijo v regijah, povezanih z endogeno bolečinsko modulacijo in čustvenim vznburjenjem (anteriorni cinguladni korteks in amigdala) ter zmanjšano v regijah v prefrontalnem korteksu, ki so vključene v kognitivno modulacijo.

Predvsem pri podskupini bolnikov s postinfekcijskim IBS je dokazana spremenjena imunska aktivacija v črevesni sluznici, s povečano prisotnostjo limfocitov T in mastocitov, ki lahko vplivajo na senzibilizacijo perifernih nevronov skozi sproščanje histamina. Dokazana je povečana prisotnost tudi drugih senzibilizirajočih mediatorjev v luminalni vsebini črevesja, predvsem proteaz, ter spremenjena presnova serotonina iz enteroendokrinih celic, ki vpliva na motiliteto črevesja. Bolniki z IBS imajo povečano motorično aktivnost črevesa na tešče, po obroku ter kot odziv na stres in stimuluse v črevesju. Scintigrafsko ocenjeni tranzit skozi črevo je pospešen pri približno polovici in upočasnen pri petini bolnikov z IBS z diarejo oz. zaprtjem. Pri približno četrtini bolnikov z IBS z diarejo je povečana prisotnost žolčnih kislin, ki vplivajo na povečano motiliteto in izločanje vode; zmanjšana količina žolčnih kislin je možni dejavnik pri nastanku IBS z zaprtjem. V obsežnih metaanalizah je bila dokazana spremenjena sestava mikrobiote v primerjavi z zdravimi kontrolami. Mikrobiota lahko uravnava sintezo serotonina v črevesju, vlogo disbioze pri nastanku IBS pa nakazujejo tudi študije vpliva antibiotikov in probiotikov. V več študijah so pri bolnikih z IBS ugotovili povečano prepusnost sluznice tankega in debelega črevesja, ki predstavlja povezavo v interakciji med stresom, mikrobioto, imunsko aktivacijo ter prehransko preobčutljivostjo.

Na zaznavanje simptomov pomembno vplivajo stres, razpoloženje ter psihološki mehanizmi, kot sta katastrofizacija in hipervigilanca. Študije povezujejo stres in neugodne življenjske dogodke v zgodnjem otroštvu s razvojem visceralne preobčutljivosti in anksioznega vedenja, na živalskih modelih pa tudi s spremembami v mikrobioti. Kronični stres je pomemben napovedni dejavnik nastanka postinfekcijskega IBS ter izhoda zdravljenja. Akutni stres v eksperimentih poveča visceralno občutljivost in permeabilnost črevesja. Pomemben mehanizem vpliva stresa je preko hormonske osi hipotalamus–hipofiza–nadledvičnica, aktivacija katere povzroči spremembe v avtonomnem živčevju, centralni senzitivizaciji ter imunskem odzivu. Kortikotropin sproščujoči faktor na živalskih modelih neposredno vpliva tudi na motiliteto, tranzit, sekretorno in imunsko funkcijo črevesja. Spremembe v aktivaciji avtonomnega živčnega sistema s prevlado simpatičnega nad parasimpatičnim živčevjem so prisotne predvsem pri bolnikih s težjimi simptomi IBS, vendar vzročnost te povezave ni jasna, saj lahko kronična bolečina vpliva na nastanek sprememb v avtonomnem živčnem sistemu.

Študija več tisoč parov dvojčkov je dokazala, da je IBS signifikantno pogostejše sočasno prisoten pri enojajčnih kot pri dvojajčnih dvojčkih. Študije na ravni celotnega genoma so našle povezavo IBS z genetskimi različicami, ki so povezane z delovanjem različnih ionskih kanalov in avtonomno disfunkcijo, delovanjem gladkih mišic in mehansko občutljivostjo, ter v majhnem deležu bolnikov z mutacijami v genu za encim saharoza-izomaltaza, ki povzroča malabsorpcijo ogljikovih hidratov (3).

KLINIČNI PRISTOP K BOLNIKU

Obravnava bolnika z IBS zahteva natančno anamnezo in klinično oceno, izsledke predhodnih diagnostičnih preiskav in skrbno sledenje. Polovica bolnikov z IBS ima zunajčrevesne simptome (glavobol 23–45 %, bolečina v hrbtu 27–81 %, utrujenost 36–63 %, mialgija 29–36 %, dizurični simptomi 21–61 %). Zunajčrevesni simptomi so pogostejši pri ženskah, še posebno med menzesom. Glede na izraženost simptomov in resnost bolezni delimo bolnike po lestvici resnosti simptomov IBS (*angl.* IBS symptom severity scale) v tri skupine (5).

Bolnike iz skupine z blagimi simptomi običajno obravnavamo na primarnem zdravstvenem nivoju. Njihova kakovost življenja ni bistveno zmanjšana. Skupino s srednje hudimi

simptomi obravnavamo na sekundarnem zdravstvenem nivoju, skupino s hudimi simptomi pa običajno obravnavamo na terciarnem nivoju. Ocenjujejo, da je prevalenca bolnikov s hudimi simptomi med 3 in 69 %.

Diagnostična merila – ROMA IV

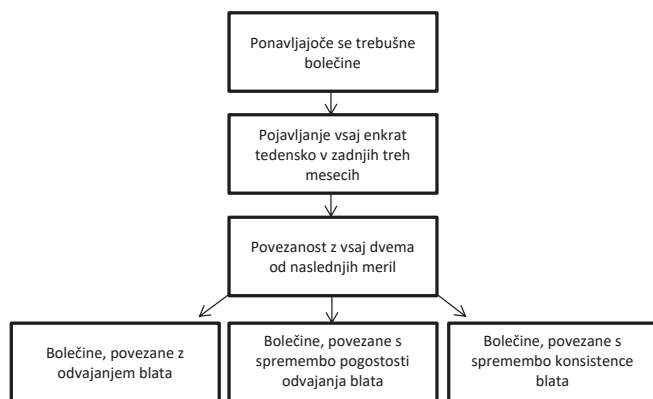
Diagnostična merila obsegajo neprekinjene bolnikove težave v zadnjih 3 mesecih, ki so se prvič pojavile vsaj 6 mesecev prej. Občutljivost in specifičnost diagnostičnih meril je 62,7- in 97,1-%. Gre za ponavljajoče se trebušne bolečine, ki so prisotne v povprečju vsaj en dan v tednu v zadnjih treh mesecih in so povezane z vsaj dvema od naslednjih meril (slika 1):

1. odvajanje blata,
2. sprememba pogostosti odvajanja blata,
3. sprememba konsistence blata.

Drugi nediagnostični simptomi so:

1. nenormalna pogostost odvajanja blata (< 3 iztrebljanja na teden ali > 3 odvajanja blata na dan),
2. napenjanje pri defekaciji, fekalna nuja ali občutek nepopolne evakuacije blata,
3. odvajanje sluzi.

Opisana diagnostična merila so uporabno orodje, ki omogoča preprosto uporabo in prepoznavanje bolnikov. Zavedati pa se moramo, da noben test in nobena definicija nista popolna (6, 7).

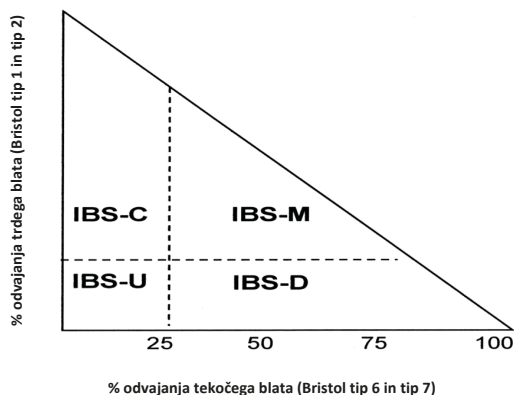


Slika 1. Diagnostična merila Roma IV (7).

PODTIPI SINDROMA RAZDRAŽLJIVEGA ČREVEŠA

Glede na prevladujoče simptome, ki spremljajo kronično trebušno bolečino v zadnjih 3 mesecih, razlikujemo štiri tipe IBS (slika 2):

1. IBS s prevladujočim zaprtjem (IBS-C) – več kot 25 % odvajanj z oceno 1 ali 2 po Bristolski lestvici blata in manj kot 25 % odvajanj z oceno 6 ali 7 po Bristolski lestvici blata,
2. IBS s prevladujočo drisko (IBS-D) – več kot 25 % odvajanj z oceno 6 ali 7 po Bristolski lestvici blata in manj kot 25 % odvajanj z oceno 1 ali 2 po Bristolski lestvici blata,
3. IBS z mešanim odvajanjem (IBS-M) – več kot 25 % odvajanj z oceno 1 ali 2 po Bristolski lestvici blata in več kot 25 % odvajanj z oceno 6 ali 7 po Bristolski lestvici blata,
4. neopredeljeni IBS (IBS-U) – izpolnjevanje diagnostičnih meril za IBS, ki jih ne moremo uvrstiti v nobenega izmed naštetih podtipov (slika 2).



Slika 2. Podtipi sindroma razdražljivega črevesa (C – zaprtje, D – driska, M – mešani tip, U – neopredeljeni).

Tip 1: ločene kepe v obliki orehov	
Tip 2: klobasa, a z grudicami	
Tip 3: klobasa ali kača z razpokami na površini	
Tip 4: klobasa ali kača, mehko in gladko	
Tip 5: mehko, kepice z jasnimi robovi	
Tip 6: kosmičasti kosi z raztrganimi robovi	
Tip 7: povsem tekoče blato	

Slika 3. Bristolska lestvica blata (angl. Bristol Stool Scale).

DIAGNOSTIKA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Pri bolnikih, ki izpolnjujejo diagnostična merila in nimajo alarmnih znakov, lahko postavimo diagnozo IBS na podlagi natančne anamneze in kliničnih simptomov. Bolniki z alarmantnimi simptomi, kot so hemohezijska, anemija zaradi pomanjkanja železa, nočni simptomi, začetek simptomov po petdesetem letu starosti, družinska anamneza kolorektalnega raka ali bolniki, pri katerih obstaja sum na celiakijo ali kronično vnetno črevesno bolezen, potrebujejo dodatno laboratorijsko, slikovno in endoskopsko diagnostiko. Prevalenca organskih bolezni, razen celiakije in laktozne intolerance, se pri bolnikih z IBS ne razlikuje od prevalence pri splošni populaciji (3, 8).

Pri bolnikih, ki ne izpolnjujejo diagnostičnih meril, še posebno pri bolnikih s sumom na IBS-U ali IBS-M postavimo diagnozo na podlagi petih ključnih dejavnikov: izsledkov anamneze (dnevnik stolic, konsistenca blata), kliničnega pregleda, laboratorijskih testov, kolonoskopije in slikovne diagnostike (abdominalni ultrazvok in računalniška tomografija (CT) trebuha).

Laboratorijske preiskave obsegajo kompletno krvno sliko, C-reaktivni protein, serološke teste za celiakijo, fekalni kalprotektin. V klinični praksi pri bolnikih z IBS-D ne priporočamo določanja cirkulirajočih protiteles proti toksinu B in vinculinu, dihalnega testa za ugotavljanje bakterijske razrasti v tankem črevesu, testov za ugotavljanje malabsorpcije ogljikovih hidratov in testov za alergene v hrani.

Pri bolnikih z IBS-D je treba izključiti diarejo zaradi žolčnih kislin. Ta se pojavlja pri 25 do 33 % bolnikov s kronično diarejo zaradi malabsorpcije žolčnih kislin v ileumu, zaradi neznanega vzroka, zaradi drugih gastrointestinalnih bolezni (celiakija, eksokrina insuficienca pankreasa) in zaradi povečanega nastajanja žolčnih kislin v jetrih. Diagnozo postavimo z merjenjem koncentracije žolčnih kislin v blatu, s selen homotaurolnim testom (SeHCAT) in serumskima označevalcema za sintezo žolčnih kislin.

Pri IBS-C odsvetujemo rutinsko uporabo invazivnih testov za ugotavljanje visceralne preobčutljivosti in merjenje tranzicijskega časa v kolonu, saj ima večina bolnikov normalen tranzicijski čas. Anorektalno manometrijo priporočamo le ob sumu na anorektalne bolezni.

Kolonoskopija odsvetujemo pri bolnikih z značilnimi simptomi IBS, ki so mlajši od 50 let in nimajo alarmantnih znakov. Seveda pa je kolonoskopija ključna preiskava pri bolnikih z novonastalimi simptomi po 50. letu starosti, pri sumu na kronično vnetno črevesno bolezen in ob prisotnosti alarmantnih znakov.

V **diferencialni diagnozi** moramo pri bolnikih z IBS-D pomisliti na številne druge bolezni, ki se lahko kažejo s sliko IBS, kot so celiakija, kronične vnetne črevesne bolezni, laktozna intoleranca, fruktozna intoleranca, maldigestija ogljikovih hidratov, mikroskopski kolitis, malabsorpcija žolčnih kislin, kronični pankreatitis, nevroendokrine neoplazme in hipertiroidizem. Pri IBS-C pomislimo na kronično obstopacijo in hipotiroidizem, pri IBS-M in IBS-U pomislimo na intoleranco za hrano, sindrom bakterijske razrasti v tankem črevesu, enterično miopatijo, malignom, endometriozo, depresijo in anksioznost.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje IBS se začne z natančno razlago narave bolezni, zagotovilom bolniku, da ne gre za resno, življenje ogrožajočo bolezen, s pogovorom o smiselnosti dodatnih preiskav in možnostih ter učinkovitosti zdravljenja. Zdravljenje mora temeljiti na vrsti simptomov in resnosti bolezni, pri čemer si pomagamo z lestvico resnosti simptomov IBS (*angl.* IBS symptom severity scale) (5). Kljub omejenim podatkom se zdi, da lahko s spremembo življenjskega sloga (telesna dejavnost, obvladovanje stresa, zadostna količina spanja) izboljšamo simptome. Bolniki s srednje hudimi in hudimi simptomi potrebujejo farmakološko in nefarmakološko zdravljenje (3) (slika 4).

Dieta

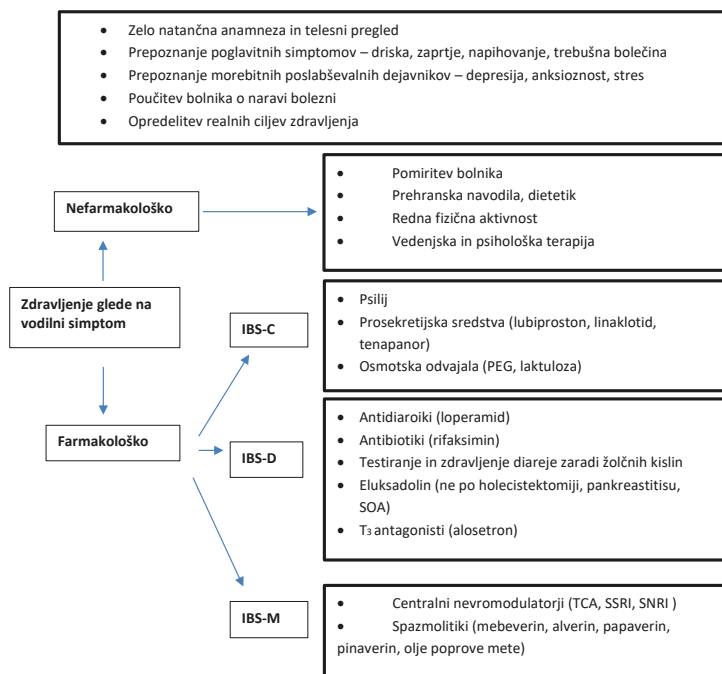
Kljub temu da mnogi menijo, da so simptomi povezani s prehrano, z eliminacijsko dieto le redko dolgoročno izboljšamo simptome. Dodajanje prehranskih vlaknin le redko izboljša simptome. V metaanalizi 12 raziskav so ugotovili neznatne razlike v obvladovanju simptomov med testno in kontrolno skupino. Šele izsledki podanalize raziskav so pokazali koristnost vodotopnih vlaknin pri posameznih podtipih IBS in da lahko netopne vlaknine nekatere simptome IBS, kot sta napihnjenost trebuha in vetrovi (flatulenca), celo poslabšajo (9).

Upoštevanje načel diete FODMAP z omejitvijo fermentabilnih oligosaharidov, disaharidov, monosaharidov in polihidroksialkoholov v prehrani je po izsledkih ene od raziskav povezano

z manjšim vrenjem v črevesu, kar pri določenem številu bolnikov pomembno izboljša simptome bolezni, medtem ko jim v drugi, manjši raziskavi razlike med testno in kontrolno skupino ni uspelo dokazati (10, 11). Metaanaliza 7 randomiziranih študij je potrdila, da dieta FODMAP lahko izboljša simptome pri enem od petih bolnikov (NNT (*angl.* number needed to treat) je 5).

Dieta brez glutena je neučinkovita razen pri bolnikih, ki so pozitivni za HLA-DQ2/8 in nimajo celiakije. Sprememba prehrane lahko vpliva na simptome ne glede na to, ali obstaja resnična intoleranca za hrano ali ne.

Izločitvene diete na podlagi testiranja protiteles IgG ne priporočamo, saj ni čvrstih dokazov o njeni učinkovitosti (3).



Slika 4. Algoritem obravnave in zdravljenja sindroma razdražljivega črevesa.

Legenda: PEG-polietilen glikol, TCA- triciklični antidepresivi TCA, SSRI-selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, SNRI- zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina.

Farmakološko zdravljenje IBS-C

Učinkovine, ki povečajo volumen blata, kot so psilij (indijski trpotec), metilceluloza, koruzna vlakna in kalcijev polikarbofil, običajno uporabljamo kot prvo zdravljenje. Sistematični pregled in metaanaliza, ki je vključevala 15 randomiziranih kliničnih raziskav, je potrdila njihovo učinkovitost pri enem od 7 tako zdravljenih bolnikov (NNT je 7). Zdravljenje s pšeničnimi otrobi je neučinkovit način zdravljenja (3, 12, 13).

Osmozni laksativi, kot so polietilenglikol (PEG) in mineralne vode z večjo vsebnostjo magnezija, vplivajo na konsistenco blata, napenjanje ob odvajanju in število odvajanj, na raztezanje trebuha in napihnjenost ter bolečino v trebuhu pa nimajo nikakršnega vpliva. Laktuloza in sorbitol povečata število odvajanj, vendar ju zaradi stranskih učinkov, napenjanja in krčev

v trebuhu ne priporočamo. Številna gastroenterološka združenja ne priporočajo uporabe stimulatívnih odvajal, kot so sena, kaskara ali bisakodil, ker pogosto povzročajo krče, drisko in fekalno urgenco (3).

Lubiproston je selektivni agonist kloridnih kanalčkov tipa 2, ki je glede na rezultate dveh velikih raziskav značilno izboljšal konsistenco blata in zmanjšal bolečino. Najpogostejša neželena učinka sta slabost in diareja, ki se pojavljata pri 8 in 6 % bolnikov.

Linaklotid je peptid, ki deluje kot agonist gvanilat ciklaze C in povzroči povečano izločanje kloridov in bikarbonata v črevo. Po izsledkih dveh randomiziranih raziskav pri obvladovanju črevesnih in abdominalnih simptomov se je izkazal za učinkovitejše sredstvo od placeba. Pri IBS-C je priporočen dvakrat večji odmerek kot za zdravljenje kronične obstipacije.

Tenapanor je inhibitor natrij-vodikove črpalke, ki povzroči povečano izločanje natrija in vode v lumen črevesa. Pomembno zmanjša abdominalno bolečino in konsistenco blata.

Tegaserod je HT4 agonist, ki učinkovito zmanjša simptome IBS, vendar ga zaradi neželenih kardiovaskularnih učinkov pogosto priporočajo le pri ženskah, mlajših od 65 let, z nizkim tveganjem za kardiovaskularne dogodke.

Farmakološko zdravljenje IBS-D

Pri bolnikih z IBS-D je v uporabi sintetični agonist opioidnih receptorjev loperamid, ki glede na izsledke raziskav izboljša konsistenco blata, zmanjša fekalno urgenco in število pozivov k odvajanju, podatki o vplivu na trebušno bolečino pa so si nasprotujoči (14).

Eluksadolín je novejši mešani agonist μ in κ receptorjev in antagonist delta opioidnih receptorjev. V dveh randomiziranih kliničnih raziskavah se je zdravilo v odmerku 2-krat 100 mg izkazalo kot učinkovito pri obvladovanju trebušnih bolečin in driske. Najpogostejša neželena učinka sta obstipacija in slabost. Pri bolnikih s tveganim pitjem alkohola lahko povzroči spazem Odijevega sfinktra in pankreatitis (3, 15).

Vse več je navedb, ki podpirajo uporabo vezalcev žolčnih kislin (holestiramin) pri zdravljenju IBS-D. Po izsledkih raziskav so imeli bolniki v skupini zdravljenih s holestiraminom bolj konsistentno blato in manj težav z njegovim prehodom (16).

Rifaksimín je neabsorptivni antibiotik, ki je po desetdnevnem zdravljenju v odmerku 3-krat 550 mg znatno izboljšal simptome IBS in napenjanje. Po 6 mesecih se pri večini bolnikov simptomi vrnejo na raven pred zdravljenjem (17).

Selektivni antagonisti 5-HT₃ **alosetron**, **ondansetron** in **ramosetron** so se izkazali kot uporabni pri obvladovanju bolečine, pogostosti pozivov k odvajanju in fekalne urgence, pri ženskah s hudo obliko IBS-D (18).

Farmakološko zdravljenje IBS-M

Spazmolitiki (mebeverin, alverin, papaverin, pinaverin, olje poprove mete) povzročijo relaksacijo gladkih mišic črevesa. Mebeverin in alverin imata tudi antimuskarinski in lokalnoanestetični učinek. Izsledki Cochranove metaanalize 29 randomiziranih raziskav so pokazali, da učinkovito zmanjšajo in preprečujejo ponavljajoče se simptome IBS. V nedavni metaanalizi so dokazali tudi precejšnjo učinkovitost olja poprove mete pri vseh simptomih IBS in tudi pri trebušni bolečini (19).

Evropsko združenje za gastroenterologijo priporoča uporabo **probiotikov**, saj bifidobakterije pomembno zmanjšajo napihovanje, vetrove in trebušno bolečino. V metaanalizi 53

raziskav so potrdili, da probiotiki izboljšajo vse simptome IBS, tj. bolečino, napihovanje in vetrove pri enem od treh tako zdravljenih bolnikov (NNT je 3) (3, 20).

Centralni nevromodulatorji

Centralni nevromodulatorji, triciklični antidepresivi (TCA), selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in v manjši meri zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI) pomembno zmanjšajo simptome bolnikov z IBS. Ker delujejo tako v možganih kot v črevesju, jih danes opredeljujemo kot črevesno-možganske nevromodulatorje. Nova terminologija omogoča boljše razumevanje njihovega mehanizma delovanja, je skladna z opredelitvijo funkcionalnih gastrointestinalnih motenj kot motenj črevesno-možganske osi, obenem pa zmanjšuje stigmo, povezano s temi zdravili (3).

Vplivajo na tranzicijski čas in zmanjšajo bolečino. SSRI skrajša orocekalni in črevesni tranzicijski čas, TCA tranzicijske čase podaljša. SNRI zmanjšajo complianco in povzročijo relaksacijo debelega črevesa. Metaanaliza 12 randomiziranih študij s TCA in 7 študij s SSRI je pokazala, da centralni modulatorji pomembno izboljšajo vse simptome IBS pri 1 od 4,5 bolnika (NNT je 4,5). Relativno tveganje za njihovo neučinkovitost je bilo 0,65-% (95 % CI 0,55–0,75) (21).

V mrežni analizi vlaknin, antispazmodikov in črevesno-možganskih nevromodulatorjev so bili TCA na prvem mestu glede učinkovitosti pri izboljšanju bolečine v trebuhu. Relativno tveganje za vztrajanje simptomov pri SSRI v primerjavi s placebom je bilo 0,68 (95 % CI 0,51–0,91) (3).

Psihološko zdravljenje

Psihološko zdravljenje temelji na spoznanju, da stresni življenjski dogodki sprožijo ali poslabšajo simptome funkcionalnih bolezni prebavil in da so pri tovrstnih bolnikih pogostejše anksiozno-depresivna simptomatika in druge psihiatrične motnje. Pri IBS so preučevali številne psihološke terapije: vedenjsko-kognitivno, sprostitevno, večkomponentno, hipnoterapijo, minimalno kontaktno, spletno in dinamično psihoterapijo ter usposabljanje za obvladovanje stresa in usposabljanje čustvenega zavedanja in izražanja. Kljub precejšnji heterogenosti bolnikov v študijah se je psihološko zdravljenje izkazalo za učinkovito, saj je bilo tveganje za vztrajanje simptomov IBS 0,69 (95 % IZ 0,62–0,76), kar ustreza NNT 4 (3, 22).

Vedenjsko-kognitivna terapija je najbolj raziskana psihološka terapija. Vedenjsko-kognitivna terapija se osredotoča na vlogo, ki jo imajo neprilagojene misli pri določanju vedenja in čustvenih odzivov na telesne simptome, saj anksioznost ob doživljanju simptomov dejansko poslabša simptome. V 18 randomiziranih kliničnih raziskavah se je izkazala za bolj učinkovito kot drugi načini zdravljenja. Metaanaliza devetih randomiziranih raziskav je pokazala NNT 4 (3).

Hipnoterapija, omogoča nadzor motilitete črevesa. Metaanaliza petih randomiziranih raziskav je pokazala, da je bilo po hipnoterapiji, ki je trajala 1 uro na teden, 6 do 12 tednov relativno tveganje za vztrajanje simptomov 0,74 (95 % IZ 0,63–0,87) in NNT 5.

Sprostitevna terapija z namenom zmanjšanja odzivnosti na stres lahko izboljša kakovost življenja bolnikov z IBS, vendar dosedanje raziskave na majhnem številu bolnikov niso potrdile, da tovrstno zdravljenje bistveno vpliva na simptome IBS (3, 22).

Druga nefarmakološka zdravljenja

Anorektalni biofeedback pomaga pri sprostitvi medeničnega dna in je učinkovit pri zdravljenju disinergične defekacije, ki je pogosta motnja pri bolnikih z IBS.

Metaanaliza 4 randomiziranih raziskav je pokazala, da **presaditev fekalne mikrobiote** ne izboljša simptomov IBS (3).

Komplementarna in alternativna medicina

Zaradi pogosto neučinkovitega zdravljenja številni bolniki posegajo po alternativni medicini. Akupunktura se pogosto uporablja pri bolnikih z IBS. Analiza Cochrane je pokazala, da akupunktura verjetno ni nič boljša od placeba (navidezne akupunkture).

Poleg tega ima veliko bolnikov raje dopolnilna in alternativna zdravila, ker menijo, da so naravna in preizkušena. Žal so randomizirane raziskave z zeliščno medicino zelo redke. Bensoussan in sodelavci so v randomizirani klinični raziskavi ugotovili, da lahko individualizirana kitajska zeliščna medicina v primerjavi s placebom trajno izboljša simptome IBS (3).

ZAKLJUČEK

Sindrom razdražljivega črevesa je pogosto bolezensko stanje, ki močno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Pri bolnikih, ki izpolnjujejo diagnostična merila Roma IV in nimajo alarmnih znakov, lahko postavimo diagnozo IBS na podlagi natančne anamneze in kliničnih simptomov. Pri bolnikih z alarmantnimi simptomi, začetkom simptomov po petdesetem letu starosti in družinski anamnezi kolorektalnega raka ali pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na celiakijo ali kronično vnetno črevesno bolezen je potrebna dodatna laboratorijska, slikovna in endoskopska diagnostika.

Zdravljenje IBS se začne z natančno razlago narave bolezni in zagotovilom bolniku, da ne gre za življenje ogrožajočo bolezen. Zdravljenje je dolgotrajno in temelji na vrsti in resnosti simptomov. Zahteva tvorno sodelovanje bolnika in zdravnika ter po potrebi tudi vključitev drugih strokovnjakov, saj so kognitivna terapija, hipnoterapija in vsestranska psihološka obravnava zelo učinkovit način zdravljenja.

LITERATURA

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1939–407.
2. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S: Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015;313:945–58.
3. Videlock EJ, Chang L. Irritable bowel syndrome, In: Wang TC, Camilleri M, eds. *Yamada's Textbook of Gastroenterology: Seventh edition*. New York: Wiley; 2022. p. 1374–407.

4. Halder SL, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:799–807.
5. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel scoring system: a simple method of monitoring IBS and its progress. *Aliment Pharmacol Therapeut* 1997;11:395–402.
6. Palsson OS, Whitehead WE, Miranda AL, Chang L, Chey W, Crowel MD. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Bowel disorders. Gastroenterology* 2016;150:1481–91.
7. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med* 2017;6:99–108.
8. Begtrup LM, Engsbjerg AL, Kjeldsen J, Larsen PV, Schaffalitzky de Muckadell O, Bytzer P, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:956–62.
9. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JWM, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3154.
10. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67–75.
11. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome as Well as Traditional Dietary Advice: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399–407.
12. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1149–72.
13. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109:Suppl 1:S2–S26.
14. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:463–8.
15. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline treatment for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 242–253.
16. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant risk factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut* 2015;64:84–92.
17. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22–32.
18. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63:1617–25.
19. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:505–12.
20. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547–61.
21. Vahedi H, Merat S, Momtahn S, Kazzazi AS, Ghaffari N, Olfati G, et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoeapredominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:678–84.
22. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1350–65.

HIPERSENZITIVNOSTNE BOLEZNI PO NOVI NOMENKLATURI EVROPSKE AKADEMIJE ZA ALERGIJO IN KLINIČNO IMUNOLOGIJO. NOV POGLED NA ALERGIJSKE BOLEZNI PREBAVIL.

*HYPERSENSITIVITY DISEASES ACCORDING TO THE NEW NOMENCLATURE
OF THE EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY.
A NEW PERSPECTIVE ON ALLERGIC DISEASES OF THE GASTROINTESTI-
NAL TRACT.*

NIKA LALEK

IZVLEČEK

Evropska akademija za alergijo in klinično imunologijo je lani po dvaindvajsetih letih na podlagi številnih novih spoznanj izdala novo nomenklaturu alergijskih bolezni. S tem se je približala modernejšemu konceptu precizne medicine, upoštevajoč bolezenski endotip, genotip, teratip in regiotip. Hipersenzitivnost ali preobčutljivost je opredelila kot kakršen koli nezaželen, škodljiv imunski odgovor zaradi pretiranega imunskega odziva oz. disfunkcije tkiva (1). Zajema alergijo kot preobčutljivostno reakcijo na zunanji stimulus in avtoimunost kot preočitljivostno reakcijo na notranji stimulus. Alergija je tako po novem postala krovna bolezen za vse nenormalne reakcije na zunanje dražljaje, ki jih posredujejo protitelesa, imunske celice, tkivni epitelni oz. metabolni faktorji, lahko pa jo povzroči direktni imunski odziv na kemično substanco iz okolja. Nabor alergijskih bolezni se je z novo nomenklaturu občutno povečal. Odziv alergologov je zaenkrat precej medel. Med pogostejše alergijske bolezni prebavi uvrščamo sindrom alergije v ustih (angl. Oral Allergy Syndrome, OAS), celiakijo, eozinofilni ezofagitis (EoE), sindrom s hrano povzročenega enterokolitisa (FPIES), s histaminom posredovane motnje prebavil.

Ključne besede: preobčutljivost, alergija, OAS, celiakija, EoE, FPIES, s histaminom posredovane motnje prebavil.

ABSTRACT

The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) released a new nomenclature for allergic diseases after 22 years, based on numerous new insights. This aligns with a more modern concept of precision medicine, considering disease endotype, genotype, teratype, and regiotype. Hypersensitivity has been defined by EAACI as any unde-

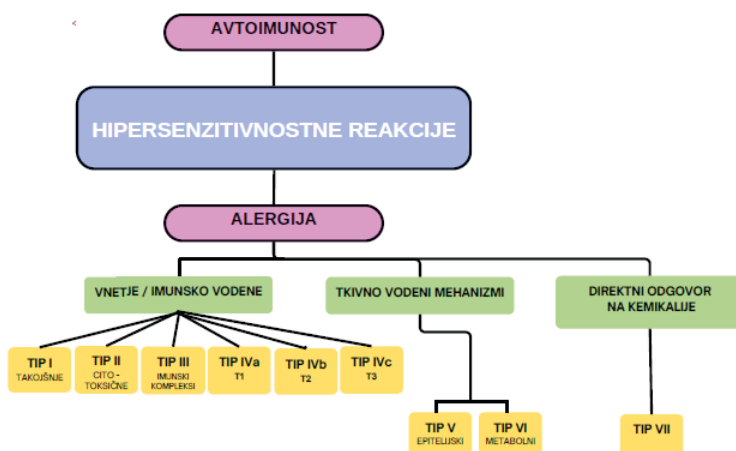
sirable, harmful immune response due to immune system overreaction or tissue dysfunction (1). It encompasses allergy as a hypersensitivity reaction to external stimuli and autoimmunity as a hypersensitivity reaction to intrinsic stimuli. Allergy has now become an umbrella term for all abnormal reactions to external triggers mediated by antibodies, immune cells, tissue epithelial or metabolic factors it can also result from a direct immune response to a chemical substance. The range of allergic diseases has significantly increased with the new nomenclature, the response from allergists has so far been quite lukewarm. Common gastrointestinal allergic diseases include oral allergy syndrome (OAS), eosinophilic esophagitis (EoE), food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), celiac disease (CD), and histamine-mediated gastrointestinal disorders.

Keywords: hypersensitivity, allergy, OAS, CD, EoE, FPIES, histamine-mediated gastrointestinal disorders.

UVOD – PREOBČUTLJIVOST, SUPERSENZITIVNOST, ALERGIJA

Leta 1906 je besedo alergija (allos – drug, drugačen; ergon – delo) skoval avstrijski imunolog Clemens von Pirquet, da bi z njo opisal dve njemu takrat kontradiktorni lastnosti seruma: imunogenost in hipersenzitivnost (istočasna zaščita in škodljivost). Vzročni zunanji agens, odgovoren za hipersenzitivnost, je po novem imenoval alergen. Med drugim je proučeval anafilaktične reakcije, seneni nahod ter astmo pri otrocih. Zanje je uporabljal njemu ljubšo besedo supersenzitivnost. V mislih je imel IgE posredovane preobčutljivostne reakcije. Ni minilo niti desetletje, ko so besedo alergija začeli uporabljati za številne imunske procese, v katere je vpleten serum. Nekaj prominentnih alergologov in imunologov je sredi 20. let 20. stoletja želelo ukiniti termin alergija. Pa jim ni uspelo. Ukinili so supersenzitivnost. Zmeda s terminologijo se je nadaljevala tudi po letu 1963, ko sta Coombs in Gell predstavila vsem znano klasifikacijo štirih tipov preobčutljivostnih reakcij. Dlje časa je beseda alergija označevala le z IgE posredovano imunsko bolezen (tip I po Coombsu in Gellu) oz. celično posredovano imunsko bolezen (tip IV po Coombsu in Gellu) (2). In če smo po Coombsu in Gellu preobčutljivostne reakcije obravnavali po štirih mehanističnih tipih, jih sedaj obravnavamo v sklopu sedem. Še vedno je veliko nejasnosti v razumevanju metabolno povzročenih imunskih motenj sluznice in vpliv mikrobioma (preobčutljivost tipa VI) ter neposredne aktivacije imunskega sistema zaradi kemikalij (preobčutljivost tipa VII) (slika 1). Težko trdimo, da je z novo nomenklaturo zdaj zmeda manjša. Zaradi lažjega razumevanja tematike bomo IgE posredovano preobčutljivostno reakcijo (tip I) še vedno imenovali z IgE posredovana alergija, čeprav zdaj vemo, da se tip I preobčutljivostnih reakcij vedno prepleta s tipom IVb. Terminom, povezanim z besedo atopija, se bomo izogibali, ker so postali z novimi spoznanji nerelevantni.

Omenjeni članek je napisan z namenom jasne opredelitve nove alergijske nomenklature na nivoju prebavil, s pojasnili, zakaj jo je bilo treba spremeniti. Napisan je tudi zato, da zdravniki začnemo uporabljati enotno terminologijo pri obravnavi preobčutljivostnih boleznih prebavil. Članek ni usmerjen v diagnostični protokol ali zdravljenje bolnikov z alergijskimi boleznimi prebavil. Z izjemo sindroma alergije v ustih (*angl.* Oral allergy sindrom, OAS) vse alergijske bolezni prebavil obravnavajo gastroenterologi.



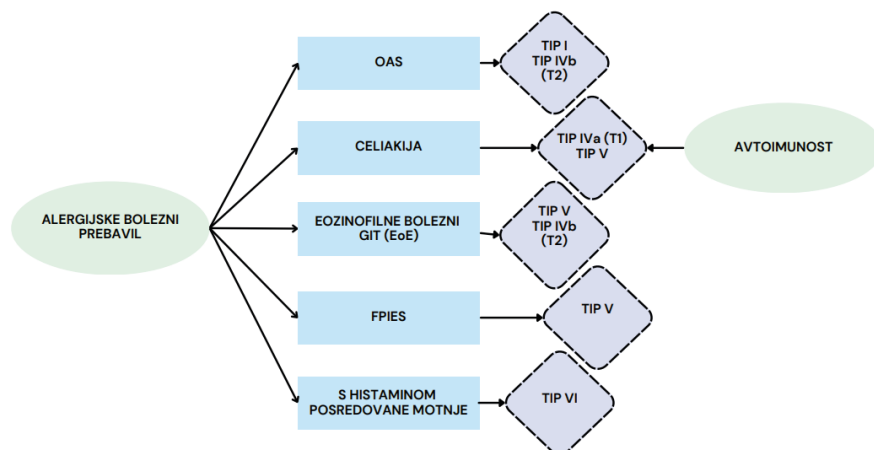
Slika 1. Nova nomenklatura preobčutljivosti (povzeto po (1)).

ALERGIJSKE BOLEZNI PREBAVIL

Alergijske bolezni prebavil glede na imunski mehanizem uvrščamo v preobčutljivost tipa I – takojšnje reakcije, ki jih posredujejo specifična protitelesa IgE – in dva podtipa IV (IVa in IVb), torej celično posredovane imunosti. Pri večini preobčutljivostnih bolezni prebavil se različni tipi preobčutljivostnega mehanizma prepletajo v eni bolezni. Podtip preobčutljivostnega mehanizma se lahko tekom bolezni tudi spremeni iz npr. odziva T2 v T1, to se npr. pogosto pojavi v sklopu kronificiranja alergijske bolezni (1).

Večinoma imajo pri razvoju preobčutljivostnih bolezni prebavil ključno vlogo tkivno vodeni mehanizmi (V in VI). Na eni strani je kompetentnost epitelijske barriere z ustreznim delovanjem rezidenčnih celic, ki omogočajo funkcionalne nevroimunske povezave, vključno z izločanjem sluzi in delovanjem mikrobioma. Primarne motnje na nivoju epitelijske barriere uvrščamo v preobčutljivost tipa V. Na drugi strani pa preobčutljivost tipa VI omogočajo metaboliti adipoznega tkiva, mikrobioma, vključno s histaminom ipd., kar tudi neposredno vpliva na kompetentnost epitelijske barriere (1, 3, 4, 5) (slika 2).

Dokazano je, da defekti v epitelijski steni in disbioza aktivirajo imunske odzive T1, T2 in T17, bolezen pa se običajno razvije, ko odpovedo še funkcije vseh odločujočih regulatornih limfocitov – Treg, Breg in ILCreg (1, 3, 4).



Slika 2. Nova endotipska razdelitev alergijskih boleznih prebavil (povzeto po (1)).

Sindrom alergije v ustih (*angl. Oral allergy syndrome, OAS*)

Med najpogostejše alergijske bolezni prebavil spada z IgE posredovana lokalna alergijska reakcija ustne sluznice na prehranske alergene. Klinično sprememb običajno ni, tu in tam pa lahko npr. oteče ustnica. Gre za sekundarno alergijo za hrano, ki je posledica navkrižnosti prehranskih alergenov s cvetnim prahom in ne predstavlja resnega tveganja zdravju. V našem okolju je za OAS v glavnem odgovorna senzibilizacija z Bet v 1, glavnim alergenom peloda breze. Približno tretjina bolnikov z alergijo za pelod breze ima OAS (6). Do 80 % bolnikov, senzibiliziranih z Bet v 1, je npr. kosenzibiliziranih z alergenom lešnika Cor a 1 (7). Alergeni so intracelični obrambni proteini rastlinskega imunskega sistema (Pathogenesis Related Proteins, PR-10), ki so precej nestabilni in se s procesiranjem hrane uničijo. Problem je lahko vsako surovo koščičasto ali pečkato sadje iz družine Rosaceae (jabolko, hruška, sliva, breskev, marelica, češnja, višnja, kutina, malina, robida, jagoda, šipek), lahko celo iz eksotične družine Sapindaceae (liči), problem so lahko oreščki (lešnik, mandelj) ali metuljnice (arašid, soja), zelena, korenček (8). Sistemske zapleti, sicer lokalnih reakcij, se lahko pojavijo ob prisotnosti kofaktorjev, ki bodisi povečajo prenos alergena skozi prebavno sluznico (akutni gastritis, nesteroidni antirevmatiki (NSAR), alkohol, kofein) bodisi povečajo stabilnost alergena (zaviralci protonске črpalke, ZPČ).

V zgodnjih 90. letih 20. stoletja se je z večanjem uporabe lateksa in uvozom eksotičnega sadja razmahnil OAS lateks–sadge. Bolniki s senzibilizacijo za Hev b 6 in 7 ne prenašajo v glavnem eksotičnega sadja (kivi, papaja, banane, ananas), možno pa tudi ne fig ali kostanja (8, 9).

V zadnjih letih smo priča izrazitemu porastu bolnikov z obsežnim angioedemom orofaringsa ali celo anafilaksije po zaužitju skoncentriranih sojinih beljakovin (proteinske ploščice, proteinski napitki). Ena izmed glavnih sestavin omenjenih prehranskih dopolnil je sojin protein Gly m 4, ki je prav tako homolog Bet v 1 in protein PR-10. Tem živlom bi se morali izogibati bolniki, senzibilizirani s pelodom breze in izraženim OAS.

Novi načini predvsem veganskega prehranjevanja uvajajo v dieto dojenčkov in otrok večje količine proteinov metuljnic, oreškov, semen in psevdo žit (ajda, kvinoja). Opisov večjega

pojavljanja alergije za hrano ni, se pa spreminja vzročni alergen (10).

Diagnozo OAS postavimo na podlagi tipične anamneze in dokaza IgE senzibilizacije (večinoma z vbodnimi kožnimi testi).

Celiakija

Celiakija ali glutenska enteropatija je v tem sklopu edina bolezen, pri kateri se elementi alergije prepletajo z elementi avtoimunosti. Je druga najpogostejša alergijska bolezen prebavil, ki jo omogočata mehanizem preobčutljivosti tipa V in IVa ter tvorba avtoprotiteles. Brez glutena in genotipa HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 se celiakija ne more razviti (11). Glutenini (polimeri gliadina) in gliadin vsebujejo velik delež glutamina in prolina, zato jih črevesne proteaze le delno hidrolizirajo do večjih peptidov, ki že lahko prehajajo epitelijsko bariero (11, 12). Večji kot je defekt v epitelni barieri, več peptidnih molekul bo šlo skozi epitel. Tkivna transglutaminaza lahko z deaminacijo glutenskih peptidov izpostavi različne epitope, ki so skriti znotraj kompleksnejše strukture glutena, kar je zelo pomembno npr. pri z IgE posredovani alergiji za gluten, hkrati pa potencira negativno nabitost glutenskih peptidov, ki imajo zaradi tega večjo afiniteto do molekul HLA-DQ2 in -DQ8. Zaradi tega tudi lažje prehajajo iz črevesnega lumna v sluznico prebavil. Na imunogenost glutenskih peptidov vplivajo tudi encimi mikrobioma (12).

Kompleks HLA-DQ2/8 – peptid glutena na antigen predstavitveni celici (*angl.* Antigen Presenting Cell, APC), torej dendritični celici (DC), aktivira za gluten specifične celice Th1, ki prek različnih citokinov (IFN- γ , TNF- α , IL-18, IL-21) in aktivacije Tc1 vodijo izrazito destruktiven proces sluznice tankega črevesa po zaužitju glutena. Aktivirane celice Th1 inducirajo zorenje celic B v plazmatke, ki potem tvorijo slgA in slgG proti glutenu in proti tkivni transglutaminazi, tudi endomiziju. Zaenkrat ni znano, zakaj je tarča tkivna transglutaminaza ali pa endomizij (1, 11, 13).

Bolezen zaznamujejo kronična driska, bolečine v trebuhu, napihnjenost, hujšanje. Približno 20 % bolnikov ima ob postavitvi diagnoze težave z zaprtjem in bolečinami v trebuhu, torej precej netipično obliko (11, 13). Bolezen pogosto diagnosticiramo zaradi malabsorpcijskih zapletov (14). Kot pri vseh kroničnih boleznih prebavil se tudi pri celiakiji lahko razvijejo sistemski zapleti na nivoju kože (herpetiformni dermatitis), živčnega sistema (cerebelarna ataksija), spolovil (neplodnost, spontani splavi). Bolniki so kronično utrjeni. Pogosto imajo pridružene druge avtoimune bolezni (DM tipa I, avtoimunski tiroiditis, Addisonova bolezen, Sjögrenov sindrom, avtoimunski hepatitis, PBC) (11, 14).

Na diagnozo pomislimo ob ustrezni anamnezi in klinični sliki. Potrebna je serološka diagnostika z določitvijo IgA in IgG proti tkivni glutaminazi ter IgA proti endomiziju. Zaradi relativno pogoste deficience IgA, pri kateri je pojavljanje celiakije pogostejše, vedno določimo še celokupne IgA. V pomoč pri diagnostiki, sploh ko bolnik že uživa brezglutensko dieto, je lahko tudi genetski test z iskanjem ustreznih haplotipov HLA (DQ2 ali/in DQ8). Sicer pa je zaenkrat za postavitev diagnoze potrebna biopsija bulbosa in distalnega dela dvanaajsternika s histološkim prikazom atrofije resic, hiperplazije kript in povečane intraepiteljske limfocitoze. Biopsija velikokrat ni jasno povedna, ker omenjene histološke spremembe niso specifične samo za celiakijo, drug problem pa je, ker bolniki vstopajo v diagnostični postopek že na brezglutenski dieti (BGD). V zadnjem času zato uporabljajo vse več krvnih in tkivnih biomarkerjev (IL-2, fenotipizacija limfocitov TCR $\gamma\delta$ +), ki bi lahko pomagali pri postavitvi diagnoze celiakije, tudi ko je bolnik že na BGD ali pri vodenju odpornih oblik celiakije (11, 13, 14).

Naj ob tem omenim še neceliakalno glutensko preobčutljivost (NCGP). To diagnozo dobijo bolniki, ki imajo anamnezo neprenašanja glutena, nimajo pa pozitivnih imunoloških markerjev, značilnih za celiakijo. Neposrednega vnetja po uživanju glutena še niso uspeli dokazati. Večina teh bolnikov nima prisotnih niti alelov, ki so potrebni za razvoj celiakije (15). Izključena je tudi z IgE posredovana alergija. Mehanizem težav ni znan. Pomaga pa brezglutenska dieta. Gluten je glavni pšenični protein, ni pa edini. Pšenica vsebuje tudi druge proteine, predvsem pa fruktane z različno stopnjo polimerov fruktoze. V pšenici, rži in čebulnicah (čebula, česen, por, drobnjak) je ogromno fruktanov v obliki fruktooligosaharidov (FOS), torej spadajo med FODMApe (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols). Če gluten sam po sebi ne vpliva na mikrobioto, pa imajo oligosaharidni fruktani nanjo zagotovo velik vpliv (15, 16). Tanko črevo jih ne more razgraditi, zato so v kolonu FOS podvrženi bakterijski fermentaciji, pri kateri poleg vodika in metana nastajajo tudi kratkoverižne maščobne kisline, ki imajo pomemben osmotski potencial. Ti metaboliti so odgovorni za klinično sliko bolečin v trebuhu, spremenjenega odvajanja (driske), napihnjenosti, napenjanja in flatulence po obroku s pšenico, zaradi katerih se bolniki z NCGP najbolj pritožujejo. Pogosto povedo, da jim škodi tudi brezglutenska moka (ker vsebuje fruktane, ne pa glutenske peptide). Del bolnikov z NCGP verjetno spada v skupino s histaminom posredovanih motenj prebavil (preobčutljivost tipa VI) (30).

Eozinofilni ezofagitis

Prve opise kliničnih primerov bolnikov z EoE najdemo v začetku 90. let 20. stoletja. Zdaj vemo, da gre za kronično preobčutljivostno bolezen požiralnika zaenkrat še neznane etiologije, ki jo zaznamuje vnetje T2 in okvara epitelijske funkcije. Gre torej za preplet preobčutljivosti tipa IVb (T2) in V. Glede na genetske analize, preiskave dvojčkov in odsotnost pojavljanja bolezni znotraj posameznih družin, kaže, da bolezen v osnovi sprožajo okoljski dejavniki. Bolezen se začne zaradi poškodbe epitelijske (1, 17, 18). Kar nekaj raziskovalcev je dokazalo neposreden učinek detergentov na barierno funkcijo sluznice bronhijev oz. požiralnika pri miših in podganah. Glodavci imajo na površini sluznice požiralnika še keratinsko plast, ki je sesalci nimamo in deluje kot dodatna zaščita, tako da sklepamo, da smo ljudje za detergente s stališča GIT bolj občutljivi. Natrijev lavrilsulfat je komponenta večine detergentov in negovalnih kozmetičnih pripravkov, vključno z zobnimi pastami, ki v izjemno majhni koncentraciji (5 mg/ml) povzročajo neposredno poškodbo epitelijske tako sluznice bronhijev kot prebavil, ki potem s sproščanjem alarminov IL-33, IL-25 in TSLP (thymic stromal lymphopoietin) neposredno aktivirajo ILC2 (innate lymphoid cell type 2) in omogočijo začetek odziva T2. Običajno zobne paste vsebujejo okoli 30 mg/ml natrijevega lavrilsulfata. Ker imajo detergenti tudi protimikrobni učinek, sklepamo, da poškodbe požiralnika ne povzročajo samo zaradi neposrednega učinka na celice epitelijske (mimogrede, s tem omogočijo tudi prehod mikroorganizmov v globlje sloje epitelijske, ki tam povzročajo mikrovnetje), temveč tudi spreminjajo mikrobiom, tako sestavo kot funkcijo. Večja permeabilnost sluznice požiralnika za penetrantne alergene potem omogoča potenciranje že začetega odziva T2, lahko tudi sintezo specifičnih IgE za prehranske alergene, večinoma pa ne (17, 19, 20). Poleg detergentov lahko sluznico požiralnika neposredno poškoduje tudi želodčna kislina. Velikokrat vidimo regres makroskopskih in histološki sprememb ter izboljšanje klinike po zdravljenju samo z ZPČ (19, 20).

Glavni simptomi in znaki EoE so zgaga, regurgitacija, bruhanje, disfagija, impakcija hrane, bolečine v trebuhu, pri otrocih zastoj rasti. Poleg mlajših otrok se EoE najpogosteje pojavlja v obdobju med drugo in četrto dekada. Večina bolnikov ima dokazano vsaj kakšno senzibilizacijo, večinoma za aeroalergene. Redkokateri bolnik ima neposredne težave po točno

specifični hrani. Po naših izkušnjah je ta povezava bolj očitna pri medikamentoznih povzročiteljih EoE (npr. NSAR). Velikokrat dokažemo senzibilizacijo za določeno živilo (najpogostejše lešnik, arašid, breskev, zelena – v sklopu sekundarne alergije za hrano), torej za živila, ki jih tako senzibilizirani bolniki niti ne jedo pogosto oz. se jim izogibajo. Neredko imajo pozitivne kožne teste z gorčico ali sezamom, pa prav tako ne čutijo nobenih težav, ko jedo ta živila. Pri EoE običajno ni jasne povezave med klinično izraženimi simptomi in specifičnim obrokom, kot je to očitno pri klasični z IgE posredovani alergiji za hrano.

V zadnjih letih zaznavamo 20-kratno povečanje incidence EoE, nekaj zagotovo na račun boljšega prepoznavanja bolezni, drugi razlogi pa zaenkrat ostajajo nepojasneni. Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike in dokazu tipičnih histoloških sprememb v sluznici požiralnika. Zaželeno je ocena stopnje vnetja z določitvijo indeksa HSS (*angl.* histologic severity scoring), ki ne upošteva le števila Eo v polju velike povečave (≥ 15), temveč tudi druge elemente vnetja. Vzročnega zdravljenja zaenkrat nimamo, običajno bolnike zdravimo z ZPČ, glukokortikoidi (sistemski/topični), lahko z drugimi imunosupresivi in eliminacijskimi dietami. V zadnjih letih v terapijo uvajajo tudi biološko terapijo. Anatomiški zapleti neučinkovito zdravljenega ali nezdravljenega EoE so zelo podobni zapletom pri težjih oblikah astme in AD – preoblikovanje, kar se v kliniki prepozna kot odinofagija, disfagija in impakcije hrane (11, 18).

Teoretično se lahko izolirano alergijsko eozinofilno vnetje pojavi tudi v želodcu, duodenumu oz. celotnem tankem črevesu, kolonu, rektumu, vendar je incidenca omenjenih boleznih zaenkrat res majhna, zato bolezni niso natančno opisane. Kadar gre za difuzno eozinofilijo vzdolž celotnega prebavnega trakta, je treba vzrok iskati drugje (mieloproliferativne, neoplastične patologije). Zelo pogosto so eozinofilci v biopsatih povečani pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa, endokrinoloških motnjah (adrenalna insuficienca), okužbah itn. (11, 21).

Sindrom s hrano povzročenega enterokolitisa (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES)

Gre za eno slabše opredeljenih bolezni alergije za hrano. Bolezen je pri dojenčkih znana dlje časa, a ker se že med dojenčki pojavljajo različni fenotipi bolezni in ko so se v literaturi začeli opisi primerov odraslih s podobnimi težavami, so bolezen novorojenčkov in dojenčkov preimenovali v sindrom FPIES (Food Protein Induced Enterocolitis). Vemo, da bolezen ni posredovana s protitelesi IgE. Glede na zadnje izsledke spada FPIES po novi nomenklaturi v preobčutljivosti tipa V, torej gre vzroke iskati v tkivno vodenih mehanizmi, ki poškodujejo epitelijsko bariero in sprožijo buren prirojen imunski odziv s predomnanco monocitov, nevtrofilcev, eozinofilcev in celic CD56dimNK (1, 22). Prevalenca bolezni ni velika, so pa podatki v literaturi zelo različni. Italijani so ugotovili, da se je pojavnost bolezni v slabih dvajsetih letih povečala za 3- do 4-krat (22, 23).

Leta 2017 so prvič oblikovali mednarodne smernice obravnave bolnikov s FPIES. Bolezen so razdelili na akutno in kronično obliko, ki se pri otrocih in odraslih razlikujeta. Diagnozo akutnega FPIES postavimo na podlagi enega velikega merila, ki je hkrati vodilni znak akutne oblike FPIES – prolongiranega, intenzivnega bruhanja, ki se običajno pojavi po dveh urah zaužitja alergena (možen razpon 1–4 h), in s pomočjo treh ali več manjših meril (ponovna epizoda intenzivnega bruhanja po nekaj urah, recidivi bruhanja, letargičnost, bledica, hipotermija, obisk urgence, nadomeščanje tekočin (oralno/parenteralno), hipotenzija, driska znotraj 24 h po zaužitju alergena s primesjo krvi ali brez tega). Kronične oblike se prav tako kažejo z rednim bruhanjem po zaužitju alergena, vodeno drisko, laboratorijsko pogosto

ugotavljamo hipoalbuminemijo, redkeje methemoglobulinemijo, otroci zaostajajo v rasti. Ker se bolezen pojavlja neposredno in relativno hitro po zaužitju obroka, pogostih kroničnih oblik FPIES ni (ali pa jih ne prepoznamo). Diagnoza je potrjena, ko po eliminacijski dieti ponovno uvedemo alergen in se razvije tipična slika akutne oblike FPIES (odprt oralni provokacijski test). Natančnejših diagnostičnih orodij zaenkrat nimamo. Akutne oblike FPIES pogosto spremljajo nevtrofilija s pomikom v levo, povečan CRP in možno PCT. Pri obsežnem bruhanju grozi bolniku dehidracija, hipotenzija, metabola acidoza, tako da običajno morajo obiskati urgentno ambulantno. Histološke spremembe kronične oblike FPIES v kolonu in rektumu niso specifične (prisotnost nevtrofilcev, eozinofilcev, limfocitov, vključno s plazmatkami) (22, 24, 25).

Pri nemških otrocih sta glavna povzročitelja FPIES kravje mleko in ribe, potem pa sledijo zelenjava, meso (perutnina, govedina, svinjina); 84 % jih reagira le na eno živilo. Vzročni proteini se spreminjajo glede na prehranjevalne navade populacije. Do šestega meseca starosti je na daleč prvem mestu kot povzročitelj okrivljeno kravje mleko in nato sojini proteini, pri starejših dojenčkih in otrocih pa so v ZDA in Avstraliji na prvem mestu žita (oves, riž), na Japonskem kurje jajce, v Evropi ribe, morski sadeži, pšenica, banana, avokado, sladki krompir, korenje, buče. Pri novorojenčkih so opisani primeri FPIES tudi pri hranjenih izključno z materinim mlekom. Običajno se do 2. ali 3. leta vzpostavi toleranca pri polovici otrok, pri ostalih pa se toleranca vzpostavi do 8. leta starosti (22, 24). Nove smernice hitrejšega uvajanja kompletarne hrane pri dojenčkih zaenkrat niso rezultirale v večji pojavnosti FPIES (23).

Pri odraslih je bolezen velikokrat neprepoznavna, ker ne gre za tako dramatično klinično sliko akutnega FPIES kot pri otrocih. Imamo pa kar nekaj bolnikov, ki opisujejo nenavadne simptome in znake po zaužitju določenih živil, ki ne spadajo niti v preobčutljivost tipa I niti tipa VI. Bolnikom postane izrazito slabo nekaj ur po specifičnem obroku (pri nas najpogostejše izpostavijo morske sadeže, ribe, metuljnice in gobe), lahko bruhaajo ali pa tudi ne, potem pa navedejo za njih najbolj moteč simptom – dan trajajoča letargija, ko ne morejo početi ničesar. Nekatere bolnike spremlja lahko le bolečina v trebuhu. Taki bolniki običajno ne obiščejo urgence, vse kar imamo trenutno na razpolago, je njihova anamneza. Problematično živilo samoiniciativno izključijo iz diete. Takega bolnika zelo težko prepričamo za odprt oralni provokacijski test, kar nakazuje na izredno neugodno stanje, ki ga povzroči živilo. V literaturi navajajo, da se bolezen najpogostejše pojavlja med 2. in 4. dekada in na večjo prevalenco pri ženskah (22, 24).

S histaminom posredovane motnje prebavil

Že dlje časa je poznana vloga maščobnega tkiva pri vodenju imunoloških procesov. S svojimi metaboliti se neposredno vpleta v funkcijo imunskega sistema. Tak mehanizem disfunkcije tkiva so strnili v preobčutljivost tipa VI. Mednje so uvrstili tudi s histaminom povzročene motnje (1). Zaenkrat te niso natančneje taksonomsko opredeljene, zato se v trenutno potekajoče študije in hipoteze ne bi pregloboko spuščali. Raziskujejo vlogo histamina, ki ga proizvaja črevesni mikrobiom, vlogo histamina, ki nastaja v sklopu kroničnih bolezni, pri katerih se histamin prekomerno tvori in izloča (z IgE povzročene alergije, aberantni odzivi mastocitov – MCAS (mastocitni aktivacijski sindrom), MMAS (monoklonalni mastocitni aktivacijski sindrom) itd.). Zaenkrat se izpostavlja skupina bolnikov, domnevno z MCAS (upoštevajo kriterije Consensus-2 iz leta 2020), ki ima zaradi učinkov histamina na GIT največ težav, ki jih počasi vse bolj objektiviziramo. V preobčutljivost tipa VI zaenkrat ne uvrščajo intolerance za biogene amine, ki nastane zaradi neučinkovite funkcije diaminooksidaze (DAO) (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

ZAKLJUČEK

Z uporabo omnic tehnologij in umetne inteligence smo v relativno kratkem času prišli do številnih novih spoznanj. Lani je zato nastala nova nomenklatura alergijskih bolezni, ki se bolj kot na sam fenotip bolezni osredotoča na točno določen patobiološki in funkcijski mehanizem. Povedano po domače, sama klinična slika pri obravnavi in zdravljenju bolezni ne bo več zadostovala. Odkriva se vedno več diagnostičnih biomarkerjev, s katerimi bomo lažje prepoznavali, sledili in v končni fazi zdravili bolnike s kompleksnimi imunskimi boleznimi. Zdaj vemo, da se pri enem bolniku z alergijo (opredeljeni po novi nomenklaturi EAACI) običajno prepleta več preobčutljivostnih mehanizmov. Koža kot naš največji organ in prebavila kot naš največji limfocitni (imunski) rezervoar sta pogosto »žrtev« številnih imunskih procesov, med drugim tudi alergije, četudi sam primarni imunski odziv ne izvira v omenjenih organih.

LITERATURA

1. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78:2851–74.
2. Barry Kay A. Allergy and Hypersensitivity: History and Concepts. In: Barry Kay A, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, eds. *Allergy and Allergic Diseases*. London: Blackwell; 2008. p. 3–22.
3. Berni Canani R, Caminati M, Carucci L, Eguiluz-Gracia I. Skin, gut, and lung barrier: Physiological interface and target of intervention for preventing and treating allergic diseases. *Allergy* 2024;79:1485–500.
4. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farré R, Wawrzyniak P. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:951–63.
5. Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, LeBeau PK, Dyjack N, Brar K. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype. *Sci Transl Med* 2019;11:eaav2685.
6. Ciprandi G, Comite P, Ferrero F, Bignardi D, Minale P, Voltolini S, et al. Birch allergy and oral allergy syndrome: The practical relevance of serum immunoglobulin E to *Allergy Asthma Proc* 2016;37:43–9.
7. Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy* 2016;71:514–21.
8. Costa J, Mafra I. Rosaceae food allergy: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023;63:7423–60.
9. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans* 2002;30:935–40.
10. Präger L, Simon JC, Treudler R. Food allergy - New risks through vegan diet? Overview of new allergen sources and current data on the potential risk of anaphylaxis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023;21:1308–13.
11. Mannon PJ. *Immunological Diseases of the Gastrointestinal Tract in Rich's Clinical Immunology*. New York: Elsevier; 2019, p.1005–19.
12. Gabler AM, Gebhard J, Norwig MC, Eberlein B, Biedermann T, Brockow K, Scherf KA. Basophil Activation to Gluten and Non-Gluten Proteins in Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Front Allergy* 2022;3:822554.

13. Tye-Din JA. Evolution in coeliac disease diagnosis and management. *JGH Open* 2024;8:e13107.
14. Leffler DA, Melinda D, Lebwohl B. Celiac disease. In: Wang TC, Cammilleri M, eds. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. London: Wiley; 2022. p. 1122–36.
15. Martín-Cardona A, Carrasco A, Arau B, Vidal J, Tristán E, Ferrer C, et al. $\gamma\delta$ + T-Cells Is a Useful Biomarker for the Differential Diagnosis between Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients under Gluten Free Diet. *Nutrients* 2024;16:2294.
16. Herfindal AM, Nilsen M, Aspholm TE, Schultz GIG, Valeur J, Rudi K, et al. Effects of fructan and gluten on gut microbiota in individuals with self-reported non-celiac gluten/wheat sensitivity-a randomised controlled crossover trial. *BMC Med* 2024;22:358.
17. Parrish A, Boudaud M, Kuehn A, Ollert M, Desai MS. Intestinal mucus barrier: a missing piece of the puzzle in food allergy. *Trends Mol Med* 2022;28:36–50.
18. Gonsalves N, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. In: Wang TC, Cammilleri M, eds. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. London: Wiley; 2022. p. 839–46.
19. Doyle AD, Masuda MY, Pyon GC, Luo H, Putikova A, LeSuer WE, et al. Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the esophagus. *Allergy* 2023;78:192–201.
20. Masuda MY, Pyon GC, Luo H, LeSuer WE, Putikova A, Dao A, et al. Epithelial overexpression of IL-33 induces eosinophilic esophagitis dependent on IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:1355–68.
21. Straumann A. Eosinophil-Associated Gastrointestinal Disorders. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, eds. *Clinical Immunology*. New York: Elsevier; 2019. p. 633–40.
22. Calvani M, Anania C, Bianchi A, D'Auria E, Cardinale F, Votto M et al. Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Acta Biomed* 2021;92(S7):e2021518.
23. Gernert S, Finger A, Lange L. FPIES: Data for Germany in international comparison. *Allergol Select* 2022;6:233–40.
24. Akashi M, Kaburagi S, Kajita N, Morita H. Heterogeneity of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergol Int* 2024;73:196–205.
25. Shah S, Grohman R, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Beyond the guidelines. *J Food Allergy* 2023;5:55–64.
26. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy* 2014;69:273–81.
27. Barcik W, Pugin B, Brescó MS, Westermann P, Rinaldi A, Groeger D, et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy* 2019;74:899–909.
28. Tiligada E, Stefanaki C, Ennis M, Neumann D. Opportunities and challenges in the therapeutic exploitation of histamine and histamine receptor pharmacology in inflammation-driven disorders. *Pharmacol Ther* 2024;263:108722.
29. Jochum C. Histamine Intolerance: Symptoms, Diagnosis, and Beyond. *Nutrients* 2024;16:1219.
30. Weinstock LB, Pace LA, Rezaie A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast Cell Activation Syndrome: A Primer for the Gastroenterologist. *Dig Dis Sci* 2021;66:965–82.
31. Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS, Brewer JH, Brook JB, Buchanan AD, et al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global "consensus-2". *Diagnosis (Berl)* 2020;8:137–52.
32. Zingone F, Bertin L, Maniero D, Palo M, Lorenzon G, Barberio B, Ciacci C, Savarino EV. Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review. *Nutrients* 2023;15:4969.
33. Okutan G, Sánchez Niño GM, Terrén Lora A, López Oliva S, San Mauro Martín I. Exogenous Supplementation with DAO Enzyme in Women with Fibromyalgia: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Med* 2023;12:6449.



**KARDIOLOGIJA IN
VASKULARNA MEDICINA**

IV

SRČNA AMILOIDOZA

CARDIAC AMYLOIDOSIS

GREGOR ZEMLJIČ

IZVLEČEK

Srčna amiloidoza je infiltrativna bolezen, ki vodi v srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata, zmanjšano kakovost življenja in smrt. Bolezen ima dva najpogostejša podtipa, ki odražata naravo osnovnega bolezenskega proteina, transtiretinsko amiloidozo (amiloidozo TTR) in amiloidozo lahkih verig (amiloidozo AL). Amiloidoza TTR se deli na dedno in starostno obliko glede na prisotnost ali odsotnost mutacije v genu za transtiretin. Srčna amiloidoza je še vedno premalokrat in prepozno prepoznana bolezen, zato se zadnje čase veliko vlaga v ozaveščanje zdravnikov o bolezni. Napredek v diagnostiki z uporabo scintigrafije skeleta za diagnosticiranje starostne srčne amiloidoze TTR brez potrebe po biopsiji in uvedba specifičnih in učinkovitih zdravil, vključno s stabilizatorji in zaviralci sinteze transtiretina, sta pomembno spremenila pogled na bolezen in obravnavo bolnikov, zato je zgodnja in pravilna postavitev diagnoze ključnega pomena. V nadaljevanju prispevek povzema epidemiologijo, patofiziologijo, diagnostiko, prognozo in zdravljenje bolnikov s srčno amiloidozo.

Ključne besede: srčna amiloidoza, transtiretin, lahke verige, srčno popuščanje, kardiomiopatija.

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis (CA) is an infiltrative cardiomyopathy that leads to heart failure with preserved ejection fraction, reduced quality of life, and death. The disease has two most common subtypes, characterized by the nature of the infiltrating protein, transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA) and immunoglobulin light chain cardiac amyloidosis (AL-CA). ATTR-CA is further subdivided into wild-type (ATTRwt-CA) and variant (ATTRv-CA) based on the presence or absence of a mutation in the transthyretin gene. CA is still significantly underdiagnosed, and substantial efforts are made for raising awareness of the disease among doctors. Advances in diagnosis that employ nuclear scintigraphy to diagnose ATTR-CA without a biopsy and the emergence of effective treatments, including transthyretin stabilizers and silencers, have changed the landscape of this field and render early and accurate diagnosis critical. This review summarizes the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, prognosis, and management of patients with CA.

Keywords: cardiac amyloidosis, transthyretin, light chain, heart failure, cardiomyopathy.

UVOD

Srčna amiloidoza je napredujoča infiltrativna bolezen, ki jo povzroča odlaganje amiloidnih fibril v srcu in je pogosto spregledan vzrok srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata. Čeprav je znanih več kot dvajset prekursorskih proteinov, ki lahko z nepravilnim zvijanjem in odlaganjem v tarčnih organih povzročajo amiloidozo, daleč najpogostejše prizadeneta srce bolezen lahkih verig (amiloidoza AL) in transtiretinska amiloidoza (amiloidoza TTR). Amiloidoza AL je posledica monoklonske bolezni plazmatk ter posledične prekomerne sinteze in odlaganja imunoglobulinskih lahkih verig kapa ali lambda. Na drugi strani je amiloidoza TTR lahko posledica mutacije gena za transtiretin (družinska oziroma dedna ATTR), precej pogostejša oblika pa je starostna, nekoč imenovana senilna, ki jo povzroča genetsko neokvarjeni protein transtiretin, v anglosaksonski literaturi imenovan divji tip (wild-type TTR) (1). Starostna srčna amiloidoza TTR je zlasti vzrok srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata pri starejših odraslih, srčna amiloidoza AL pa se lahko pojavi v kateri koli starosti in je hitronapredujoča bolezen z visoko kratkoročno smrtnostjo (2). V obeh primerih je pozno prepoznavanje zaradi nezavedanja o bolezni in napačne diagnoze lahko razlog za slabšo prognozo in zgodnejšo umrljivost prizadetih bolnikov. Zgodnja natančna diagnoza je torej ključna za izboljšanje prognoze bolnikov, zlasti v kontekstu novih možnosti specifičnega zdravljenja tako amiloidoze TTR kot amiloidoze AL, ter možnosti neinvazivne diagnostike srčne amiloidoze TTR z uporabo scintigrafije skeleta.

EPIDEMIOLOGIJA

Diagnozo starostne srčne amiloidoze TTR običajno postavimo v bolnikovi starosti med 70 in 80 let, žal prepogosto v že napredovali stopnji bolezni. Moški so prizadeti pogostejše, glede na epidemiološke študije med 50 in 90 % (3). Čeprav natančna razširjenost starostne srčne amiloidoze TTR ni znana, so obdukcijske študije pokazale njeno prisotnost pri 25 % starejših od 80 let (4). Z uporabo scintigrafije skeleta kot diagnostične metode je omogočeno lažje in zgodnejše odkrivanje bolezni, ki je pogostejša, kot se je ocenjevalo še do nedavnega. V številnih študijah so tako starostno srčno amiloidozo TTR potrdili pri do 20 % bolnikov s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata (5) in pri 16 % bolnikov s hudo stenozo aortne zaklopke, pri katerih je bila opravljena transkateterska zamenjava aortne zaklopke (6). Hkrati je bila srčna amiloidoza TTR potrjena pri do 5 % bolnikov s sumom na hipertrofično kardiomiopatijo (7), pri 3 % odraslih moških, starejših od 75 let, pa je bila srčna amiloidoza TTR odkrita naključno, ko je bila scintigrafija skeleta opravljena v druge diagnostične namene (8).

Dedna oblika amiloidoze TTR spada med redke bolezni in se običajno pojavlja v nižji starosti v primerjavi s starostno obliko. Znanih je prek 130 mutacij gena za transtiretin, ki lahko povzročijo bolezen, ki se lahko kaže s pretežno nevrološkim, pretežno kardiološkim ali najpogostejše mešanim nevrološkim in kardiološkim fenotipom. Pri večini mutacij se nevrološke težave, za katere je značilna napredujoča polinevropatija, pojavijo približno 10 let pred kardiološkimi. Najpogostejša mutacija z vodilno nevrološko prizadetostjo je Val30Met. Mutacija Val122Ile, za katero je značilna vodilna prizadetost srca, je prisotna pri 3,4 % Afroameričanov (9) in je najpogostejša mutacija v ZDA. V Sloveniji vodimo družino z mutacijo Asp38Asn s prevladujočo prizadetostjo srca, ki je zelo redka in je v literaturi najti le nekaj opisanih primerov bolnikov (op. avt.).

Na drugi strani se amiloidoza AL pojavlja pri kateri koli starosti. Tudi tu gre za sistemsko bolezen s prizadetostjo številnih organov, srce pa je prizadeto v 70 % primerov. Bolezen je pogostejša od dedne oblike in redkejša od starostne oblike srčne amiloidoze TTR. Pojavnost med moškimi in ženskami je precej izenačena, za spoznanje pogostejša je sicer pri moških (10).

PATOFIZIOLOGIJA

Transtiretin je transportni protein, ki v telesu prenaša ščitnični hormon in retinol (od tod tudi njegovo ime: »trans« za transporter, »thy« za ščitnični hormon in »retin« za retinol). Nahaja se v obliki tetramera in se pretežno sintetizira v jetrih. S staranjem ali zaradi mutacije postane tetramer nestabilen in disociira v monomere oziroma oligomere, ki se nepravilno zvijajo v amiloidne fibrile in odlagajo v tarčnih organih.

Pri amiloidozi AL plazemske celice kostnega mozga izločajo presežne količine lahkih verig monoklonskega imunoglobulina, ki se podobno napačno zvijajo in združujejo v amiloidne fibrile. Hkrati lahke verige aktivirajo p38 mitogen-aktivirano proteinsko signalno pot kinaze, s čimer povečajo izločanje natriuretičnih peptidov (11). Amiloidoza AL je sistemski bolezen in lahko prizadene številne organe, poleg srca tudi ledvice (nefrotski sindrom je prisoten pri približno 30 % bolnikov), živčevje (periferna in avtonomna nevropatija prizadeneta približno 12–17 % bolnikov), prebavila in redkeje jetra (12).

Difuzno odlaganje tako nastalih amiloidnih fibril v srcu povzroči zadebelitev srčnih sten s posledično diastolično disfunkcijo levega prekata in zmanjšanjem končnega diastoličnega, utripnega in minutnega volumna srca, kar se pri bolniku kaže z znaki in simptomi srčnega popuščanja. Sistolična funkcija levega prekata je v poteku bolezni dolgo ohranjena, do oslabiljene sistolične funkcije pride v napredovali fazi bolezni. Kopičenje amiloida v steni predvorov povzroča njihovo nepravilno delovanje, kar ob restriktivnem vzorcu polnitve prekatov vodi v povečano pojavnost atrijske fibrilacije. Dalje kopičenje amiloida v prevodnem sistemu povzroča bloke atrioventrikularnega prevajanja višjih stopenj, ki so pogost vzrok smrti pri teh bolnikih. Na drugi strani perivaskularno kopičenje amiloida povzroča zožitve srčnih arteriol, kar ima za posledico ishemijo srčne mišice (13).

POTRDITEV DIAGNOZE

Najzanesljivejša metoda za postavitev diagnoze amiloidoze je še vedno histološka z biopsijo tarčnega organa. Prisotnost amiloida potrdi pozitivna reakcija z rdečilom kongo, razlikovanje med posameznimi vrstami amiloida pa omogočata imunohistokemijska preiskava in masna spektroskopija. Biopsija srčne mišice ima zelo visoko občutljivost in specifičnost in je do nedavnega veljala za zlati standard v diagnostiki srčne amiloidoze. Vendar pa se je z uveljavitvijo neinvazivnih diagnostičnih metod, predvsem scintigrafije skeleta v diagnostiki starostne srčne amiloidoze TTR, potreba po biopsiji srčne mišice pomembno zmanjšala. Zavedati se moramo, da gre pri biopsiji srčne mišice za invazivno preiskavo z možnimi usodnimi zapleti, izvedba in razlaga patohistoloških rezultatov pa zahtevata posebno strokovno usposobljenost. Zato se biopsija srčne mišice v sodobnem času uporablja le v primeru, da z neinvazivnimi preiskavami ne uspemo postaviti dokončne diagnoze.

Kot omenjeno, se je v diagnostiki srčne amiloidoze TTR uveljavila scintigrafija skeleta. Izkazalo se je, da ima ta neinvazivna diagnostična metoda, ki se sicer uporablja za iskanje vnetnih in rakavih procesov v kosteh in sklepih, 92-% občutljivost in 95-% specifičnost za srčno amiloidozo TTR (14), ob pogoju, da je bila z laboratorijskimi izvidi izključena monoklonska gamopatija

in s tem srčna amiloidoza AL. V ta namen se uporabljajo na tehnečij vezani radiofarmaki dikarboksipropen-difosfonat (99mTc DPD), pirofosfat (99mTc PyP) in hidroksimetilen difosfonat (99mTc HMDP). Dve do tri ure po injiciranju radiofarmaka ocenimo ravninske slike prsnega koša. Za oceno stopnje prizadetosti srca morebitno kopičenje radiofarmaka v predelu srca primerjamo s kopičenjem radiofarmaka v kosteh in ga opišemo s točkovnikom po Peruginiju, ki ima štiri stopnje. Stopnja 0 pomeni, da je kopičenje v predelu srca odsotno, stopnja 1, da je prisotno blago kopičenje v predelu srca, ki pa je manj intenzivno kot v kosteh, stopnja 2, da je kopičenje v predelu srca enako intenzivno kot v kosteh, in stopnja 3, da je vidno intenzivno kopičenje v predelu srca, intenzivnejše kot v kosteh (15). V izogib možnim lažno pozitivnim izvidom običajno opravimo še računalniško tomografijo z enofotonsko emisijo (SPECT) v kombinaciji z računalniško tomografijo celotnega telesa (SPECT/CT). Kopičenje radiofarmaka v predelu srca stopnje 2 in stopnje 3 pri bolnikih s sumom na amiloidozo srčne mišice ter odsotnostjo monoklonskih beljakovin v serumu urinu ima 100-% napovedno vrednost za diagnozo srčne amiloidoze TTR (16). Tako je dobila scintigrafija skeleta osrednjo vlogo pri diagnosticiranju srčne amiloidoze TTR (17). V primeru potrditve srčne amiloidoze TTR pri bolniku opravimo še genetsko testiranje, ki opredeli, ali gre za starostno ali dedno obliko bolezni.

Tudi za potrditev diagnoze srčne amiloidoze AL je potrebna histološka preiskava, občutljivost je največja v primeru biopsije prizadetega organa. Histološka potrditev prisotnosti amiloida imunoglobulinskih lahkih verig v biopu podkožnega maščevja sicer zadostuje za postavitev diagnoze, vendar je občutljivost biopsije podkožnega maščevja le 70- do 80-% (18). Kadar je klinični sum velik, histološki izvid biopsije podkožnega maščevja pa negativen, moramo razmisliti o biopsiji srčne mišice ali drugega prizadetega organa. Na drugi strani za izključitev amiloidoze AL zadostujejo laboratorijske preiskave, ki morajo vključevati elektroforezo proteinov v serumu in urinu z imunofiksacijo, določitev morebitnega imunoglobulinskega zobca v serumu in urinu ter določitev serumskih prostih lahkih verig kapa in lambda ter njunega razmerja. Skupna občutljivost omenjenih testov za monoklonsko bolezen plazmatk je kar 99-% (19). Vendar pa prisotnost monoklonske gamopatije nujno ne potrjuje diagnoze amiloidoze AL, saj ima do 20 % teh bolnikov monoklonsko gamopatijo nedoločene pomena, kar dodatno otežuje diagnozo in zahteva njihovo redno spremljanje (20).

OPOZORILNI ZNAKI

Zavedanje in prepoznavanje opozorilnih znakov, ki kažejo na morebitno srčno amiloidozo, omogoča zgodnejšo postavitev diagnoze in uvedbo ustreznega zdravljenja ter posledično izboljšanje bolnikove prognoze.

Pri starostni amiloidozi TTR se pogosto nekaj let pred nastopom simptomov in znakov srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata pojavijo ortopedske težave, pri kar 60 % bolnikov obojestranski sindromom zožitve zapestnega prehoda (21), pogosto tudi zožitev spinalnega kanala (22), degenerativne spremembe kolkov in kolen (23) ter ruptura tetive bicepsa (24). Hkrati se amiloid odlaga v avtonomnem živčevju in povzroča avtonomno disfunkcijo, ki se kaže z ortostatsko hipotenzijo, erektilno disfunkcijo, motnjami motilitete prebavil in zastajanjem urina.

Dedna oblika amiloidoze TTR se najpogosteje kaže s senzorimotorično napredujočo polinevropatijo, zlasti pri mutacijah z vodilnim nevrološkim fenotipom, kot je Val30Met. Pri teh bolnikih nezdravljena bolezen napreduje v invalidnost in zgodnjo umrljivost. Na drugi strani se nekatere mutacije kažejo s prevladujočim srčnim fenotipom, nekatere pa že v zgodnjem obdobju povzročajo mešani fenotip s hkratno srčno in nevrološko prizadetostjo (25).

Za amilodiozo AL sta specifična znaka makroglosija in periorbitalna purpura, ki ju sicer redko opazimo pri bolnikih z amiloidozo TTR. Vendar se ta znaka pojavita relativno pozno v poteku bolezni in se nanju ne moremo zanašati s ciljem zgodnjega odkrivanja. Pogosta pri amiloidozi AL je prizadetost ledvic z nefrotskim sindromom, zato moramo nanjo pomisliti pri bolnikih z zadebeljenimi stenami levega prekata in proteinurijo. V napredovali fazi bolezni je relativno pogosta tudi periferna nevropatija, ki pa ni ne občutljiv ne specifičen znak bolezni.

KARDIOLOŠKE PREISKAVE

Zgodovinsko se je srčni amiloidozi pripisovala nizka napetost kompleksov QRS v EKG zapisu, vendar moramo opozoriti, da gre za slabo občutljiv znak, saj je prisoten pri le 30 % bolnikov s srčno amiloidozo in se pojavi šele v zelo napredovali fazi bolezni ter pomeni slabo prognozo, ni pa koristen za zgodnje odkrivanje bolnikov (26). Občutljivejši in za zgodnje odkrivanje primernejši znak je nizko razmerje med napetostjo kompleksov QRS ter ultrazvočno ocenjeno maso levega prekata (27). Z indeksiranjem napetosti kompleksov QRS glede na maso oziroma debelino sten levega prekata se lahko celo na videz normalna napetost kompleksov QRS izkaže za razmeroma nizko, kar postavi sum na srčno amiloidozo. Občutljiv znak za srčno amiloidozo so tudi patološki zobci Q oziroma psevdoinfarktni vzorec s počasno progresijo zobcev R v prekordalnih odvodih (v odsotnosti anamneze predhodnega srčnega infarkta), kar opazamo pri do 70 % bolnikov s srčno amiloidozo (28).

Ultrazvočno se srčna amiloidoza kaže v prvi vrsti z zadebeljenimi stenami prekatov in posledično oslABLJENO diastolično funkcijo, v napredovali fazi z restriktivnim tipom polnitve ter povišanimi polnilnimi tlaki in posledično povečanimi predvoroma (29). Za srčno amiloidozo značilna najdba je ohranjena vzdolžna mehanska deformacija apikalnih segmentov pri ultrazvočnem točkovnem sledenju krčljivosti sten levega prekata. Najdba sicer ne ločuje med srčno amiloidozo AL in TTR, ni pa značilna za druge infiltrativne bolezni, ki prizadenejo srce, zato je pomembno, da si ob najdbi zadebeljenih sten vzamemo čas in opravimo to sicer nekoliko zamudno preiskavo (30). Druge najdbe vključujejo zadebeljen interatrijski septum, zadebeljene srčne zaklopke ter pri približno 50 % bolnikov tudi perikardialni izliv. Sistolična funkcija levega prekata je običajno v začetnih fazah bolezni ohranjena, v napredovali fazi pa pogosto beležimo znižanje iztisnega deleža, kar je običajno slab prognostični pokazatelj.

Magnetnoresonančna preiskava srca (MR) je sicer slabše dostopna, vendar omogoča natančnejšo oceno prizadetosti srca. Za srčno amiloidozo je značilno pozno subendokardno obarvanje srčne mišice z gadolinijem. Najdba je pogosto prisotna še pred značilnimi ultrazvočnimi spremembami, vendar tudi z MR preiskavo srca ne moremo zanesljivo razlikovati med srčno amiloidozo AL in TTR. V zadnjem času na veljavi pridobiva določanje prostornine zunajcelične vode, ki se poleg v diagnostične namene uporablja za sledenje napredovanja bolezni in ocenjevanje odziva na zdravljenje.

Srčni biomarkerji, kot so natriuretični peptidi in troponin, imajo pomembno vlogo v diagnostiki srčne amiloidoze. Povišane so predvsem vrednosti natriuretičnih peptidov, pogosto so vrednosti izraziteje povišane v primerjavi z bolniki s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem drugih etiologij. Pogosto so povišane tudi vrednosti troponina, predvsem pri srčni amiloidozi AL in v napredovalih fazah srčne amiloidoze TTR, saj je amiloid toksičen za srčno mišico, hkrati pa z nalaganjem v steni arteriol povzroča njeno ishemijo. Vrednosti natriuretičnih peptidov in troponina uporabljamo za oceno napovedi poteka bolezni ter za oceno in spremljanje učinkovitosti zdravljenja (31, 32).

ZDRAVLJENJE

Podporno zdravljenje

Podporno zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s srčno amiloidozo je v prvi vrsti namenjeno vzdrževanju euolemije z omejitvijo vnosa natrija in uporabo diuretikov. Uporaba in titriranje odmerkov diuretikov pri tej skupini bolnikov sta še posebno zahtevna, saj je treba zaradi restrikcije v polnitvi prekatov zagotavljati zadosten priliv krvi v srce. Poleg tega lahko pretirana izsušenost vodi v poslabšanje stanja tudi zaradi avtonomne disfunkcije, ki je pogosta pri teh bolnikih in povzroča ortostatizme in hipotenzijo. Z napredovanjem srčne amiloidoze številni bolniki, ki so se dolga leta zdravili zaradi arterijske hipertenzije, ne prenašajo več odmerkov antihipertenzivnih zdravil, ki so jih potrebovali nekoč. Tako je pri uporabi večine standardnih zdravil za zdravljenje srčnega popuščanja potrebna previdnost, nekatera zdravila, ki jih sicer redno uporabljamo pri kardioloških bolnikih, pa so celo kontraindicirana. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko prekomerno znižajo srčni utrip, ki sicer fiziološko kompenzira zmanjšan utripni volumen. Zaviralci angiotenzinske konverzije in zaviralci angiotenzinskih receptorjev lahko povzročijo simptomatsko hipotenzijo in poslabšajo delovanje ledvic. Nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov se lahko vežejo na amiloidne fibrile in povzročijo bloke prevajanja ter kardiogeni šok (33). Digoksin je bil povezan s povišanim tveganjem za nenadno srčno smrt, vendar so kasnejše raziskave pokazale, da je v majhnih odmerkih in ob skrbnem spremljanju verjetno varen (34). Na drugi strani je amiodaron antiaritmik izbora pri bolnikih s srčno amiloidozo AL.

Zdravljenje amiloidoze TTR

Napredek v razumevanju patofiziologije srčne amiloidoze TTR, možnost neinvazivne diagnostike in razvoj obetavnih zdravil so omogočili specifično zdravljenje pomembne skupine bolnikov s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem. Intervencije z zdravili ciljajo na različne točke v patogenezi amiloidoze TTR.

Trenutno je za zdravljenje bolnikov s srčno amiloidozo TTR, tako bolnikov z dedno kot starostno obliko bolezni, registriran tafamidis, stabilizator tetramerne oblike transtiretina, ki upočasni njegovo razgradnjo v monomere oziroma oligomere. V tretji fazi preizkušanja je tafamidis pomembno zmanjšal umrljivost in pogostnost hospitalizacij ter pomembno upočasnil upad telesne zmogljivosti in kvalitete življenja. V 33 mesecih spremljanja je tafamidis zmanjšal relativno tveganje umrljivosti za 30 %, v podaljšanem 72-mesečnem spremljanju pa celo za 42 % (35). Tik pred registracijo je v tem trenutku še en stabilizator tetramerne oblike transtiretina akoramidis, ki je v tretji fazi preizkušanja pri bolnikih s srčno amiloidozo TTR prav tako pokazal ugoden vpliv na potek bolezni, preživetje in kvaliteto življenja.

V zaključnih fazah preizkušanja pri bolnikih z amiloidozo TTR so utiševalci mRNA – male interferenčne RNA (patisiran, vutrisiran) in protismiselni oligonukleoti (inotersen), ki prek svojstvenih načinov delovanja zavirajo prepis informacije iz mRNA in tako zmanjšajo sintezo transtiretina v jetrih ter posledično njegovo koncentracijo v plazmi. Omenjene učinkovine so trenutno registrirane za zdravljenje bolnikov z dedno amiloidno polinevropatijo TTR, v kratkem pa je za nekatere od njih pričakovati tudi indikacijo za zdravljenje bolnikov s srčno amiloidozo TTR (36, 37).

Opisani načini zdravljenja predvsem preprečujejo nadaljnje napredovanje bolezni, zato je zaenkrat ključnega pomena zgodnje odkrivanje bolnikov. V zgodnjih fazah preizkušanja so sicer monoklonska protitelesa, katerih cilj je prek aktivacije makrofagov preprečevati

odlaganje in pospešiti odstranjevanje že odloženih amiloidnih fibril v oziroma iz prizadetih organov, vendar je do potencialne vsakodnevne klinične uporabe teh zdravil še dolga pot.

Zdravljenje amiloidoze AL

Zdravljenje bolnikov s srčno amiloidozo AL zahteva multidisciplinaren pristop, osrednjo vlogo pa ima izkušen hematolog. Cilj zdravljenja je doseči remisijo osnovne hematološke bolezni, monoklonske bolezni plazmatk. V uporabi so zaviralci proteasomov (bortezomib), imunomodulatorna zdravila (lenalidomid) in monoklonska protitelesa proti površinskim antigenom plazmatk (daratumumab). Omenjenemu zdravljenju običajno sledi avtologna presaditev matičnih celic. S takšnim kombiniranim zdravljenjem je pričakovano preživetje bolnikov z amiloidozo AL več kot 10 let (38). Če je prizadetost srca v sklopu amiloidoze AL napredovala, prihaja pri bolnikih, ki izpolnjujejo pogoje, v poštev tudi sočasno zdravljenje s transplantacijo srca.

ZAKLJUČEK

Srčna amiloidoza, zlasti starostna amiloidoza TTR, je pomemben in vse pogostejše prepoznan vzrok srčnega opuščanja z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata. Ker je zdravljenje najučinkovitejše, če se začne zgodaj, je hitra in natančna diagnoza ključnega pomena. Postavitev diagnoze starostne srčne amiloidoze TTR je možna neinvazivno, brez biopsije srčne mišice, s pomočjo scintigrafije skeleta, ob hkratni laboratorijski izključitvi amiloidoze AL. Z naraščanjem ozaveščenosti zdravnikov o srčni amiloidozi, poznavanjem opozorilnih znakov in diagnostičnih algoritmov ter dostopnostjo neinvazivnih diagnostičnih metod in učinkovitih zdravil je pričakovati zgodnejše odkrivanje in uspešnejše zdravljenje z izboljšanjem prognoze in kvalitete življenja bolnikov s srčno amiloidozo.

LITERATURA

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2019;25:215–9.
2. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Hayman SR, Buadi FK, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc* 2011;86:12–8.

3. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *JACC* 2016;68:1014–20.
4. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40:232–9.
5. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585–94.
6. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879–87.
7. Mörrner S, Hellman U, Suhr OB, Kazzam E, Waldenström A. Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Intern Med* 2005;258:225–30.
8. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, Hernández-Vicente Á, Reyes-Marle R, Castellón Sánchez MI, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol* 2018;270:192–6.
9. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *JACC* 2016;68:161–72.
10. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. Incidence of AL amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc* 2019;94:465–71.
11. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *PNAS* 2010;107:4188–93.
12. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79:319–28.
13. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid* 2015;22:147–55.
14. Bokhari S, Morgenstern R, Weinberg R, Kinkhabwala M, Panagiotou D, Castano A, et al. Standardization of 99mTechnetium pyrophosphate imaging methodology to diagnose TTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2018;25:181–90.
15. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *JACC* 2005;46:1076–84.
16. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–12.
17. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Cardiac ATTR Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019;12:e006075.
18. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *EHJ* 2017;38:1905–8.
19. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:878–81.

20. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, Sarosiek S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid* 2018;25:62–7.
21. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:58–63.
22. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Uppsala J Med Sci* 2014;119:223–28.
23. Rubin J, Alvarez J, Teruya S, Castano A, Lehman RA, Weidenbaum M, et al. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: Can we identify affected patients earlier?. *Amyloid* 2017;24:226–30.
24. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA* 2017;318:962–3.
25. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *EHJ* 2023;34:520–8.
26. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;114:1089–93.
27. Quarta CP, Perlino S, Longhi S, Berardini A, Musca F, Salinaro F, et al. A simple voltage/mass index improved diagnosis of cardiac amyloidosis; an electrocardiographic and echocardiographic study of 570 patients with left ventricular hypertrophy. *JACC* 2012;59:Suppl 13:E1586.
28. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;114:1089–93.
29. Liu D, Hu K, Störk S, Herrmann S, Kramer B, Cikes M, et al. Predictive value of assessing diastolic strain rate on survival in cardiac amyloidosis patients with preserved ejection fraction. *PLOS ONE* 2014;9:e115910.
30. Barros-Gomes S, Williams B, Nhola LF, Grogan M, Maalouf JF, Dispenzieri A, et al. Prognosis of light chain amyloidosis with preserved LVEF: added value of 2D speckle-tracking echocardiography to the current prognostic staging system. *JACC Cardiovasc Imag* 2017;10:398–407.
31. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2440–5.
32. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799–806.
33. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, Cohen AS, Kyle RA. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol* 1985;55:1645.
34. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use?. *Amyloid* 2018;25:86–92.
35. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *NEJM* 2018;379:1007–16.
36. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *NEJM* 2018;379:11–21.
37. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *NEJM* 2018;379:22–31.
38. Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, Sloan JM, Berk JL, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood* 2015;126:2345–7.

ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE PRI BOLNIKI S SRČNIM POPUŠČANJEM Z OHRANJENIM IZTISNIM DELEŽEM IN KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

NINA BOŽIČ JEŠE, JANA BRGULJAN HITIJ

IZVLEČEK

Srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem in kronična ledvična bolezen se pogosto pojavljata sočasno. Delita si skupne dejavnike tveganja, od katerih je arterijska hipertenzija ena izmed pomembnejših. Patofiziološko sta obe bolezni najverjetneje povezani z aktivacijo vnetnih procesov, oksidativnim stresom, aktivacijo renin-angiotenzinskega sistema in simpatičnega živčevja. Povezava med srcem in ledvicami deluje kot povratna zanka, saj okvara enega organa povzroči slabšanje delovanja drugega, kar vodi v tako imenovani kardiorenalni sindrom. Pomemben je nadzor vseh dejavnikov in pridruženih bolezni (vključno s sladkorno boleznijo, hiperlipidemijo, debelostjo) in multidisciplinarni pristop k bolniku. Pri zdravljenju arterijske hipertenzije je bistvenega pomena znižanje krvnega tlaka. V skladu s smernicami tudi pri obravnavi hipertenzije pri srčnem popuščanju z ohranjenim iztisnim deležem in kronični ledvični bolezni primarno posegamo po zaviralcih renin-angiotenzinskega sistema, zaviralcih kalcijevih kanalčkov in diuretikih. Glede na izsledke zadnjih raziskav pa v ospredje zdravljenja obeh bolezni stopajo zaviralci natrijevih glukoznih kopre-našalcev 2 in nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptorjev finerenon. Poleg uvedbe zdravil ne smemo pozabiti tudi na nefarmakološke ukrepe (redno telesno dejavnost, nadzor telesne mase in zmanjšan vnos soli). Pomemben je nadzor kongestije.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, zdravljenje, srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem, kronična ledvična odpoved, kardiorenalni sindrom.

ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease often occur simultaneously. Both diseases share common risk factors, of which arterial hypertension is one of the most important. Pathophysiologically, both diseases are associated with inflammation, oxidative stress, activation of the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. The connection between the heart and the kidneys is bidirectional, since the failure of

one organ leads to the deterioration of function of the other, which leads to the so-called cardio-renal syndrome. The control of all factors and comorbidities (including diabetes, hyperlipidemia, obesity) and a multidisciplinary approach to the patient are important. In the treatment of arterial hypertension lowering blood pressure is the most important factor. Guidelines for treating arterial hypertension in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease recommend prescription of renin-angiotensin system inhibitors, calcium channel blockers and diuretics. Recent data on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and mineralocorticoid-receptor antagonists, which target multiple pathways simultaneously, have led to promising therapeutics for heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease. Emphasis on non-pharmacological treatment (regular physical activity, weight control and reduced salt intake) and control of congestion is also important.

Keywords: arterial hypertension, treatment, heart failure with preserved ejection fraction, chronic kidney disease, cardiorenal syndrome.

UVOD

Srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem (HFpEF) in kronična ledvična bolezen (KLB) si delita podobne dejavnike tveganja in pridružene bolezni, med katerimi je poleg debelosti, sladkorne bolezni (SB) in metabolnega sindroma arterijska hipertenzija (AH) ena od najpogostejših. Podobni so tudi patofiziološki mehanizmi nastanka obeh bolezni, vključno s sistemskim vnetjem, oksidativnim stresom, aktivacijo mineralokortikoidnih receptorjev, nevrohormonov, vensko kongestijo. Pri preprečevanju nastanka in zdravljenju tako HFpEF kot KLB je ključnega pomena dober nadzor krvnega tlaka (KT) z nefarmakološkimi ukrepi in obstoječimi razredi antihipertenzijskih zdravil. Ob tem je treba obravnavati tudi morebitne druge metabolne dejavnike/bolezni, kot so debelost, hiperlipidemija in SB, ki so pogosto prisotni sočasno in lahko vodijo v nastanek kardiovaskularno-renalno-metaboličnega sindroma (KRM). Najnovejši podatki iz randomiziranih kontroliranih raziskav o učinkovitosti zaviralcev natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2), nesteroidnega antagonista mineralokortikoidnih receptorjev (MRA) finerenona in tudi zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neprilizina (ARNI) so vodili v spremembo priporočil za zdravljenje tako HFpEF kot KLB ter tudi novosti v obravnavi hipertenzije pri omenjenih boleznih. V primeru KRM s pridruženo SB ali debelostjo pa prihajajo v poštev tudi agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1 RA).

SRČNO POPUŠČANJE Z OHRANJENIM IZTISNIM DELEŽEM

Srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem (HFpEF) predstavlja približno 50 % celotne populacije s srčnim popuščanjem in njegova prevalenca v primerjavi s srčnim popuščanjem z okrnjenim iztisnim deležem (HFrEF) narašča, natančneje za 1 % letno, medtem ko se prognoza za enkrat še ne izboljšuje (1).

HFpEF je heterogen klinični sindrom, v razvoj katerega so vpleteni različni patofiziološki mehanizmi in različne pridružene bolezni (AH, kronična ledvična bolezen, debelost, SB, metabolni sindrom, atrijska fibrilacija, kronična obstruktivna pljučna bolezen idr.), ki so prisotne pri do 80 % bolnikov s HFpEF. Preplet srčno-žilnih, metabolnih, pljučnih in ledvičnih mehanizmov vodi v diastolično disfunkcijo levega prekata s povečanjem polnilnih tlakov za levi prekat, ob tem pa je iztisni delež levega prekata ohranjen (2).

Postavitev diagnoze HFpEF temelji na kombinaciji kliničnih simptomov in znakov, dokazu povišanih polnilnih tlakov ob ohranjenem iztisnem deležu prekatov, dokazu strukturnih sprememb na srcu in povišanega natriuretičnega pepetida BNP oziroma NT-pro BNP (3). Pri postavitvi diagnoze HFpEF in izločevanju nesrčnih vzrokov za težko dihanje (eden glavnih simptomov srčnega popuščanja, ki je prisoten tudi pri debelosti, ledvični bolezni) si lahko pomagamo tudi s točkovnikoma H2FPEF in HFA-PEFF (4).

KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Kronična ledvična bolezen (KLB) je opredeljena kot okvara ledvične funkcije ali strukture ledvic, ki traja vsaj 3 mesece. Za postavitev diagnoze je potreben vsaj eden izmed dveh kriterijev: ocena glomerulne filtracije (oGF) pod 60 ml/min/1,73 m² ali prisotnost vsaj enega označevalca okvare strukture ledvic (proteinurija, albuminurija; patološki urinski sediment; elektrolitske ali druge motnje, povezane s tubulno okvaro; strukturne spremembe ledvic, zaznane s slikovnimi metodami; histološke bolezenske spremembe; stanje po presaditvi ledvice). Glede na višino oGF ločimo pet stopenj, glede na katere lahko tudi predvidimo nastanek zapletov KLB. AH in SB tipa 2 sta najpogostejša vzroka za nastanek KLB. Njena pojavnost narašča tudi s starostjo (5).

KARDIORENALNA POVEZAVA

Epidemiologija

Pogost sočasni obstoj AH, KLB in diastolične disfunkcije včasih otežuje razločevanje vzrokov od posledic: ali je diastolična disfunkcija posledica AH in procesov vnetja/fibroze ob KLB ali pa je morda diastolična disfunkcija povzročila nastanek KLB. V zadnjih letih je vse bolj jasno, da je HFpEF izrazito heterogen klinični sindrom, katerega razvoj in napredovanje povzročajo različne bolezni. Za lažjo obravnavo in odločanje o terapevtskih ukrepih se priporoča profiliranje bolnikov glede na različne fenotipe HFpEF. Eden izmed fenotipov je tudi s KLB povezani HFpEF, katerega pojavnost je v porastu (2, 6). Približno polovica bolnikov s HFpEF ima KLB (6). Pojavnost KLB naj bi bila celo večja pri HFpEF kot HFrEF. KLB je povezana z višjo pojavnostjo HFpEF in je tudi napovedni dejavnik za zaplete pri HFpEF ter najpogostejši nesrčno-žilni vzrok za hospitalizacijo zaradi poslabšanja srčnega popuščanja. Ugotovili so celo, da je bila pojavnost poslabšanja KLB ob hospitalizaciji zaradi srčnega popuščanja večja pri bolnikih z višjim iztisnim deležem levega prekata (2). Oktobra 2023 je Ameriško združenje za srce (AHA) predstavilo novo entiteto kardiovaskularno-renalno-metaboličnega sindroma (KRM), ki je opredeljen kot bolezensko stanje, pri katerem se prepletajo presnovni dejavniki tveganja, kot sta debelost (kopičenje visceralnega maščevja) in sladkorna bolezen ter kronična ledvična bolezen in bolezen srčno-žilnega sistema (vključno s hipertenzijo), kar povzroča okvare več organov in različne srčno-žilne (SŽ) dogodke (7).

Patofiziologija

HFpEF in KLB si delita kar nekaj skupnih patofizioloških mehanizmov. Za obe bolezni je značilna prisotnost sistemskega (low-grade) vnetja, kar je tudi značilnost bolezni, ki predstavljajo glavne dejavnike tveganja (debelost, inzulinska rezistenca, SB, hiperlipidemija, »salt-sensitive« hipertenzija). H kroničnemu vnetnem odgovoru prispeva več faktorjev, eden glavnih pa je prekomerna aktivacija mineralokortikoidnih receptorjev (MR). Ekspresija MR je bila dokazana v različnih organih (srce, žile, ledvice), nahajajo se v epitelnih celicah, žilnih endotelnih celicah, gladkomišičnih celicah, kardiomiocitih, fibroblastih in celo v imunskih celicah. K prekomerni aktivaciji MR prispevajo zvišane vrednosti aldosterona

in kortizola (sedaj imamo dokaze, da adipociti izločajo aldosteron; staranje in debelost pa tudi zmanjšata aktivnost encima, ki aktivni kortizol razgradi v neaktivni kortizon); dodatno se je izkazalo, da lahko tudi visoke vrednosti glukoze in vnos soli povzročijo aktivacijo oziroma prekomerno ekspresijo MR (8). Aktivacija MR povzroča procese vnetja, oksidativni stres, lokalno fibrozo ali preko aktivacije mieloičnih celic celo privablja druge vnetne celice. Dodatno k sistemskemu vnetju in povečanemu oksidativnemu stresu prispevajo tudi spremenjeni metabolizem v adipoznem tkivu, acidoza in črevesna disbioza. Rezultat vseh omejenih procesov je povečana togost levega prekata z zmanjšano sposobnostjo relaksacije ter nastanek intersticijske fibroze v ledvicah. Dodatni mehanizmi, ki pri KLB prispevajo k okvari srca, so zmanjšana dostopnost dušikovega oksida (NO), zmanjšanje vsebnosti cGMP in endotelna disfunkcija (6). Ena izmed pomembnih značilnosti tako AH, KLB kot HFpEF je tudi nenormalna aktivacija renin-angiotenzinskega sistema (RAS) in simpatičnega živčevja. Zaenkrat vsaj pri HFpEF ni povsem jasno, ali povišani nevrohormoni vodijo v HFpEF ali je vzrok zanje sam HFpEF, se pa kasneje vzpostavi obojesmerna povezava. Kardiorenalno povezavo predstavlja tudi kongestija. Okrnjena natriureza zaradi aktiviranega RAS pri KLB povzroča zadrževanje natrija in vode, povečanje zunajceličnega volumna in AH, ta pa nato hipertrofijo levega prekata in njegovo zmanjšano complianco. Diastolična funkcija z nezmožnostjo prilagoditve utripnega volumna predvsem v stanjih povečane potrebe (telesna aktivnost, tahikardija) povzroči nato padec minutnega volumna in zmanjšanje pretoka skozi ledvice, dodatno aktivacijo nevrohormonov in s tem dodatno zadrževanje natrija in tekočine ter zvišanje krvnega tlaka. S tem je vzpostavljen začarani krog kardiorenalnega sindroma.

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

V lanskem letu je Evropsko združenje za hipertenzijo (ESH) izdalo nove smernice za obravnavo hipertenzije, letos po smo tudi pri slovenskem Združenju za hipertenzijo izdali žepno verzijo smernic, ki sledijo priporočilom ESH (9). V smernicah so poleg splošnih priporočil za zdravljenje AH navedeni tudi algoritmi obravnave glede na posamezne pridružene bolezni.

Koristni učinki zdravljenja AH temeljijo predvsem na znižanju KT, zato je to pomembnejše od specifične izbire antihipertenzijskega zdravila. Glede na dokazano znižanje KT in zmanjšanje SŽ dogodkov so podlaga zdravljenja zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEi), antagonist angiotenzinskih receptorjev (ARB), blokatorji beta (BB), kalcijevi antagonist (CCB), tiazidi in tiazidom podobni diuretiki. Pogosto, predvsem pri odporni AH, posežemo po zaviralcih mineralokortikoidnih receptorjev (MRA, preferenčno spironolaktonu), pri specifičnih pridruženih obolenjih pa uvajamo tudi ARNI, zaviralce SGLT2 in nesteroidni MRA finerenon. V sklopu obravnave SB in debelosti, ki sta lahko pridruženi AH, uporabljamo tudi GLP1-RA (10).

Zdravila, na katerih temelji zdravljenje AH (zaviralci RAS – ACEi in ARB, CCB, diuretiki, BB), uporabljamo že več desetletij, tako da smo njihove mehanizme že precej dobro spoznali. Zaviralci RAS so učinkoviti tudi za zdravljenje KLB (predvsem ob pridruženih albuminuriji) in HFpEF, pri HFpEF pa zaenkrat raziskave niso dokazale znižanja umrljivosti, vidno pa je bilo zmanjšanje hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja. Podobno tudi ARNI, ki so indicirani pri HFpEF, pri HFpEF niso dosegli znižanja umrljivosti, čeprav so tako kot zaviralci RAS povzročili zmanjšanje števila hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja in izboljšanje simptomatike (6).

V zadnjih letih je sledil preboj na področju zdravljenja tako HFpEF kot KLB, pri čemer v ospredje obeh bolezni stopajo zaviralci SGLT2 in nesteroidni MRA finerenon. Prvi imajo indikacijo za zdravljenje tako HFpEF in KLB, saj so se zaviralci SGLT2 izkazali kot učinkoviti pri zmanjšanju

kombinacije srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja (predvsem na račun slednjega) ter pri preprečevanju napredovanja kronične ledvične bolezni. Mehanizmi, preko katerih zaviralci SGLT2 delujejo zaščitno na okrnjeno funkcijo ledvic in srca, še niso povsem pojasnjeni. Vpleteni so številni mehanizmi (hemodinamski, nevrohormonalni, metabolični, energetski, vnetni, oksidativni), preko katerih se v ledvicah zmanjša škodljiva hiperfiltracija, v srcu pa pretirana obremenitev kardiocitov (2, 6). Poleg tega zaradi blagega natriuretičnega in diuretičnega učinka zaviralci SGLT2 vplivajo tudi na KT; znižanje doseže 3–5/1–2 mmHg.

Nesteroidni MRA finerenon, ki ima v primerjavi s steroidnim MRA spironolaktonom manjši vpliv na znižanje KT (-2,7/1,0 mmHg) in povzroča manj hiperkaliemij, je v raziskavi povzročil izboljšanje funkcije levega prekata in zmanjšanje remodelacije. Zaenkrat ima indikacijo za zdravljenje s SB, povezane KLB z albuminurijo. So pa izsledki zadnje raziskave (FINEARTS-HF) dokazali, da je uporaba finerenona pri bolnikih s HFpEF pomembno zmanjšala hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja in srčno-žilno umrljivost. Zato si lahko verjetno v bližnji prihodnosti obetamo še dodatne spremembe smernic.

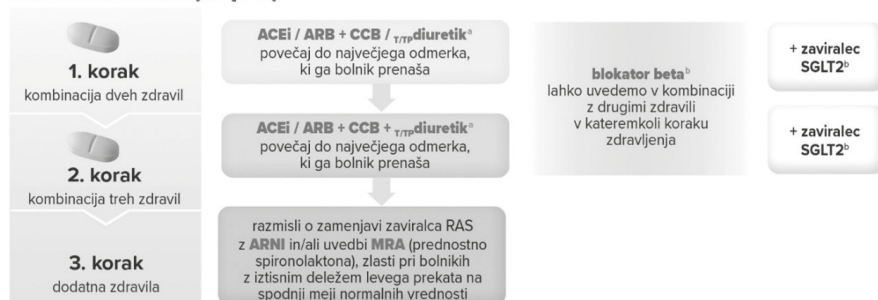
GLP1-RA imajo prav tako pleiotropne učinke, ki glede na raziskave vodijo v izboljšanje funkcije levega prekata in ledvične funkcije. Zaenkrat jih uporabljamo pri zdravljenju SB in debelosti.

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI HFPEF

Do sedaj nobena raziskava ni zanesljivo dokazala zmanjšanja umrljivosti in hospitalizacij pri HFpEF za katero koli izmed antihipertenzijskih zdravil. So pa nekatere post hoc analize pokazale zmanjšanje števila hospitalizacij in izboljšanje simptomatike pri zaviralcih RAS (ACEi in ARB) in ARNI. Jasna patofiziološka povezava in dokazi, da znižanje KT zmanjša pojavnost srčnega popuščanja, so vodili v soglasje, da je zniževanje KT per se ustrezen terapevtski ukrep pri HFpEF. Priporočena je uporaba učinkovin iz vseh največjih skupin antihipertenzivov (ACEi, ARB, BB, CCB, tiazidov ali tiazidom podobnih diuretikov). Priporočena je uvedba zaviralcev SGLT2. Glede na izsledke zadnjih raziskav je možno zaviralce RAS zamenjati za ARNI, prav tako je v terapijo možno dodati MRA (spironolakton), predvsem pri LVEF v spodnjem spektru. V primeru hipervolemije ali pri napredovali ledvični okvari (oGF pod 30 ml/min/1,73 m²) namesto tiazidnih ali tiazidom podobnih diuretikov uvedemo diuretik zanke. Priporoča se zniževanje SKT pod 130 mmHg (10).

Spodaj je prikazan algoritem uvajanja antihipertenzijskih zdravil pri HFpEF.

Algoritem zdravljenja hipertenzije pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem (HFpEF)



ACEi, ARB, BB, CCB in τ_{MRA} diuretiki so primerni za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih s HFpEF.

Temeljno zdravljenje srčnega popuščanja z znižanim iztisnim deležem (HFpEF) predstavlja kombinacija ACEi ali ARB ali ARNI z BB, MRA in SGLT2i. Diuretik uvedemo za obvladovanje kongestije.

Če je KT kljub navedeni terapiji $\geq 140/90$ mmHg, dodamo še DHP-CCB. Uporaba neDHP-CCB je odsvetovana.

^a Pri oGF > 45 mL/min/1,73 m² uvedi τ_{MRA} diuretik, pri oGF med 30 do 45 mL/min/1,73 m² razmisli o zamenjavi τ_{MRA} diuretika z diuretikom zanke, pri oGF < 30 mL/min/1,73 m² ali kongestiji uvedi diuretik zanke.

^b BB, MRA in SGLT2i predpisi z upoštevanjem smernic za zdravljenje HFpEF (lahko tudi pri bolnikih z nadzorovanim KT). Razmisli o zamenjavi zaviralca RAS z ARNI pri bolnikih z EF na spodnji meji.

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI KLB

Pri bolnikih z ledvično boleznijo pogostejše srečamo odporno AH, nočno hipertenzijo ter prikrito hipertenzijo, večja je tudi pojavnost motenj dihanja v spanju. Glede na dokaze vsako znižanje KT pri bolnikih s KLB ne glede na izbiro antihipertenzijskega zdravila zmanjša srčno-žilno umrljivost, zaplete in celokupno umrljivost. Največji doprinos ima znižanje KT pri bolnikih s proteinurijo, večjo od 1 g/dan. Dokazi glede ustreznih ciljnih vrednosti KT so manj jasni in imajo številne omejitve, v večini raziskav bolniki z napredovalo KLB, pomembno proteinurijo, ponekod celo tisti s SB, niso bili vključeni. Glede na vse dostopne podatke in metaanalize se pri KLB priporoča znižanje KT pod 130/80 mmHg, vendar ne pod 120/70 mmHg. Pri bolnikih z albuminurijo je treba predpisati ACEi ali ARB v največjem možnem odmerku. Pomembni so tudi nefarmakološki ukrepi s poudarkom na zmanjšanem vnosu soli. Ob uvajanju terapije je pomembno nadzorovati ledvično funkcijo, predvsem prvih 4–8 tednov po uvedbi zdravil. V primeru hiperkaliemije je možno dodati natrijev cirkonijev ciklosilikat. Pri KLB je pogosto prisotna hipervolemija, zato je pomembna uporaba diuretikov. Pri oGF pod 30 ml/min posežemo po diuretikih zanke, saj se učinkovitost tiazidov in tiazidom podobnih diuretikov pomembno zmanjša. V luči zdravljenja AH je med diuretiki Henlejeve zanke boljša izbira torasemid, saj ima daljši razpolovni čas. Glede na dokaze pri bolnikih s KLB poleg antihipertenzijske terapije priporočamo tudi uvedbo zaviralcev SGLT2 in finerenona (zavarovalnica je zaenkrat odobrila zdravljenje le pri SB in albuminuriji) (10).

Spodnji algoritem prikazuje stopenjski pristop k zdravljenju AH pri KLB.

Algoritem zdravljenja hipertenzije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo



^a Pri oGF < 45 mL/min/1,73 m² oceni potrebo po zamenjavi ^{TTP}diuretika z diuretikom zanke. ^b Previdnost pri uvajanju zaviralcev RAS, začni z majhnim odmerkom.

^c Odmerek zdravil prilagodi ledvični funkciji. ^d Previdnost pri predpisovanju MRA, če je oGF < 45 mL/min/1,73 m² ali K⁺ > 4,5 mmol/L. ^e BB ob ustrezni indikaciji (s smericami priporočeni uvedbi BB in/ali stanjih, pri katerih je to zaželeno) uvedemo v kateremkoli koraku zdravljenja. ^f SGLT2i in finerenon uvedemo ob ustrezni indikaciji in skladno z njuno odobritvijo za zdravljenje KLB. Finerenona ne kombiniramo z drugimi MRA.

ZAKLJUČEK

HFpEF in KLB sta bolezni, ki pogosto nastopata v paru, in arterijska hipertenzija je eden izmed najpomembnejših dejavnikov, ki ju povezuje. Povezava med srcem in ledvicami je dvosmerna, saj okvara enega organa povzroči slabšanje delovanja drugega, kar vodi v tako imenovani kardioresnalni sindrom. Razumevanje skupnih patofizioloških povezav je podlaga za ustrezen pristop k zdravljenju. Zdravljenje AH z doseganjem ciljnih vrednosti KT je ključnega pomena za dobro vodenje HFpEF in KLB. Bistvenega pomena je sicer znižanje KT,

vendar skladno s priporočili preferenčno posegamo po zaviralcih RAS (ACEi in ARB), CCB in diuretikih (tiazidih ali tiazidom podobnih diuretikih, v primeru napredovale ledvične okvare pa te zamenjamo z diuretiki Henlejeve zanke). Tako v primeru HFpEF kot KLB vedno uvedemo tudi zaviralce SGLT2. Pri HFpEF (predvsem pri LVEF v nižjem spektru) razmišljamo tudi o MRA (spironolaktonu) in ARNI, pri KLB pa še o uvedbi nesteroidnega MRA finerenona (zaenkrat zavarovalnica priznava indikacijo KLB z albuminurijo ob SB). Pomemben je nadzor kongestije, zato je uporaba (dolgodelujočih) diuretikov smiselna tudi v kombinaciji.

Poleg zdravil ne smemo pozabiti na pomen nefarmakoloških ukrepov, predvsem v smislu nadzora telesne mase, redno telesno aktivnost in zmanjšan vnos soli. Poleg AH moramo obravnavati tudi druge pridružene dejavnike tveganja oziroma bolezni (hiperlipidemijo, debelost, sladkorno bolezen). Tesna povezava med metabolnimi, ledvičnimi in srčnimi boleznimi pogosto zahteva multidisciplinarni pristop k bolniku, ki je pomemben tudi za njegovo boljšo odzivnost, ki je velikokrat težava pri zdravljenju kroničnih bolezni.

LITERATURA

1. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:602-11.
2. Anker SD, Usman MS, Anker MS, Butler J, Böhm M, Abraham WT, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail* 2023;25:936-55.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42:4901.
4. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018;138:861-70.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105: S117–S314.
6. Patel RN, Sharma A, Prasad A, Bansal S. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With CKD: A Narrative Review of a Multispecialty Disorder. *Kidney Med* 2023;5:100705.
7. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al; on behalf of American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023;141:1606-35.
8. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* 2015;65:257-63.
9. Hitij Brguljan J, Erhartič A, Salobir B, Dolenc P, Božič Ješe N; v imenu delovne skupine za pripravo smernic. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije 2023 žepna izdaja. Dosegljivo 21. 9. 2024 na URL <https://www.hipertenzija.org>.
10. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *J Hypertens* 2023;41:1874-2071.2023.

OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEJA – OBLIKA SEKUNDARNE HIPERTENZIJE?

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA – FORM OF SECONDARY HYPERTENSION?

ANDREJ ERHARTIČ

IZVLEČEK

Več patofizioloških mehanizmov povezuje obstruktivno spalno apnejo (OSA) in arterijsko hipertenzijo. Pri bolnikih z OSA je pogosta prisotnost odporne hipertenzije in za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka potrebujemo več antihipertenzivskih zdravil. Najobičajnejše zdravljenje OSA je zdravljenje s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh, katerega vpliv na znižanje krvnega tlaka je le majhen, kar postavlja pod vprašaj trditev, da je OSA ena od oblik oz. vzrokov za sekundarno hipertenzijo.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, sekundarna hipertenzija, motnje dihanja v spanju, obstruktivna apneja v spanju, CPAP.

ABSTRACT

Several pathophysiological mechanisms connect obstructive sleep apnea (OSA) and arterial hypertension. In patients with OSA resistant hypertension is common and several antihypertensive drugs are needed to reach blood pressure target. Most commonly used treatment for OSA is continuous positive airway pressure therapy. This treatment also lowers blood pressure but with only adjective effect and this fact questions the assertion that OSA is one of the causes of secondary hypertension.

Keywords: arterial hypertension, secondary hypertension, sleep disordered breathing, obstructive sleep apnea, CPAP.

UVOD

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je bolezen, ki jo označujejo ponavljajoče se prekinitive dihanja med spanjem zaradi zapore v zgornjih dihalnih poteh. Prvi opis sprememb hemodinamskih spremenljivk, predvsem porast krvnega tlaka in srčne frekvence, v povezavi z motnjami dihanja v spanju je objavil Coccagna s sodelavci leta 1972 (1). Od takrat so bili prepoznani različni patofiziološki mehanizmi, ki so vpleteni v začasen in/ali trajen porast krvnega tlaka. Tako je OSA prepoznana kot možni vzrok sekundarne hipertenzije v evropskih smernicah za zdravljenje hipertenzije od leta 2007 (2).

MOTNJE DIHANJA MED SPANJEM – DEFINICIJE

Najenostavnejša motnja dihanja med spanjem je smrčanje, med preostale uvrščamo

obstruktivno in centralno spalno apnejo, hipoventilacijske sindrome ter hipoksemijo v spanju (3). Pri tem govorimo o dihalnih dogodkih, definicije so navedene v tabeli 1 (4). Stopnjo OSA definiramo glede na število dihalnih dogodkov na uro spanja, uporabljamo indeks apneja/hipopneja (AHI) ali indeks motenj dihanja (RDI – respiratory disturbance index). OSA je definirana kot blaga pri AHI ali RDI 5–15, kot zmerna pri 15–30 in kot huda pri AHI ali RDI > 30 (5).

Tabela 1. Definicije motenj dihanja v spanju.

Dogodek oz. pojem	Definicija
Smrcanje	Zvok, ki ga povzročijo vibracije v zgornjih dihalnih poteh; je simptom, ki kaže na oviro v pretoku zraka
Apneja (A)	Prekinitev ali zmanjšanje pretoka na največ 10 odstotkov izhodiščnega za vsaj 10 sekund
Hipopneja (H)	Zmanjšanje pretoka za vsaj 30 odstotkov izhodiščnega za vsaj 10 sekund, ob tem znižanje nasičenosti oksihemoglobina za vsaj 3 (4) odstotke
Prebujanje, povezano z dihalnim naporom (angl. respiratory effort-related arousal – RERA; v množini RERAs)	Prebujanje, povezano s povečanim dihalnim delom med spanjem, ki je posledica zapore oz. omejitve pretoka zraka v zgornjih dihalnih poteh; običajno ni povezano s pomembno hipoksemijo
Indeks apneja/hipopneja (AHI)	Število apnej in hipopnej na uro spanja
Indeks motenj dihanja (angl. respiratory disturbance index – RDI)	Število vseh dogodkov (A + H + RERAs) na uro spanja
Blaga obstruktivna spalna apneja	AHI 5–15/h
Zmerna obstruktivna spalna apneja	AHI 15–30/h
Huda obstruktivna spalna apneja	AHI > 30/h
Sindrom obstruktivne spalne apneje (OSAS)	Kombinacija vsaj 5 obstruktivnih epizod na uro spanja (A + H + RERAs) ter prekomerne zaspanosti čez dan in/ali 2 od naslednjih simptomov, ki jih ne moremo pojasniti drugače: • dušenje ali hlantanje za zrakom • ponavljajoča se prebujanja iz spanja • spanje, po katerem ni spočitosti • izčrpanost čez dan • motnje koncentracije
Sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti (OHS)	Indeks telesne mase (ITM) > 30 kg/m ² in hiperkapnija (pCO ₂ > 6 kPa) v budnem stanju, ki je ne moremo pojasniti drugače (v odsotnosti druge pljučne ali srčne bolezni)

MOTNJE DIHANJA MED SPANJEM – DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpomembnejši dejavnik tveganja je debelost. Prevalenca OSA narašča z indeksom telesne mase. Pomembne so tudi nepravilnosti mehkih tkiv zgornje dihalne poti (npr. mikrogmatija, retrognatija, hipertrofija tonzil ali uvule, makroglosija, deviacija nosnega pretina, nosna kongestija, akromegalija, edem, gotsko nebo). Pomemben je tudi povečan rostralni premik tekočine (npr. pri bolnikih s srčnim popuščanjem) (6). Kajenje poveča tveganje za OSA za 3-krat.

KLINIČNA SLIKA PRI MOTNJAH DIHANJA V SPANJU IN PRI KATERIH BOLNIKIH POMISLIMO NANJE

Simptome in znake pri motnjah dihanja med spanjem razdelimo na tiste, ki se pojavljajo ponoči (smrčanje, pogosto premetavanje po ležišču, heteroanamneza prekinitev dihanja, občutek dušenja, nekaliteten spanec, nikturija, potenje), in njihove posledice tekom dneva (prekomerna zaspanost, utrujenost kljub dovolj dolgem spancu, glavobol – predvsem jutranji, dremanje že v dopoldanskem času, slabša sposobnost koncentracije, tudi depresija). Na motnje dihanja med spanjem pomislimo pri bolnikih z debelostjo in odporno hipertenzijo in pri tistih bolnikih brez nočnega znižanja krvnega tlaka, pa tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem, aritmijami, predvsem atrijsko fibrilacijo, in koronarno boleznijo. Dodatna dejavnika tveganja sta moški spol in kajenje. Pozorni smo na prekomerno zaspanost.

Pri obravnavi bolnikov si pomagamo z dvema standardnima vprašalnikoma: Epworthova lestvica zaspanosti (slika 1) nam pomaga oceniti (prekomerno) zaspanost ne glede na vzrok, vprašalnik STOP-BANG (slika 2) pa oceni predtestno verjetnost, da gre za OSA. Priloge vsebujejo tudi osnovno interpretacijo rezultatov.

Epworthova lestvica zaspanosti

Kakšna je verjetnost, da boste zadremali ali zaspali v naslednjih okoliščinah, vendar ne zgolj zaradi utrujenosti?

Vprašanje se nanaša na vaš običajni način življenja. Tudi če v zadnjem času niste bili v kateri od opisanih situacij, poskušajte oceniti, kako bi vplivala na vas. Posamezno situacijo ocenite s številko od 0 do 3 in si pri tem pomagajte z naslednjo tabelo:

0 = nikoli ne bi zadremal

1 = verjetnost, da bi zadremal, je majhna

2 = verjetnost, da bi zadremal, je zmerna

3 = verjetnost, da bi zadremal, je velika

1a	Med branjem v sedečem položaju	0	1	2	3
1b	Med gledanjem televizije	0	1	2	3
1c	Med pasivnim sedenjem na javnem mestu (npr. med sestankom, v gledališču)	0	1	2	3
1d	Kot sopotnik v avtu med enourno vožnjo brez postanka	0	1	2	3
1e	Med popoldanskim počitkom leže v postelji ali na kavču	0	1	2	3
1f	V sedečem položaju med pogovorom s sogovornikom	0	1	2	3
1g	Sede po obroku (npr. kosilo), brez alkohola	0	1	2	3
1h	Kot voznik v avtomobilu, ki se za nekaj trenutkov ustavi zaradi gneče na cesti	0	1	2	3

INTERPRETACIJA REZULTATOV:

0–5 točk: spodnja meja normalne dnevne zaspanosti

6–10 točk: zgornja meja normalne dnevne zaspanosti

11–12 točk: blaga prekomerna dnevna zaspanost

13–15 točk: zmerna prekomerna dnevna utrujenost

16–24 točk: huda prekomerna dnevna utrujenost

Večina strokovnjakov smatra za prekomerno dnevno zaspanost seštevek ≥ 10 točk.

Slika 1. Epworthova lestvica zaspanosti, ki pomaga oceniti (prekomerno) zaspanost ne glede na vzrok.

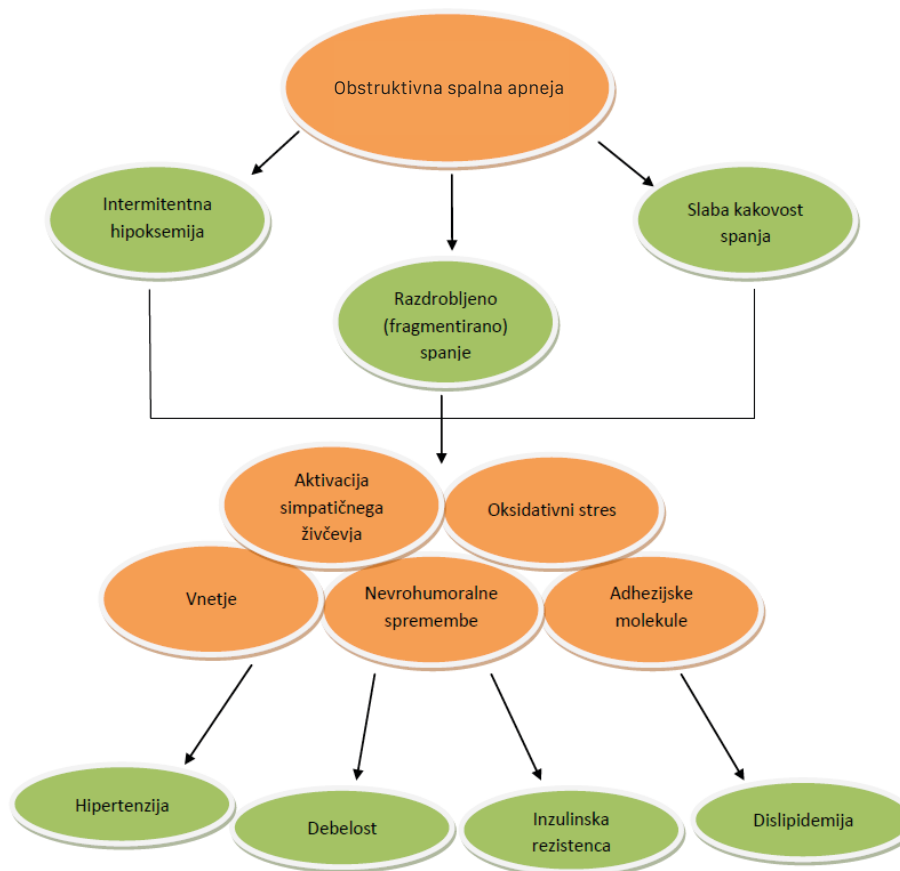
VPRAŠALNIK STOP-BANG		
(S) Snoring) Ali smrčite glasno (glasneje, kot govorite, oz. se vas sliši v drug prostor)?	DA	NE
(T) Tiredness) Ali se podnevi pogosto počutite utrujeni, izčrpani ali zaspani?	DA	NE
(O) Observed apnea) Ali je kdo opazil, da prenehate dihati v spanju?	DA	NE
(P) Pressure) Ali imate visok krvni tlak oz. se zdravite zaradi njega?	DA	NE
(B) BMI) Ali je vaš ITM višji od 35?	DA	NE
(A) Age) Ali ste starejši od 50 let?	DA	NE
(N) Neck) Je vaš obseg vratu večji od 40 cm?	DA	NE
(G) Gender) Ste moškega spola?	DA	NE
Vsak DA prinese 1 točko.		
Interpretacija:		
0–2 točki	Nizka verjetnost za zmerno ali hudo OSA	
3–4 točke	Srednja verjetnost za zmerno ali hudo OSA	
5 ali več točk	Visoka verjetnost za zmerno ali hudo OSA	

Slika 2. Vprašalnik STOP-BANG, s katerim ocenimo predtestno verjetnost, da gre za OSA.

Diagnozo postavimo s pomočjo preiskave spanja – diagnostične respiratorne poligrafije (meritve fizioloških parametrov – pretok zraka, dihalni napor, saturacija krvi s kisikom) ali polisomnografije (zlati standard; zahtevnejša in slabše dostopna; poleg fizioloških parametrov merimo tudi parametre, s katerimi vrednotimo kakovost in količino spanca, npr. elektroencefalogram, EEG) (3).

PATOFIZIOLOGIJA: OD OBSTRUKTIVNE SPALNE APNEJE DO HIPERTENZIJE

Patofizioloških mehanizmov, ki povezujejo OSA z zvišanim krvnim tlakom, je več. Med spanjem so bolniki z OSA zaradi spremenljivega dihalnega napora in pogostih kratkih prebujanj izpostavljeni permanentnim oscilacijam hemodinamskih parametrov. Krvni tlak se zniža na začetku vsake epizode apneje, nato pa postopoma narašča in doseže svoj vrh ob kratkem prebujanju oz. v trenutku ponovnega začetka dihanja. Z invazivnim merjenjem so ugotovili oscilacije sistoličnega krvnega tlaka od 15 pa vse do 80 mmHg (7). Spremenljivost krvnega tlaka je posledica štirih sprožilnikov: hipoksemije, hiperkapnije, povečanega dihalnega napora in kratkega prebujanja na koncu apneje. Ponavljanje teh ciklov povzroči aktivacijo simpatičnega živčnega sistema (dokazano s povišano koncentracijo kateholaminov v plazmi in/ali urinu in z mikronevrografijo). Pri bolnikih z OSA so ugotovili tudi povečano občutljivost baroreceptorjev na hipotenzivni dražljaj, kar tudi prispeva k povečanju tonusa simpatičnega živčnega sistema. Vse omenjeno vodi v moteno vazodilatacijo, povečan periferni žilni upor in kronično povišan krvni tlak. Drugi mehanizmi vključujejo kronično vnetje (povišane koncentracije hsCRP, homocisteina, TNF-alfa in interleukina 8), oksidativni stres, endotelno disfunkcijo, povečano izločanje natriuretičnih peptidov in stimulacijo sistema renin-angiotenzin. Isti mehanizmi povzročajo tudi druge bolezni – metabolični sindrom, inzulinsko rezistenco ter dislipidemijo, ki skupaj vodijo do srčno-žilnih bolezni (8). Povezave patofizioloških mehanizmov so prikazane na sliki 3.



Slika 3. Poenostavljene patofiziološke povezave med OSA, arterijsko hipertenzijo in metaboličnim sindromom (povzeto po (8)).

ZNAČILNOSTI HIPERTENZIJE PRI BOLNIKI Z OBSTRUKTIVNO SPALNO APNEJO

Pogostost arterijske hipertenzije narašča s stopnjo OSA. V prospektivni kohortni raziskavi (9) pri 709 preiskovancih so prikazali, da je tveganje za arterijsko hipertenzijo dvakrat večje pri AHI 5–15 oz. trikrat večje pri AHI > 15/h v primerjavi z normalnim AHI. V raziskavi Sleep Heart Health Study (10) (6132 preiskovancev) je prevalenca arterijske hipertenzije naraščala premo sorazmerno z AHI. Podobno je pokazala populacijska raziskava, ki je zajela 2677 preiskovancev. Vsak dogodek (apneja ali hipopneja) na uro spanja je povezan z za 1 odstotek višjim relativnim tveganjem za arterijsko hipertenzijo. Znižanje nasičenosti hemoglobina s kisikom ponoči za 10 odstotkov je povezano z za 10 odstotkov višjim relativnim tveganjem za arterijsko hipertenzijo (11).

Med bolniki z OSA je pogosta odporna hipertenzija, pri kateri je za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka potrebnih več zdravil (več kot 3). Učinkovita so antihipertenzijska zdravila iz vseh terapevtskih skupin, še največ je podatkov glede uporabe zaviralcev sistema

renin-angiotenzin, vključno s spironolaktonom. Pogost pojav pri bolnikih s hipertenzijo in OSA je neupadanje krvnega tlaka ponoči (*angl.* non-dipping). Za razkritje tega pojava je potrebno celodnevno spremljanje krvnega tlaka (12).

Med bolniki z OSA je pogosta tudi diastolična hipertenzija, ki je lahko izolirana (13). Velikokrat ugotovimo tudi prikrito (maskirano) hipertenzijo.

Tudi pri bolnikih z OSA, ki imajo normalen krvni tlak, pogosto najdemo prizadetost organov, podobno tisti pri bolnikih s hipertenzijo. UZ srca nam lahko pokaže hipertrofijo ter diastolično disfunkcijo levega prekata in povečan levi preddvor. Pogosta sta tudi povečana togost aorte in zvišan centralni krvni tlak.

ZDRAVLJENJE OBSTRUKTIVNE SPALNE APNEJE IN VPLIV NA KRVNI TLAK

Pri OSA je terapija izbora zdravljenje s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (*angl.* continuous positive airway pressure, CPAP) (14). Ob tem zdravljenju pride tudi do majhnega znižanja krvnega tlaka (3–5 mmHg), kar velja tako za meritve v ambulantni kot tudi za celodnevno spremljanje (15). Pri tem je prisotno večje znižanje krvnega tlaka med spanjem kot v budnosti. Opisani so primeri, ko je ob uvedbi CPAP prišlo tudi do bistveno večjega znižanja krvnega tlaka (16). Bolniki, pri katerih lahko ob uvedbi CPAP pričakujemo večje znižanje krvnega tlaka, so mlajši od 60 let, tisti z zelo visokimi vrednostmi krvnega tlaka pred uvedbo, tisti z odporno hipertenzijo in tisti z velikimi desaturacijami (> 10 %) (17). Nobena klinična raziskava pa ni pokazala zmanjšanja srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti ob zdravljenju s CPAP (18).

ZAKLJUČEK

Epidemiološka povezava med OSA in hipertenzijo je prepričljiva, prav tako so jasni patofiziološki mehanizmi, ki povezujejo intermitentno hipoksemijo, oscilacije krvnega tlaka ter aktivacijo simpatičnega živčnega sistema s trajno zvišanim krvnim tlakom. Princip sekundarne hipertenzije je, da z zdravljenjem bolezni ali motnje, ki je vzrok hipertenzije, uspemo znižati krvni tlak. Pri zdravljenju OSA s CPAP to ne velja oz. velja le v manjši meri (19). Razlog je, ker s CPAP same bolezni ne (po)zdravimo, temveč zgolj zmanjšamo število dogodkov (prekinitve dihanja med spanjem). Težava je tudi v številnih kompenzatornih mehanizmih, ki vzdržujejo trajno zvišan krvni tlak (podobno kot vidimo pri operativnem zdravljenju primarnega aldosteronizma pri bolnikih z dolgoletno hipertenzijo, ko po posegu ne pride do znižanja krvnega tlaka (20)). Za preprečevanje srčno-žilnih zapletov je potrebno učinkovito zdravljenje hipertenzije in doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka. Pri bolnikih z OSA bomo za doseganje ciljnih vrednosti predvidoma potrebovali večje število antihipertenzijskih zdravil (21). Kljub temu da ni dokazov o zmanjšanju srčno-žilnih dogodkov ob zdravljenju s CPAP, pa je to pomembno zaradi zmanjšanja prekomerne zaspanosti čez dan, izboljšanja kvalitete življenja ter zmanjšanja števila prometnih nesreč pri teh bolnikih (22).

LITERATURA

1. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972;8:1159–72.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–87.
3. Zíherl K. Motnje dihanja v spanju. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo; Knjigotrštvo Buča; 2022. p. 516–22.
4. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014;146:1387–94.
5. Gabrijelčič J. Motnje dihanja v spanju. In: Kadivec S, ed. *Golniški simpozij 2009. Zdravstvena obravnavanja bolnika z obstruktivno boleznijo pljuč in cistično fibrozo. Zbornik predavanj*. Golnik: Bolnišnica Golnik – Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo; 2009. p. 23–25. Dosegljivo 27. 9. 2024 na URL <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/golniski-simpozij-2009-zbornik-predavanj-program-za-ms-in-zt-108.pdf>.

6. White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens* 2015;29:342–50.
7. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:205–8.
8. Lam JCM, Ip MSM. Sleep and the metabolic syndrome. *Ind J Med Res* 2012;131:206–16.
9. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378.
10. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829–36. Erratum in: *JAMA* 2002;288:1985.
11. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;320:479–82.
12. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Kario K, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res* 2014;37:601–13.
13. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: Lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003;16:236–9.
14. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med* 2019;380:1442–9.
15. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;58:101446.
16. Martínez-García MA, Pengo MF. Clinical phenotype of resistant hypertension responders to continuous positive airway pressure treatment: results from the HIPARCO randomized clinical trial. *Hypertension* 2021;78:559–61.
17. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, Perger E, Mattaliano P, Schwarz EI, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020;55:1901945.
18. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919–31.
19. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811–7.
20. Pilz S, Kocjan T, Theiler-Schwetz V, Trummer C. Primary aldosteronism 2.0: an update for clinicians on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med* 2023;133:16585.
21. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071.
22. Karimi M, Hedner J, Häbel H, Nerman O, Grote L. Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. *Sleep* 2015;38:341–9.

OPREDELJEVANJE PREDKLINIČNE ATEROSKLEROZE

DETECTION OF PRECLINICAL ATHEROSCLEROSIS

BORUT JUG

IZVLEČEK

Ateroskleroza je napredujoča bolezen, ki jo lahko z različnimi preiskavami zaznamo, še preden pride do simptomov ali aterotrombotičnih zapletov. Med preiskavami, ki zaznajo aterosklerozo pri posameznikih brez simptomov, smernice priporočajo računalniško tomografijo srca za dokazovanje kalcijevega bremena ali ultrazvok vratnih arterij za dokazovanje karotidnih plakov. Preiskave uporabimo pri posameznikih z vmesnim tveganjem za aterosklerotične dogodke za natančnejši in bolj personaliziran preventivni pristop; dokazana aterosklerotična žilna bolezen – bodisi klinična bodisi predklinična – namreč zahteva enako intenzivnost preventivnega ukrepanja.

Ključne besede: aterosklerotična žilna bolezen, predklinična ateroskleroza, ocenjevanje ogroženosti.

ABSTRACT

Atherosclerosis is a progressive disease, which can be detected before the onset of symptoms or atherothrombotic events. For preclinical atherosclerosis appraisal, guidelines recommend computed tomographic assessment of coronary calcium score or carotid ultrasound for the detection of atherosclerotic plaques. Appraisal of preclinical atherosclerosis is recommended in apparently healthy individuals at intermediate cardiovascular risk to better tailor a personalised preventive approach; atherosclerotic vascular disease — either clinical or preclinical — requires the same intensity of preventive interventions.

Keywords: atherosclerotic vascular disease, preclinical atherosclerosis, cardiovascular risk assessment.

KLINIČNA IN PREDKLINIČNA ATERSKLEROZA

Aterosklerotična žilna bolezen ostaja poglavitni vzrok srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti v svetu in pri nas (1). Gre za napredujočo bolezen, ki se klinično lahko zrazi s simptomi zaradi kritično zožene arterije (npr. angina pectoris, trebušna angina, intermitentna klavdikacija) ali z zapleti zaradi aterotrombotične zapore arterije (srčni infarkt, ishemična nekardioembolična možganska kap, nenadna srčna smrt). Pred tem lahko aterosklerotična žilna bolezen desetletja poteka nemo in jo lahko zaznamo le z usmerjenimi preiskavami (t. i. predklinična ateroskleroza).

Klinično aterosklerozo sicer ozaveščamo kot pomembnejšo, čeprav je tveganje za aterosklotične zaplete pri vseh oblikah ateroskleroze (simptomatskih in predkliničnih) primerljivo (2). Posameznike z dokazano aterosklerozo — po srčnem infarktu, po (ishemični nekardioembolični) možganski kapi, z angino pectoris, abdominalno angino, dokazano ali operirano anevrizmo aorte, dokazano koronarno, karotidno, periferno ali drugo arterijsko boleznijo s pomočjo ultrazvoka ali invazivne računalniškotomografske (CT) ali magnetno-rezonančne (MR) angiografije — zato obravnavamo kot posameznike z zelo velikim srčno-žilnim tveganjem, ki potrebujejo intenzivno (sekundarno) preventivo (3).

ATEROSKLEROTIČNA SRČNO-ŽILNA OGROŽENOST

Aterosklerotična srčno-žilna ogroženost pomeni tveganje za klinično zaznavni aterosklerotični dogodek ali zaplet; ocenimo jo lahko na podlagi kliničnih dogodkov in kliničnih podatkov. Dokazana aterosklerotična žilna bolezen nedvoumno potrjuje prizadetost arterij in posameznika umešča v skupino z zelo velikim srčno-žilnim tveganjem (3, 4). Nasprotno se pri navidezno zdravih posameznikih poslužimo verjetnostnega računa (enačb in točkovnikov, npr. SCORE2), in sicer na podlagi prisotnosti in izraženosti tradicionalnih dejavnikov tveganja (tj. starost, spol, koncentracija krvnih maščob v krvi, krvni tlak in kajenje). Ocena ogroženosti na podlagi tradicionalnih dejavnikov tveganja je priročna; pri posameznikih s tveganjem, ki presega arbitrarno določen prag (npr. > 7,5 % verjetnost aterosklerotičnega žilnega dogodka v desetih letih), praviloma uvedemo zdravljenje s preventivnimi zdravili (3). Ima pa takšen pristop precej omejitev — kar se ne nazadnje kaže v velikem deležu (dve tretjini) posameznikov z vmesnim in/ali mejnim tveganjem, ki jih tabele ne zajamejo, zato pa potrebujejo kompleksnejši in bolj personaliziran pristop. Dokazovanje predklinične ateroskleroze pri teh posameznikih omogoča, da zaznamo aterosklerotični proces v začetni fazi, s tem pa »biološko dokažemo« doveznosti žilja za poškodbo zaradi vseh (merljivih in nemerljivih) dejavnikov tveganja in zanesljivo napovemo tveganje za aterosklerotične žilne zaplete (2).

DOKAZOVANJE PREDKLINIČNE ATEROSKLEROZE

Predklinično aterosklerozo lahko dokažemo s funkcijskimi preiskavami arterij, slikovnimi preiskavami arterij ter posrednim dokazovanjem nezadostne prekrvitve.

Funkcijske preiskave arterij

Sem prištevamo predvsem oceno endotelijske funkcije in arterijske togosti. Endotelijsko funkcijo najpogosteje ocenjujemo z vazodilatacijo, ki je odvisna od endotelija oziroma pretika (FMD, iz *angl. Flow-mediated vasodilation*) (2). FMD ocenimo z merjenjem širine arterije v mirovanju in po provokaciji (npr. zvečanje pretoka v nadlaktini arteriji s pomočjo zažema podlakti); provokacija sprosti dušikov oksid iz endotelija, zaradi katerega se arterija razširi. Pri posameznikih z dejavniki tveganja ali že izraženo aterosklerozo je delovanje endotelija moteno, sproščanje dušikovega oksida zmanjšano, vazodilatacija pa posledično okrnjena. Sistematični pregled prospektivnih raziskav je pokazal, da je okrnjena FMD povezana s tveganjem za srčno-žilne dogodke pri navidezno zdravih posameznikih (tj. v brezsimptomnih populacijah) (5).

Arterijska togost odraža strukturne in funkcijske spremembe v arterijski steni zaradi staranja in dejavnikov tveganja, najizraziteje z avlo arterijske hipertenzije. Pulzni val je v togi arteriji hitrejši, povratni val proti levemu prekatu pa povzroča hemodinamske spremembe,

kot so povišan osrednji sistolični tlak, povišan pulzni tlak, povišan upor in zmanjšan koronarni pretok (6). Hitrost pulznega vala (PWV, iz *angl. Pulse wave velocity*) lahko izmerimo invazivno oziroma ocenimo neinvazivno (ultrazvočno), najpogosteje kot hitrost karotidno-femoralnega pulznega vala (cfPWV) (7). Višja cfPWV je povezana z večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke (8).

Funkcijske preiskave arterij kažejo na povsem začetne spremembe v poteku ateroskleroze. Zaradi različnih metod ocenjevanja in njihove razmeroma slabe ponovljivosti, metodološke vprašljivosti in heterogenosti validacijskih raziskav ter nedorečene učinkovitosti v morebitnem preventivnem ukrepanju jih veljavne smernice ne priporočajo v klinični uporabi (9), zato se povečini uporabljajo v raziskovalne namene (2).

Slikovne preiskave arterij

Predklinično aterosklerozo danes najustrezneje dokažemo s slikovnimi preiskavami; najbolj preučevani preiskavi pri navidezno zdravih (brezsptomnih) posameznikih sta ultrazvočna preiskava vratnih arterij in določanje kalcijevega bremena z računalniško tomografijo (CT).

Ultrazvok vratnih arterij prikaže arterijsko steno in njene morebitne spremembe – zadebelitev intime-medije ali prisotnost plakov (tj. lokalizirano zadebelitev, ki je za vsaj 50 % ali za vsaj 1,5 mm večja od intime-medije v njeni neposredni bližini). Karotidne arterije ultrazvočno prikazujemo predvsem zaradi njihove dostopnosti (majhna tkivna globina v vratu), ob tem pa izhajamo iz predpostavke, da aterosklerotična prizadetost karotidnih arterij dokazuje sistemsko breme bolezni in s tem napoveduje srčno-žilno tveganje.

Zadebelitev intime-medije je na ravni populacije zanesljiv napovednik srčno-žilnih dogodkov, vendar je dodana napovedna vrednost, ob upoštevanju tradicionalnih dejavnikov tveganja, razmeroma majhna (10). Na ravni posameznika je ocena intime medije še manj uporabna — predvsem zaradi različnih metod in njihove vprašljive ponovljivosti; smernice določanja debeline intime medije za ocenjevanje srčno-žilne ogroženosti zato ne priporočajo več (9). Nasprotno, zaznavanje plakov v karotidnih arterijah izboljša oceno ogroženosti (11) in ga zato evropske smernice priporočajo v opredeljevanju srčno-žilnega tveganja (3, 4).

Arterijske kalcifikacije razumemo kot posledico aterosklerotičnega procesa (vnetje, erozija, ruptura in celjenje plakov); zaznavanje kalcija v koronarnem povirju zato kaže na aterosklerotično žilno bolezen in veliko tveganje za srčno-žilne dogodke (12). Kalcijevo breme (*angl. calcium score*) opredelimo s prostornino koronarnih arterij, ki so obložene s kalcijem. Kalcijevo breme ocenimo s CT brez kontrasta (EKG-proženi multidetektorski zajem 3-milimetrskih aksialnih rezin med diastolo, z efektivno dozo sevanja 0,5–1 milisieverta) (12, 13). Kalcifikacije zaznamo kot področja hiperatenuacije v koronarnem povirju (tj. > 130 Hounsfieldovih enot) ter jih polavtomatsko kvantificiramo z volumnom, relativno maso ali po Agatstonovi metodi (dodatno obtežimo glede na gostoto kalcija). CT brez kontrasta uporabljamo pri brezsimptomnih posameznikih za oceno ogroženosti; omogoča namreč prikaz kalcinacij, ne pa tudi stenoz. CT s kontrastom — tj. koronarna CT-angiografija (CTA) — je ustreznejša preiskava za oceno prisotnosti, sestave in resnosti aterosklerotičnih plakov, če gre za posameznike s simptomi (angino pectoris) oziroma sumom na koronarno obstrukcijo.

Vsakršno zaznavanje kalcija v koronarnih arterijah (tj. kalcijevo breme > 0 Agatstonovih enot) je povezano s srčno-žilnim tveganjem; pri posameznikih z obsežnimi kalcinacijami (> 300 Agatstonovih enot oziroma > 75. percentilo za starost in spol) pa je desetletno tveganje za srčno-žilne dogodke zelo veliko, tj. 26 % (14). Nasprotno, posamezniki brez koronarnih

kalcinacij (kalcijevo breme 0 Agastotnovih enot) imajo kljub dejavnikom tveganja odlično prognozo – le 1–6 % 10-letno tveganje za srčno-žilne dogodke – in zato ne potrebujejo niti nadaljnjih preiskav niti zdravljenja z zdravili (15). Zavaljo številnih, metodološko čvrstih raziskav o določanju kalcijevega bremena ga za ocenjevanje ogroženosti priporočajo tako evropske (4) kot ameriške smernice za preprečevanje srčno-žilnih bolezni (16).

Dokazovanje nezadostne prekrvljenosti

Nezadostna prekrvljenost (npr. perifernih udov z znižanjem gleženjskega indeksa oziroma srčne mišice s patološkim obremenitvenim testiranjem) posredno kaže na kritično zožene arterije zaradi napredovale ateroskleroze. Preiskave za dokazovanje nezadostne prekrvljenosti (ishemije) povečini opravimo pri bolnikih s simptomi (intermitentna klavdikacija, angina pectoris) in zato pri njih ne moremo govoriti o predklinični aterosklerozi.

Določanje gleženjskega indeksa je bilo izjema, saj se je njegova uporaba za presejalno zaznavanje predklinične ateroskleroze pri brezsimptomnih posameznikih v preteklosti razširila predvsem na račun dostopnosti in neinvazivnosti preiskave. Gre za meritev razmerja med sistoličnim tlakom v gleženjskih in nadlaktnih arterijah, pri čemer vrednosti < 0,90 kažejo na oviro pretoka v periferne arterije. Epidemiološke raziskave so potrdile povezavo med znižanim gleženjskim indeksom in tveganjem za srčno-žilne dogodke (17). Je pa določanje gleženjskega indeksa zelo specifičen, a slabo občutljiv kazalnik aterosklerotične žilne bolezni (18), saj zaznava le hemodinamsko pomembne ovire perifernega arterijskega pretoka in je zato pomemben kot diagnostično merilo za periferno arterijsko bolezen pri bolnikih s simptomi (19), ni pa primeren kot presejalna metoda za zaznavanje predklinične ateroskleroze v splošni (navidežno zdravi, brezsimptomni) populaciji.

OPREDELJEVANJE PREDKLINIČNE ATEROSKLEROZE V SMERNICAH IN KLINIČNI PRAKSI

Prepoznavanje predklinične ateroskleroze izboljša oceno ogroženosti (npr. framingham-ski točkovnik v > 25 % preceni, v < 25 % pa podceni ogroženost v primerjavi z določanjem kalcijevega bremena) (20) ter izboljša preventivno obravnavo (več ogroženih ustrezno zdravimo in več neogroženih lahko pomirimo s pomočjo slikovnih preiskav za predklinično ogroženost, poleg tega slikovni dokaz arterijske prizadetosti zveča zavzetost posameznika s preventivnim zdravljenjem) (21). Evropske smernice za preprečevanje srčno-žilnih bolezni (3) in obladovanje dislipidemij (4) zato priporočajo določanje kalcijevega bremena oziroma ultrazvočni prikaz karotidnih plakov za ocenjevanje ogroženosti. Ameriške smernice za ocenjevanje srčno-žilne ogroženosti v primarni preventivi (16) tudi priporočajo kalcijevo breme, ne pa ultrazvoka karotid, češ da je preveč odvisen od preiskovalca (22). Vse smernice pa soglašajo, da ateroskleroza – najsibo klinično izražena, naključno odkrita ali predklinično dokazana – zahteva intenzivno preventivno ukrepanje, ki vključuje tudi zdravila (3, 4).

V klinični praksi predklinično aterosklerozo zaznamo naključno ali načrtovano. Naključno običajno dokažemo predklinično aterosklerozo, ko preiskava, ki smo jo opravili zaradi drugih indikacij, zazna prizadetost žilja (npr. CT prsnega koša pokaže koronarne kalcinacije). Pri tem se držimo načela, da pri dokazani stabilni aterosklerozi s sekundarno preventivo izboljšamo prognozo, z revaskularizacijo pa preprečujemo simptome in druge posledice ishemije. Dokaz ateroskleroze zato zahteva preventivno ukrepanje, nadaljnje preiskave in zdravljenje pa sprožimo individualno, glede na prisotnost/izraženost simptomov.

Namerno dokažemo predklinično aterosklerozo, ko opravimo načrtovano preiskavo pri posamezniku z vmesnim tveganjem. Zlasti se poslužimo določanja predklinične ateroskleroze pri posameznikih, ki so glede na običajno ocenjevanje ogroženosti (npr. po tabelah SCORE2) blizu praga za preventivno zdravljenje z zdravili, kar omogoča bolj personaliziran pristop pri odločitvah o ukrepanju (3, 16). V klinični praksi zato še ravnamo individualno in pri dokazovanju predklinične ateroskleroze upoštevamo različne okoliščine: morebitne modifikatorje tveganja (npr. družinska anamneza), dostopnost preiskav, značilnosti zdravstvenega okolja (npr. v Evropi se pogosteje uporablja ultrazvok, v Ameriki CT) in želje posameznika.

ZAKLJUČEK

Ateroskleroza je napredujoča bolezen, klinično izražena aterosklerotična žilna bolezen pa predstavlja le vrh ledene gore; zaznavanje predklinične ateroskleroze zato omogoča zgodnejše prepoznavanje tveganja, ustrežnejšo oceno ogroženosti in bolj personaliziran preventivni pristop. Zaradi razširjenosti slikovnih preiskav vse pogosteje nenačrtovano odkrijemo predklinično aterosklerozo, kar ponuja priložnost za učinkovitejše preprečevanje srčno-žilnih dogodkov; zaradi vse boljše dostopnosti preiskav, kot sta ultrazvok vratnih arterij in CT srca, pa lahko pričakujemo tudi bolj personaliziran pristop pri navidezno zdravih posameznikih, pri katerih običajni pristop za ocenjevanje srčno-žilne ogroženosti ne zadostuje za zadovoljivo preventivno ukrepanje.

LITERATURA

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Mensah GA, Abate YH, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2350–473.
2. Poredoš P, Cífková R, Maier JAM, Nemcsik J, Šabovič M, Jug B, et al. Preclinical atherosclerosis and cardiovascular events: Do we have a consensus about the role of preclinical atherosclerosis in the prediction of cardiovascular events? *Atherosclerosis* 2022;348:25–35.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42:3227–337.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111–88.

5. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168:344– 51.
6. Nemcsik J, Cseprekál O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:475– 88.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588– 605.
8. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636– 46.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227– 337.
10. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction: A Meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796– 803.
11. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600– 7.
12. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:434– 47.
13. Hecht HS, de Siqueira ME, Cham M, Yip R, Narula J, Henschke C, et al. Low- vs. standard-dose coronary artery calcium scanning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:358– 63.
14. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30– 7.
15. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018;39:2401– 8.
16. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646.
17. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197– 208.
18. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1463– 9.
19. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538– 700.
20. Preis SR, Hwang SJ, Fox CS, Massaro JM, Levy D, Hoffmann U, et al. Eligibility of individuals with subclinical coronary artery calcium and intermediate coronary heart disease risk for reclassification (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2009;103:1710–5.
21. Kalia NK, Miller LG, Nasir K, Blumenthal RS, Agrawal N, Budoff MJ. Visualizing coronary calcium is associated with improvements in adherence to statin therapy. *Atherosclerosis* 2006;185:394– 9.
22. Force UPST. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:476– 81.

NEPRENAŠANJE STATINOV – KAKO DIAGNOSTIČNO IN TERAPEVTSKO UKREPATI V PRAKSI?

STATIN INTOLERANCE – HOW TO DIAGNOSE AND TREAT IN CLINICAL PRACTICE

ZLATKO FRAS

IZVLEČEK

Statini so najbolj učinkovita zdravila za zdravljenje hiperholesterolemije, zlasti zvišanih vrednosti holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL), in pomembno zmanjšujejo obolevnost in umrljivost zaradi bolezni, povezanih z aterosklerozo. Čeprav zdravljeni statine na splošno dobro prenašajo, poročajo o intoleranci za statine pri 5–30 % bolnikov, kar prispeva k zmanjšani adherenci in vztrajnosti pri zdravljenju ter k večjemu tveganju za neželene srčno-žilne izide. Statinska intoleranca je opredeljena kot eden ali več neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s statini, ki minejo ali se izboljšajo z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja. Mogoče jo je razumeti bodisi kot popolno nezmožnost prenašanja kateregakoli odmerka kateregakoli statina ali delno intoleranco z nezmožnostjo prenašanja (običajno velikega) odmerka zdravila, ki je potreben za doseganje terapevtskega cilja pri določenem bolniku. Da bi zdravljenega opredelili kot intolerantnega, moramo poskusiti uporabiti najmanj dva statina, od tega vsaj enega v najnižjem odobrenem dnevnem odmerku. Pomembno je prepoznavanje spremenljivih dejavnikov tveganja za intoleranco in potencialno možnost t.im. »nocebo« oz. »drucebo« učinka, ki pomeni bolnikovo vnaprejšnje pričakovanje škodljivega delovanja zdravila in ima za posledico zaznane stranske učinke. Za opredelitev sprejemljivega režima zdravljenja je priporočljivo, da zdravnik najprej razmisli o izbiri drugega statina, odmerka in/ali pogostnosti odmerjanja. Zdravljenje z nestatinskimi zdravili je potrebno pri bolnikih, ki z ustreznim življenjskim slogom in zdravljenjem z izbrano vrsto in odmerkom statina, ki ga največ prenašajo (običajno je ta manjši od največjega možnega), ne (z)morejo doseči terapevtskih ciljev. Prednost imajo učinkovine, za katere se je v randomiziranih preskušanjih izkazalo, da se je po zdravljenju z njimi zmanjšalo število srčno-žilnih dogodkov. Pri bolnikih, za katere ugotovimo, da dejansko ne prenašajo predpisanega zdravljenja s statini, so pa izjemno ali zelo visoko ogroženi, mora zdravnik takoj razmisliti o zdravljenju brez statinov – s čimer kar najbolj omejimo čas izpostavljenosti povišanim ravnam aterogenih lipoproteinov –, ob tem pa vendarle poskušati identificirati statin (in odmerek), ki bi ga bolnik mogel prenašati.

Ključne besede: dislipidemija, statini, neželeni učinki, intoleranca, učinki nocebo/drucebo.

ABSTRACT

Statins are the most effective drugs for treating hypercholesterolemia, especially elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, and significantly reduce morbidity and mortality from atherosclerosis-related cardiovascular diseases. Although statin treatment is generally well tolerated, statin intolerance has been reported in 5–30% of patients, contributing to reduced compliance with and adherence to treatment and an increased risk of adverse cardiovascular outcomes. Statin intolerance is defined as one or more side effects associated with statin therapy that resolve or improve with dose reduction or discontinuation. It can be understood as either a complete inability to tolerate any dose of any statin or a partial intolerance with an inability to tolerate the (usually large) dose of the drug required to achieve the therapeutic goal in a given patient. To define a treated patient as intolerant, we must try to use at least two statins, of which at least one is in the lowest approved daily dose. It is important to recognize variable risk factors for intolerance and the potential possibility of so-called "nocebo" or "drucebo" effects, which means the patient's advance expectation of the harmful effect of the drug and results in perceived side effects. To determine an acceptable treatment regimen, it is recommended that the physician first consider the choice of another statin, dose and/or dosing frequency. Treatment with non-statin drugs is necessary for patients who, with an appropriate lifestyle and treatment with the selected type and dose of statin that is most tolerated (usually less than the maximum possible), cannot achieve therapeutic goals. Preference is given to agents that have been shown in randomized trials to reduce the number of cardiovascular events after treatment with them. In patients who appear to be intolerant of prescribed statin therapy but are at extremely or very high risk, the physician should immediately consider nonstatin therapy – thereby limiting exposure time to elevated atherogenic lipoprotein levels as much as possible – while still attempting to identify a statin (and dose) that the patient could tolerate.

Keywords: dyslipidemia, statins, side effects, intolerance, nocebo/drucebo effects.

UVOD – INDIKACIJE, MEHANIZEM DELOVANJA IN UČINKOVITOST STATINOV

Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini) so najbolj učinkovita zdravila za zdravljenje hiperholesterolemije, predvsem zvišanih vrednosti holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) (1, 2). V obsežnih kliničnih raziskavah se je izkazalo, da zmanjšujejo specifično umrljivost zaradi z aterosklerozo pogojenih bolezni srca in žilja (ABSŽ), še zlasti koronarne bolezni, pa tudi skupno umrljivost (3–5). Nekateri ugledni strokovnjaki so pomen teh zdravil za zdravljenje ateroskleroze postavili ob bok pomenu odkritja penicilina za zdravljenje nalezljivih bolezni.

Statini zavirajo encim reduktazo HMG-CoA, ki katalizira najpomembnejšo stopnjo v biosintezi holesterola (pretvorbo v HMG-CoA-mevalonat) in so selektivni za jetra, v katerih se sintetizirata dve tretjini endogenega holesterola (1, 2). Tako se zmanjša količina v celicah nastalega holesterola in poveča število receptorjev za LDL (LDL-R) na hepatocitih – končna posledica je pospešen receptorsko posredovani očistek h-LDL iz krvnega obtoka (1, 2, 6). Statini znižujejo tudi vrednosti plazemskih trigliceridov. Prvenstveno gre za povečanje

privzemanja delcev VLDL prek LDL-R, po drugi strani pa zavora sinteze holesterola pomeni tudi manj razpoložljivega substrata za nastajanje VLDL in njihove sekrecije iz jeter v obtok. Poleg neposrednega delovanja na plazemske vrednosti različnih vrst lipoproteinov naj bi statini delovali še v vrsti drugih, predvsem za patofiziologijo ateroskleroze pomembnih poteh. Vplivajo na spreminjanje sestave in oksidacije lipoproteinov, obseg in hitrost proliferacije celic, žilno reaktivnost, mehanizme strjevanja krvi in njene reološke lastnosti, imeli pa naj bi tudi imunomodulirajoče učinke.

Ob uporabi zmernih odmerkov statini zmanjšujejo vrednost celokupnega holesterola za 20 do 30 odstotkov, h-LDL pa za 25 do 40 odstotkov; s povečevanjem odmerkov in uporabo močnejših statinov (npr. atorvastatina ali rosuvastatina) pa je mogoče doseči še večja zmanjšanja (tudi prek 60 odstotkov) (1, 2, 6, 7). Zdravljenje s statini povzroči poleg tega tudi povprečno 10- do 20-odstotno znižanje koncentracije trigliceridov. Obseg znižanja je odvisen od izhodiščne vrednosti, zato lahko z višjimi odmerki močnejših statinov (ki lahko znižajo h-LDL za 50 do 60 odstotkov) znižamo trigliceride tudi za 30 do 45 odstotkov. Vrednosti holesterola HDL (h-HDL) se ob zdravljenju s statini zvišajo za 5 do 10 odstotkov. Največji učinek na zmanjšanje h-LDL se pojavi v 2 do 3 tednih, temu sledi pri manjšem deležu bolnikov ponovno blago povišanje h-LDL (fenomen »statinskega bega«) (6, 7).

Klinične posledice zdravljenja in spremembe ateroskleroze v žilni steni so ugotavljali v številnih obsežnih, s placebom nadzorovanih raziskavah (3, 4). Na več deset tisoč preiskovancih se je potrdilo, da zdravljenje s statini pomembno, za več kot 30 odstotkov zmanjša pogostnost pojavljanja vseh vrst zapletov ateroskleroze (zlasti na koronarnih, možganskih in perifernih arterijah) (3–5, 8–10). Rezultati so posledica zavore in morda tudi regresije aterosklerotičnega bolezenskega procesa v žilni steni.

VARNOST STATINOV – NEŽELENI SOPOJAVI, STRANSKI UČINKI, INTERAKCIJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN KONTRAINDIKACIJE

Ker je zdravljenje dislipidemije zmeraj dolgotrajno, načeloma dosmrtno, se velja nekoliko podrobneje posvetiti varnostnemu profilu teh zdravil. Glede na razširjenost zdravljenja s statini ti izkazujejo sorazmerno malo dejansko škodljivih stranskih učinkov (1, 2, 8, 10–13). Prepoznani dejavniki tveganja za neprenašanje statinov so zbrani v tabeli 1 (13, 14).

Tabela 1. Dejavniki tveganja za neprenašanje statinov (13, 14).**Značilnosti bolnika**

Visoka starost (> 80 let)
 Ženski spol
 Majhen telesni okvir in krhkost
 Azijsko poreklo (za rosuvastatin)
 Uživanje grenivkinega soka (> 1 liter/dan)
 Prekomerna telesna aktivnost
 Anamneza miopatije med prejemanjem druge terapije za zniževanje lipidov
 Anamneza zvišane aktivnosti CK, zlasti na > 10-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti
 Nepojasneni krči
 Družinska anamneza miopatije
 Družinska anamneza miopatije, povzročene s statini

Sočasne bolezni

Hipotiroidizem
 Kronična ledvična bolezen
 Sladkorna bolezen
 Multisistemska bolezen
 Alkoholizem
 Večja operacija ali perioperativno obdobje
 Interkurentne okužbe
 Bolezen mišic (npr. McArdlova bolezen, pomanjkanje mioadenilatne deaminaze)

Genetski dejavniki tveganja

Polimorfizmi izoencimov CYP
 Polimorfizmi v genih za prenašalce zdravil, kot so npr. topni prenašalci organskih anionov 1B1 (SLC01B1)

Zdravila

Uporaba zdravil, ki interagirajo s statini (tabela 2)
 Uporaba antidepresivov ali antipsihotikov
 Uporaba prepovedanih drog
 Uporaba visokih odmerkov statinov

Pogost simptom, o katerem ob zdravljenju s statini poročajo bolniki, so bolečine v mišicah in sklepih (pri okoli 10 odstotkih zdravljenih), ki pa jih ni mogoče vedno neposredno povezati z delovanjem zdravil (1, 2, 13–17). Pred začetkom zdravljenja s statini zato bolnike opozorimo, da zdravniku nemudoma sporočijo pojav nepojasnjene občutljivosti, slabosti ali bolečine v mišicah, še posebej, če se naštet simptomatika pojavi sočasno s splošno slabostjo ali zvišano telesno temperaturo. Pri opredeljevanju verjetnosti, da so mišični simptomi povezani s statini, si lahko pomagamo s priročnimi orodji, kot sta izvorni točkovnik Statin Myalgia Clinical Index Score (tabela 2) (15) in njegova posodobljena različica Statin-Associated Muscle Symptoms Clinical Index (SAMS-CI) (16) (priloga).

Redek, čeprav potencialno zelo resen zaplet je miopatija, ki se kaže z mišičnimi bolečinami, laboratorijsko pa s povečanjem aktivnosti encima kreatin-kinaze v serumu (14–18). To se zgodi pri manj kot 1 odstotku bolnikov, ki jih zdravimo samo s statinom, je pa pogostejše (pri približno 2 do 3 odstotkih), če sočasno dajemo zdravila, katerih presnova poteka prek citokroma P450 3A4 (gemfibrozil, niacin, amiodaron, makrolidni antibiotiki, azolni antimi-kotiki, inhibitorji proteaz, kolhicin, metotreksat, ciklosporin idr.), ali če ima bolnik ledvično insuficienco. Občutljivost za interakcije z zaviralci citokroma P450 3A4 se razlikuje med različnimi statini; pomembno vlogo ima v presnovi lovastatina, simvastatina in atorvastatina, medtem ko so za presnovo fluvastatina, pravastatina in rosuvastatina pomembni drugi encimi.

Tabela 2. Izvorni točkovnik Statin Myalgia Clinical Index Score (15).

Vrednotenje kliničnih simptomov (nastalih na novo ali kot poslabšanje sicer nepojasnjenih, a že prej obstoječih)	
	Točke
Porazdeljenost/vzorec	
Simetrično – fleksorji kolka / bolečine v stegnu	3
Simetrično – bolečine v golenih	2
Simetrično – bolečine v proksimalnem mišičju zgornjih okončin	2
Nespecifične, asimetrične mišične bolečine, intermitentno pojavljanje	1
Časovni vzorec	
Začetek simptomov v obdobju < 4 tednov po začetku zdravljenja	3
Začetek simptomov v obdobju 4–12 tednov po začetku zdravljenja	2
Začetek simptomov v obdobju < 12 tednov po začetku zdravljenja	1
Simptomatika po prenehanju zdravljenja (dechallenge)	
Izboljšanje po prenehanju zdravljenja v < 2 tednih	2
Izboljšanje po prenehanju zdravljenja v 2–4 tednih	1
Po prenehanju zdravljenja se simptomatika ne izboljša	0
Simptomatika po ponovnem začetku zdravljenja ((re-)challenge)	
Simptomi (enaki) se pojavijo po ponovnem začetku zdravljenja v < 4 tednih	3
Simptomi (enaki) se pojavijo po ponovnem začetku zdravljenja v 4–12 tednih	1
Seštevek – verjetnost mialgije, povezane s statini	
VERJETNA s statini povezana mialgija	9 – 11
MOŽNA s statini povezana mialgija	7 – 8
MALO VERJETNA s statini povezana mialgija	<7

Ob uporabi največjih odmerkov statinov pride pri 2–5 odstotkih zdravljenih do blagih prehodnih povečanj aktivnosti jetrnih encimov, do povečanja aktivnosti serumskih aminotransferaz nad trikratno normalno vrednost (ob čemer moramo potrebno z zdravljenjem prekiniti) pa pri manj kot 2 odstotkih bolnikov (1, 2, 6, 13).

Manjšina bolnikov ima simptome v zvezi s prebavnim traktom (zgaga, bolečine v trebuhu, driska, zaprtje), po pogostnosti sledijo glavobol, kožni izpuščaji in motnje spanja. Tovrstni učinki so neobičajni in le redko tako hudi, da bi bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. Zelo redki so simptomi in znaki v zvezi s centralnim (motnje spomina in/ali koncentracije) oziroma perifernim živčevjem (nevropatija) (1, 2, 8, 13, 19).

Kontraindikacije za zdravljenje s statini so akutne in kronične bolezni jeter, nepojasnjeno znatno povečanje aktivnosti serumskih aminotransferaz, nosečnost, dojenje, nezanesljiva kontracepcija v rodni dobi, akutna resna poslabšanja zdravstvenega stanja, ki lahko vodijo v odpovedovanje ledvic zaradi rhabdomiolize (sepsa, hipotenzija, velike kirurške operacije, nekontrolirana epilepsija, travma in hude presnovne, endokrine ali elektrolitske motnje) (1, 2, 6, 13).

Poleg preverjanja učinkovitosti z merjenjem vrednosti lipidograma je treba pred zdravljenjem in med njim občasno spremljati vrednosti aktivnosti kreatin kinaze in jetrnih funkcijskih testov. Laboratorijsko kontrolo priporočamo običajno po prvih treh mesecih zdravljenja, pozneje zadošča kontrola enkrat letno (1, 2, 6, 13).

Tabela 3. Zdravila, ki povečajo koncentracijo statinov v serumu, kar pomeni povečano tveganje za miopatijo ali rabdomiolizo (priporočila za izbiro in odmerjanje statinov so povzeta po navodilih za uporabo, ki so priložena zdravilom (prirejeno po (14)).

Medsebojno delujoče zdravilo oz. razred zdravil	Priporočila za izbiro in odmerjanje statina
Fibrati	Fenofibrat – kateri koli statin, potrebno je spremljanje na pojav miopatije; gemfibrozil – rosuvastatin 10 mg/dan
Ciklosporin	Pravastatin 20 mg/dan; fluvastatin 20 mg/dan; rosuvastatin 5 mg/dan
Antimikotiki (-azoli)	Pravastatin, pitavastatin, rosuvastatin – kateri koli odmerek; fluvastatin 20 mg/dan; atorvastatin 20 mg/dan
Makrolidni antibiotiki	Fluvastatin, rosuvastatin – kateri koli odmerek; pravastatin 40 mg/dan; pitavastatin 1 mg/dan; atorvastatin 20 mg/dan
Inhibitorji HIV-1 proteaze	Pravastatin, fluvastatin, pitavastatin – kateri koli odmerek; rosuvastatin 10 mg/dan z lopinavir/ritonavirjem in atazanvir/ritonavirjem; atorvastatin 20 mg/dan s saquinavir/ritonavirjem, darunavir/ritonavirjem, fosamprenavirjem ali fosamprenavir/ritonavirjem: atorvastatin 40 mg/dan z nelfinavirjem
Drugi proteazni inhibitorji (boceprevir, telaprevir)	Pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin – kateri koli odmerek
Nefazodon	Pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, atorvastatin katerikoli odmerek
Amiodaron	Pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, atorvastatin – kateri koli odmerek; simvastatin 20 mg/dan; lovastatin 40 mg/dan
Zaviralci kalcijevih kanalčkov	<u>Verapamil in diltiazem:</u> Pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, atorvastatin – kateri koli odmerek; simvastatin 10 mg/dan; lovastatin 20 mg/dan <u>Amlodipin:</u> Lovastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, atorvastatin – kateri koli odmerek; simvastatin 20 mg/dan
Ranolazin	Lovastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, atorvastatin – kateri koli odmerek; simvastatin 20 mg/dan
Danazol	Pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, atorvastatin – kateri koli odmerek; lovastatin 20 mg/dan
Dronedaron	Lovastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, atorvastatin – kateri koli odmerek; simvastatin 10 mg/dan
Kolhicin	Kateri koli statin, spremljanje na pojav miopatije; če je potrebno, zmanjšanje odmerka statina
Daptomicin	Kateri koli statin, spremljanje na pojav miopatije; če je potrebno, zmanjšanje odmerka statina; začasna prekinitve zdravljenja s statini pred začetkom zdravljenja z daptomicinom
Eltrombopag	Kateri koli statin, spremljanje na pojav miopatije; če je potrebno, zmanjšanje odmerka statina za 50 %
Fusidna kislina	Statinov ne uporabljamo
Trabectedin	Kateri koli statin, spremljanje na pojav miopatije; če je potrebno, zmanjšanje odmerka statina
Ciproteron	Pravastatin, pitavastatin, rosuvastatin – kateri koli odmerek
Dasatinib	Kateri koli statin, spremljanje na pojav miopatije, zlasti ob zdravljenju s simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom
Rifampicin	Lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, rosuvastatin, atorvastatin – kateri koli odmerek; pitavastatin 2 mg/dan

KLINIČNI POGLED IZ OKVIRA PREVENTIVNE KARDIOLOGIJE – ZAKAJ SMO PRI ZDRAVLJENJU IN OBVLADOVANJU HIPERHOLESTEROLEMIJE NEUSPEŠNI?

Z zornega kota usmerjene specialnosti preventivne kardiologije velja poudariti, da sodijo dislipidemije med dokazano najpogostejše in najpomembnejše dejavnike tveganja za ABSŽ (1, 2, 5, 19, 20). Še bolj pomembno pa je, da klinične opazovalne in epidemiološke raziskave dokazujejo, da je hiperholesterolemija LDL med najslabše obvladovanimi dejavniki tveganja; v Evropi na primer le okoli tretjina bolnikov dosega v smernicah priporočene ciljne vrednosti (21–23). Eden izmed razlogov za izkazano neuspešnost oziroma klinično neučinkovitost pri obvladovanju hiperholesterolemije LDL je neupoštevanje predpisanega zdravljenja oziroma neadherenca bolnikov z načrtovanim zdravljenjem (24). V širšem smislu so najpomembnejši razlog zanjo neželeni sopojavi oziroma z zdravljenjem povezani stranski učinki, vključno ali predvsem s statini povezanimi mišičnimi simptomi (SAMS), ki jih mnogi (seveda (pre) pogosto in nepravilno!) v splošnem dojemajo oziroma poimenujejo kar za statinsko intoleranco (SI) (13, 18, 24, 25). Glede na vse obstoječe znanje, diagnostične metode in dostopnost različnih vrst zdravil dandanes statinske intolerance (SI) ne bi smeli več razumeti in je obravnavati tako poenostavljeno (13, 17, 18, 24, 25).

V vsakdanji klinični praksi se statini še vedno pogosto uporabljajo v nizkih do zmernih odmerkih – celo pri bolnikih z zelo visokim in izjemno visokim srčno-žilnim tveganjem. Po drugi strani je ugotavljana pogostnost SI v vsakdanji klinični praksi in opazovalnih kohortnih študijah ter registrih še vedno zelo visoka in verjetno prekomerno diagnosticirana, s prevalenco celo 30 % in več (24). V klinični praksi tako pri večini bolnikov s simptomatiko (potencialne!) SI statine običajno takoj ukinejo, ne da bi poprej poskušali oceniti in izključiti dejavnike tveganja zanjo (kot je npr. sočasno jemanje določenih zdravil, alkoholizem, telesna vadba in/ali nizke koncentracije vitamina D) ali druga sočasno prisotna bolezenska stanja (kot so npr. hipotiroidizem, debelost, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen, kronična bolezen jeter), ki lahko znatno povečujejo ogroženost za SI (13, 14, 24–27). Eno-stavna vprašanja o morebitni intenzivni telesni vadbi (27), sočasnem jemanju zdravil in/ali optimizaciji zdravljenja sočasnih bolezni lahko znatno zmanjšajo (dejansko!) razširjenost SAMS oziroma SI (28).

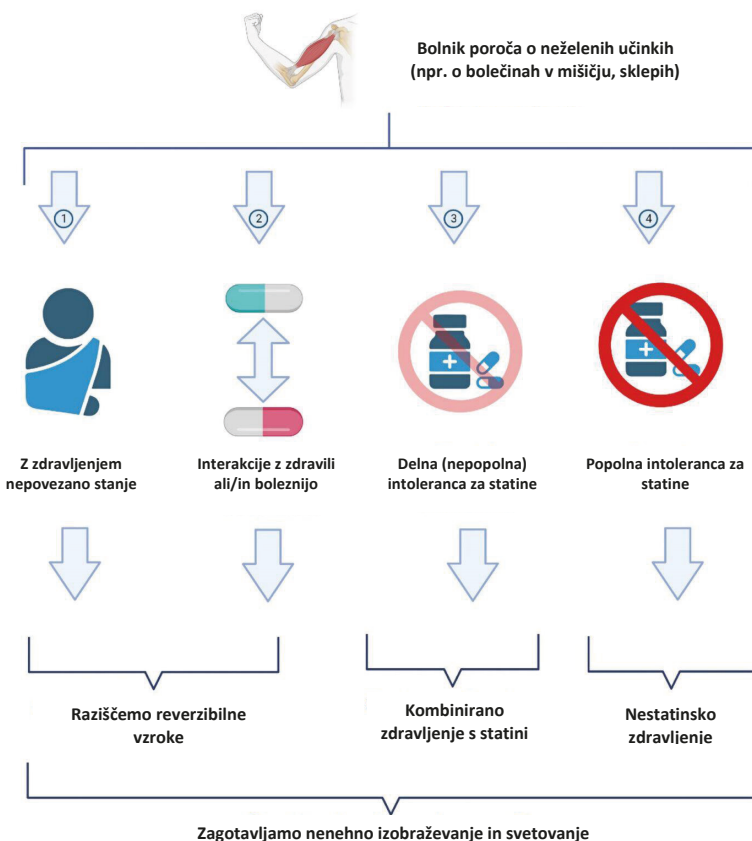
V okvirih obravnave s statini zdravljenih v vsakdanji klinični praksi se moramo zavedati možnosti t. i. učinka nocebo. Gre za psihološko stanje oziroma prepričanje bolnika, da se bodo neželeni učinki po statinih zagotovo pojavili (29, 30). Morda bi ga lahko pravilneje oziroma ustrezneje poimenovali za učinek drucebo, saj je neposredno povezan z zdravljenjem z zdravili (v tem primeru statini). Na podlagi podatkov iz objavljenih obsežnih analiz je lahko posledica učinka nocebo/drucebo kar 50–70 % primerov primerov klinično ocenjene SI (29) in celo 90 % na podlagi dvojno slepega preskušanja (31). Poudariti velja, da prisotnost nocebo/drucebo učinka znamo diagnosticirati in do določene mere načeloma tudi obvladovati, v veliko pomoč pri tem so nam lahko izključevanje dejavnikov tveganja za SI, uporaba točkovnika SAMS Clinical Index (priloga) (15) in stalno korektno in široko informiranje in izobraževanje bolnikov (23, 24, 30, 32).

Med vsemi tistimi, ki jih v praksi za »intolerantne« na statine opredelimo klinično, naj bi jih bilo dejansko intolerantnih samo 9,1 % (ali celo manj od 7 %, če so dosledno diagnosticirani na podlagi priporočenih definicij) (tabela 4) (18, 24, 25, 33, 34). Le pri približno 2 % lahko potrdimo diagnozo »popolne SI« (34). Če zgolj sumimo na SI, zdravljenja s statini načeloma

ne smemo takoj prekiniti, razen v primerih, ko je aktivnost encima CK (kljub temu da sicer ta ni zelo občutljiv biomarker za SI) povišana na > 4-kratno zgornjo normalno vrednost, saj je stanje lahko povezano s tveganjem za miopatijo oziroma mišično nekrozo (rabdomiolizo), bolečine pa so za bolnike neznosne (28). Velja priporočilo, da bolnika poskušamo prepričati, da nadaljuje zdravljenje s statinom v nižjem odmerku, z zamenjavo statina (s hidrofiličnimi učinkovinami ali po možnosti s pitavastatinom, ki ima glede na že omejene podatke enako tveganje za SI kot placebo), ali pa ukrepamo z dodajanjem ezetimiba (po možnosti v obliki kombinirane tablete). Razmislimo lahko tudi o zdravljenju z jemanjem statina vsak drugi dan (ali celo zgolj 2- do 3-krat na teden); predvsem za rosuvastatin in atorvastatin vemo, da je lahko takšno zdravljenje še vedno zelo učinkovito v zniževanju h-LDL. Končno presojamo o uvedbi zdravljenja z nestatinskimi učinkovinami, vključno z bempedojsko kislino, zunaj ali znotrajceličnimi zaviralci PCSK9 (monoklonskimi protitelesi evolokumabom ali alirokumabom oziroma inklisiranom) ali celo fibrati oziroma nutraceutiki. Tak pristop je pomemben pri vseh visoko in zelo visoko srčno-žilno ogroženih bolnikih, saj imajo pogosto znatno zvišane izhodiščne vrednosti h-LDL (nad 3,6 mmol/l) (32–42).

Tabela 4. Različne definicije statinske intolerance (SI) (17, 18, 34, 35).

Organizacija/združenje	Definicija
European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management (17)	Ocena verjetnosti, da so z zdravljenjem povezani mišični simptomi (SAMS) posledica jemanja statina, naj upošteva naravo mišičnih simptomov, zvišanje ravní kreatin kinaze (CK) in njihovo časovno povezanost z začetkom, prekinitvijo in/ali ponovnim zdravljenjem s statini. Upoštevati moramo, da gre za klinično definicijo, ki morda ni primerna za regulativne namene.
International Lipid Expert Panel (18)	1. Nezmožnost prenašanja vsaj dveh različnih statinov – vsaj enega v najnižjem začetnem povprečnem dnevnem odmerku in drugega v katerem koli odmerku. 2. Intoleranca, povezana s potrjenimi s statini povezanimi neželenimi učinki, ki jih bolnik ne more prenašati, oziroma pomembnimi nenormalnostmi biomarkerjev. 3. Simptomi ali ugotovljene spremembe biomarkerja se zmanjšajo ali občutno izboljšajo po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. 4. Simptomi ali spremembe biomarkerjev, ki jih ni mogoče pripisati znanim predispozicijam, kot so npr. interakcije med zdravili in znana stanja, ki povečujejo tveganje za SI.
NLA scientific statement on statin intolerance (34)	SI opredelimo kot enega ali več neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s statini, ki minejo ali se izboljšajo z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja; mogoče jo je razvrstiti kot popolno nezmožnost prenašanja katerega koli odmerka statina ali delno intoleranco, z nezmožnostjo prenašanja odmerka zdravila, ki je potreben za doseganje specifičnega terapevtskega cilja pri posameznem bolniku. Da bi zdravljenega opredelili za intolerantnega za statine, moramo poskusiti uporabiti najmanj dva statina, vključno z vsaj enim v najnižjem odobrenem dnevnem odmerku.
Canadian Consensus Working Group (35)	SI je klinični sindrom, ki ga ne povzročajo interakcije z zdravili ali znani dejavniki tveganja za SI in za katerega so značilni pomembni simptomi in/ali nenormalnosti biomarkerjev, ki preprečujejo dolgotrajno uporabo in adherenco v zdravljenju s statini, dokumentirano z enakim odzivom na ponovni poskus zdravljenja, z uporabo vsaj dveh statinov (vključno z atorvastatinom in/ali rosuvastatinom), kar onemogoča uspešno doseganje terapevtskih ciljev, kot so opredeljeni v smernicah za zdravljenje.



Slika 1. Individualiziran pristop v obravnavi bolnikov s simptomi neprenašanja statinov (povzeto in prirejeno po (32)).

ZAKLJUČEK IN POGLED V PRIHODNOST

Na podlagi predstavljenih dejstev in tako ali drugače znanstveno utemeljenih informacij ostaja SI v kliničnem okolju še vedno velik izziv. Kljub vztrajno naraščajoči količini znanja se namreč soočamo z veliko nerešenimi vprašanji o njenih mehanizmih, opredeljevanju, diagnostiki in obvladovanju. V tem smislu potekajo analize podatkov o razširjenosti SI v vsakdanji klinični praksi, raziskave o novih biomarkerjih, ki bi nam lahko pomagali pri zanesljivejšem diagnosticiranju in/ali razlikovanju SI ter vrednotenju učinkovitosti razpoložljivih (alternativnih/nadomestnih) načinov zdravljenja ob SI v različnih populacijah.

V kontekstu boljšega spopadanja s SI in njenega obvladovanja se zdijo še posebno bistveni podatki iz t. i. prakse »resničnega sveta«, saj objavljeni rezultati randomiziranih kliničnih raziskav – že zaradi študijskih zasnov, ki pogosto izključujejo številne dejavnike oziroma stanja tveganja za SI – ne (z)morejo predstaviti dejanske razširjenosti SI. Kljub temu da lahko pokažejo tveganje in patogenetske mehanizme novonastalih SAMS pri skrbno izbranih bolnikih, ki so sicer v okviru določene klinične raziskave kar najbolj optimalno nadzorovani in zdravljeni (24, 25, 43–45). Pomembna sta tudi oblikovanje in razvoj praktičnih algoritmov ter uporaba sodobnejših informacijskih tehnologij oziroma inovativnih orodij, kot npr. strojnega učenja oziroma umetne inteligence, ki nam bodo lahko še učinkoviteje pomagali pri izključevanju učinkov nocebo/drucebo in potrjevanju ali izključevanju diagnoze dejanske SI.

PRILOGA. Posodobljeni klinični točkovnik za oceno verjetnosti SAMS (s statini povezanih mišičnih simptomov), SAMS-CI (16).

Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI)																					
Instructions: - Use with patients who have had muscle symptoms that were new or increased after starting a statin regimen. - A statin regimen includes any statin at any dose or frequency, including a statin the patient has used previously, at the same or a different dose. Muscle symptoms may include aches, cramps, heaviness, discomfort, weakness, or stiffness. - Interpret overall score in light of other possible causes of the muscle symptoms, such as: <table border="0"> <tr> <td>Recent physical exertion</td> <td>Hypothyroidism</td> <td>Concurrent illness</td> </tr> <tr> <td>Changes in exercise patterns</td> <td>Drug interaction with statin</td> <td>Underlying muscle disease</td> </tr> </table> - See reverse for Frequently Asked Questions				Recent physical exertion	Hypothyroidism	Concurrent illness	Changes in exercise patterns	Drug interaction with statin	Underlying muscle disease												
Recent physical exertion	Hypothyroidism	Concurrent illness																			
Changes in exercise patterns	Drug interaction with statin	Underlying muscle disease																			
How many statin regimens has the patient had that involved new or increased muscle symptoms?																					
One Complete the questions on the left side of this page.		Two or more Complete the questions on the right side of this page.																			
Regarding this statin regimen:		Regarding the statin regimen before the most recent regimen:																			
A. Location and pattern of muscle symptoms (If more than one category applies, record the highest number.)		A. Location and pattern of muscle symptoms (If more than one category applies, record the highest number.)																			
<table border="0"> <tr> <td>Symmetric, hip flexors or thighs</td> <td>3</td> <td rowspan="4">Enter score: </td> </tr> <tr> <td>Symmetric, calves</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Symmetric, proximal upper extremity</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Asymmetric, intermittent, or not specific to any area</td> <td>1</td> </tr> </table>		Symmetric, hip flexors or thighs	3	Enter score:	Symmetric, calves	2	Symmetric, proximal upper extremity	2	Asymmetric, intermittent, or not specific to any area	1	<table border="0"> <tr> <td>Symmetric, hip flexors or thighs</td> <td>3</td> <td rowspan="4">Enter score: </td> </tr> <tr> <td>Symmetric, calves</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Symmetric, proximal upper extremity</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Asymmetric, intermittent, or not specific to any area</td> <td>1</td> </tr> </table>		Symmetric, hip flexors or thighs	3	Enter score:	Symmetric, calves	2	Symmetric, proximal upper extremity	2	Asymmetric, intermittent, or not specific to any area	1
Symmetric, hip flexors or thighs	3	Enter score:																			
Symmetric, calves	2																				
Symmetric, proximal upper extremity	2																				
Asymmetric, intermittent, or not specific to any area	1																				
Symmetric, hip flexors or thighs	3	Enter score:																			
Symmetric, calves	2																				
Symmetric, proximal upper extremity	2																				
Asymmetric, intermittent, or not specific to any area	1																				
B. Timing of muscle symptom onset in relation to starting statin regimen		B. Timing of muscle symptom onset in relation to starting statin regimen																			
<table border="0"> <tr> <td><4 weeks</td> <td>3</td> <td rowspan="3">Enter score: </td> </tr> <tr> <td>4–12 weeks</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>>12 weeks</td> <td>1</td> </tr> </table>		<4 weeks	3	Enter score:	4–12 weeks	2	>12 weeks	1	<table border="0"> <tr> <td><4 weeks</td> <td>3</td> <td rowspan="3">Enter score: </td> </tr> <tr> <td>4–12 weeks</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>>12 weeks</td> <td>1</td> </tr> </table>		<4 weeks	3	Enter score:	4–12 weeks	2	>12 weeks	1				
<4 weeks	3	Enter score:																			
4–12 weeks	2																				
>12 weeks	1																				
<4 weeks	3	Enter score:																			
4–12 weeks	2																				
>12 weeks	1																				
C. Timing of muscle symptom improvement after withdrawal of statin (If patient is still taking statin, stop regimen and monitor symptoms.)		C. Timing of muscle symptom improvement after withdrawal of statin																			
<table border="0"> <tr> <td><2 weeks</td> <td>2</td> <td rowspan="3">Enter score: </td> </tr> <tr> <td>2–4 weeks</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No improvement after 4 weeks</td> <td>0</td> </tr> </table>		<2 weeks	2	Enter score:	2–4 weeks	1	No improvement after 4 weeks	0	<table border="0"> <tr> <td><2 weeks</td> <td>2</td> <td rowspan="3">Enter score: </td> </tr> <tr> <td>2–4 weeks</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No improvement after 4 weeks</td> <td>0</td> </tr> </table>		<2 weeks	2	Enter score:	2–4 weeks	1	No improvement after 4 weeks	0				
<2 weeks	2	Enter score:																			
2–4 weeks	1																				
No improvement after 4 weeks	0																				
<2 weeks	2	Enter score:																			
2–4 weeks	1																				
No improvement after 4 weeks	0																				
Rechallenge the patient with a statin regimen, (even if same statin compound or regimen as above)		Regarding the most recent statin regimen: (even if same statin compound as above)																			
then complete final question:		D. Timing of recurrence of similar muscle symptoms in relation to starting regimen																			
<table border="0"> <tr> <td><4 weeks</td> <td>3</td> <td rowspan="4">Enter score: </td> </tr> <tr> <td>4–12 weeks</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>>12 weeks or similar symptoms did not reoccur</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total: </td> </tr> </table>		<4 weeks	3	Enter score:	4–12 weeks	1	>12 weeks or similar symptoms did not reoccur	0	Total:		<table border="0"> <tr> <td><4 weeks</td> <td>3</td> <td rowspan="4">Enter score: </td> </tr> <tr> <td>4–12 weeks</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>>12 weeks or similar symptoms did not reoccur</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total: </td> </tr> </table>		<4 weeks	3	Enter score:	4–12 weeks	1	>12 weeks or similar symptoms did not reoccur	0	Total:	
<4 weeks	3	Enter score:																			
4–12 weeks	1																				
>12 weeks or similar symptoms did not reoccur	0																				
Total:																					
<4 weeks	3	Enter score:																			
4–12 weeks	1																				
>12 weeks or similar symptoms did not reoccur	0																				
Total:																					
All four scores above must be entered before totaling		All four scores above must be entered before totaling																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Total score:</th> <th>2–6</th> <th>7–8</th> <th>9–11</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interpretation</td> <td>Likelihood that the patient's muscle symptoms are due to statin use:</td> <td>Unlikely</td> <td>Possible</td> <td>Probable</td> </tr> </tbody> </table>				Total score:		2–6	7–8	9–11	Interpretation	Likelihood that the patient's muscle symptoms are due to statin use:	Unlikely	Possible	Probable								
Total score:		2–6	7–8	9–11																	
Interpretation	Likelihood that the patient's muscle symptoms are due to statin use:	Unlikely	Possible	Probable																	

LITERATURA

1. Ballantyne CM, ed. *Clinical lipidology. A companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014. p. 1–568.
2. Fras Z. Motnje v presnovi maščob. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Kožej M, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Buča, Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 943–63.
3. 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;366:1267–78.
4. 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.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72.
6. Ferri N, Corsini A. Clinical pharmacology of statins: an update. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:26.
7. Fras Z. Učinkovitost in posebni poudarki zdravljenja dislipidemij s temeljnimi skupinami lipolitičnih zdravil – meje monoterapije in potencial kombiniranega zdravljenja. In: Fras Z, ed. *Lipidna šola : zbornik predavanj*. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije – Kardiološka akademija; 2018. p. 41–9.
8. 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 medicine; 2018. p. 62–9.
9. 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*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, Slovensko zdravniško društvo; 2019. p. 167–87.
10. Fras Z. Current choice for LDL-C lowering in high-risk CVD patients intolerant to statins. *Curr Vasc Pharmacol* 2021;19:398–402.
11. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, 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. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082–e1143.
13. Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins—from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2022;cvac020.
14. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol* 2014;113:1765–71.
15. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. The National Lipid Association's muscle safety expert panel an assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:Suppl 3:S58–71.
16. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:179–86.
17. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–22.
18. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:935–55.
19. Zhao Z, Du S, Shen S, Luo P, Ding S, Wang G, Wang L. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia: a frequentist network meta-analysis. *Medicine* 2019; 98:e14400.
20. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021.
21. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279–89.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
23. 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.
24. Banach M. Statin Intolerance – we know everything, we know nothing. *J Clin Med* 2022;11:5250.
25. Bytçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;ehac015.
26. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia—a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol* 2015, 178, 111–116. [CrossRef] [PubMed]
27. Katsiki N, Mikhailidis DP, Bajraktari G, Miserez AR, Cicero AFG, Bruckert E, et al. Statin therapy in athletes and patients performing regular intense exercise—Position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res* 2020;155:104719.
28. Penson PE, Bruckert E, Marais D, Reiner Ž, Pirro M, Sahebkar A, et al. Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drucebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13:1596–622.

29. Penson PE, Mancini GBJ, Toth PP, Martin SS, Watts GF, Sahebkar A, et al, on behalf of Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP). Introducing the 'drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:1023–33.
30. Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J* 2021;42:4787–8.
31. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med* 2020;383:2182–4.
32. Banach M, Cannon CP, Paneni F, Penson PE, endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Individualized therapy in statin intolerance: the key to success. *Eur Heart J* 2023;44:544–6.
33. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the statin intolerance panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8: Suppl 3:S72–S81.
34. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 2022;16:361–75.
35. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian consensus working group update (2016). *Can J Cardiol* 2016;32:S35–S65.
36. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1386–95.
37. Awad K, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, Moriarty P, Lip GYH, et al. Efficacy and safety of alternate-day versus daily dosing of statins: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:419–31.
38. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020;5:1124–35.
39. 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.
40. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, et al. The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:96–118.
41. Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer-even at low risk. *BMC Med* 2020;18:320.
42. Banach M, Penson PE, Vrablik M, Bunc M, Dyrbus K, Fedacko J, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: a position paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res* 2021;166:105499.
43. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:464–74.
44. Banach M. Statin intolerance: time to stop letting it get in the way of treating patients. *Lancet* 2022;400:791–3.
45. Stulc T, Češka R, Gotto AM Jr. Statin intolerance: the clinician's perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:69.

NOVOSTI IN TRENDI V REHABILITACIJI SRČNO-ŽILNIH BOLNIKOV

NOVELTIES AND TRENDS IN THE REHABILITATION OF CARDIOVASCULAR PATIENTS

MARKO NOVAKOVIČ

IZVLEČEK

V času, ko srčno-žilne bolezni ostajajo vodilni vzrok smrti, se rehabilitacijske strategije nenehno razvijajo, da bi lahko izboljšali izide zdravljenja in kakovost življenja srčno-žilnih bolnikov. Prispevek obravnava tri sodobne pristope, ki spreminjajo način dela na področju srčno-žilne rehabilitacije. Poudarek je na vključitvi visokointenzivnega intervalnega treninga, ki je dokazano učinkovitejši od zmerno intenzivne kontinuirane vadbe za izboljšanje telesne zmogljivosti pri zdravih posameznikih, pri srčno-žilnih bolnikih pa enoznačnega odgovora še nimamo. Raziskujemo sodobno tehnologijo in telerehabilitacijo, ki prinašata spremembe z omogočanjem dostopa do rehabilitacijskih storitev na daljavo. Ne nazadnje vključitev vadbe za moč v program rehabilitacije pomaga izboljšati telesno moč in funkcionalno stanje bolnikov. Obravnavana interdisciplinarna dognanja ponujajo celovit vpogled v napredke rehabilitacije srčno-žilnih bolnikov.

Ključne besede: rehabilitacija srčno-žilnih bolnikov, visokointenzivna intervalna vadba, telerehabilitacija, vadba za moč.

ABSTRACT

At a time when cardiovascular diseases remain the leading cause of death around the world, rehabilitation strategies are continuously evolving to improve treatment outcomes and the quality of life for cardiovascular patients. This paper discusses three approaches that are transforming the field of cardiovascular rehabilitation. The focus is on including high-intensity interval training, which has been proven to be more effective than moderate-intensity continuous exercise for improving exercise capacity in healthy individuals. However, a clear consensus for cardiovascular patients is still lacking. We explore modern technology and telerehabilitation, bringing changes by enabling remote access of rehabilitation services. Lastly, incorporating strength training into rehabilitation programs helps in improving physical strength and the functional status of patients. The interdisciplinary findings provide a comprehensive overview of advancements in cardiovascular rehabilitation.

Keywords: cardiac rehabilitation, high-intensity interval training, telerehabilitation, resistance training.

UVOD

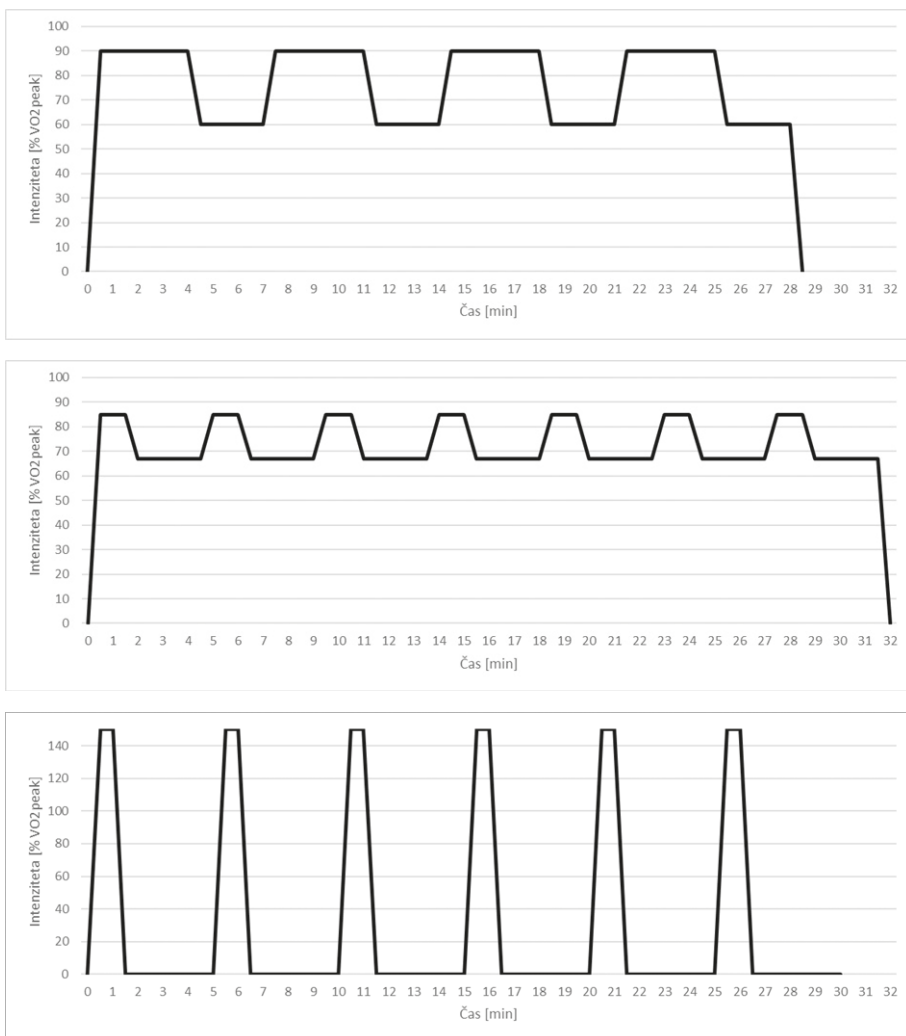
Rehabilitacija srčno-žilnih bolnikov se nenehno razvija z uporabo naprednih pristopov, ki so podprti s sodobnimi kliničnimi raziskavami. Prispevek obravnava izbrane trende sodobne rehabilitacije, ki pomembno vplivajo na izboljšanje parametrov srčno-žilnega zdravja in kakovosti življenja srčno-žilnih bolnikov. Osredotočili se bomo na (a) vlogo visokointenzivnega intervalnega treninga (*angl.* high- intensity interval training, HIIT) in njegove prednosti, (b) opisali bomo, kako lahko telerehabilitacija s pomočjo sodobne tehnologije poveča dostopnost rehabilitacijskih storitev, še posebno v oddaljenih ali na težje dostopnih območjih in (c) predstavili bomo pomen vadbe za moč kot sestavnega dela rehabilitacijskih programov. Vsako izmed navedenih področij prinaša koristi in predstavlja temelj za razvoj učinkovitejših strategij na področju rehabilitacije srčno-žilnih bolnikov.

VISOKOINTENZIVNI INTERVALNI TRENING

HIIT postaja vedno bolj pogost element rehabilitacijskih programov za srčno-žilne bolnike. Pokazal je obetavne rezultate pri izboljšanju maksimalne porabe kisika (VO_{2max}) pri zdravih posameznikih (1). Raziskave kažejo, da lahko HIIT izboljša telesno zmogljivost vsaj podobno učinkovito ob primerljivi varnosti kot zmerno intenzivni kontinuirani treningi tudi pri srčno-žilnih bolnikih (2, 3). Nekaterе študije so celo pokazale superiornost HIIT v primerjavi z zmerno intenzivnimi kontinuiranimi treningi (4) tako pri izboljšanju telesne zmogljivosti (4) kot tudi drugih kazalnikov srčno-žilnega zdravja, npr. endotelijske funkcije in biomarkerjev (5). Najbolj preučevani skupini srčno-žilnih bolnikov sta bolniki s koronarno boleznijo in bolniki s srčnim popuščanjem (6).

Osnovna hipoteza učinkovitosti HIIT pri izboljšanju telesne zmogljivosti sloni na kratkih obdobjih visokih intervalov, tekom katerega so strižne sile izrazitejše in prihaja hitreje do ugodnih prilagoditev ožilja v primerjavi z zmerno intenzivno kontinuirano vadbo (7).

Obstaja več vrst treninga po principu HIIT (slika 1). Protokol 4 x 4 (slika 1a) je sicer največkrat omenjen v raziskavah, a je pogosto ocenjen kot preveč intenziven za srčno-žilne bolnike. V naših raziskavah smo doslej uporabljali večinoma protokol 7 x 1,5 (slika 1b). Čeprav je vrsta intervalne vadbe z izrazito visokimi (in kratkimi) intervali preučevana v srčno-žilni medicini (t. i. sprint intervalna vadba, slika 1c), jo zaenkrat redko zasledimo v praksi.



Slika 1. Različne vrste visokointenzivnega intervalnega treninga (HIIT): a) protokol 4 x 4; b) protokol 7 x 1,5; c) sprint intervalni trening.

SODOBNE TEHNOLOGIJE IN TELEREHABILITACIJA

Integracija sodobne tehnologije v telemedicini za namene rehabilitacijskih programov (telerehabilitacija) omogoča srčno-žilnim bolnikom, da sodelujejo v vadbenih programih ne glede na geografsko lokacijo. Digitalne platforme, kot so mobilne aplikacije in spletni portali za bolnike, ponujajo prilagojene vadbene načrte, spremljanje napredka in virtualno podporo, kar je še posebno koristno v časih omejenega fizičnega stika, kot je bilo v času pandemije covid-19 (8, 9). Vprašanje varnosti takšnega načina rehabilitacije poudarja pomembnost usposobljenega kadra in dobre selekcije bolnikov, ki imajo majhno tveganje za srčno-žilne zaplete. Osnovne definicije v zvezi s telerehabilitacijo so prikazane v tabeli 1.

Tabela 1. Osnovne definicije v zvezi s telerehabilitacijo (prirejeno po (10, 11)).

Osnovne definicije	
Kardiološka rehabilitacija (KR)	Sistematičen, nadzorovan, večplasten program, namenjen bolnikom po srčno-žilnem dogodku, ki zajema spremembo življenjskega sloga, obravnavo dejavnikov tveganja in komorbidnosti, preprečevanje ponovitve srčno-žilnih dogodkov ob upoštevanju z dokazi podprtega zdravljenja
Telerehabilitacija	KR, ki se izvaja na daljavo z uporabo telekomunikacijskih tehnologij, kot so internet, mobilne aplikacije in videokonference; omogoča izvajanje KR ter spremljanje napredka bolnikov, ne da bi bili fizično prisotni na isti lokaciji
Vrste rehabilitacije	
CzKR	KR, ki poteka na lokaciji centra za KR ob prisotnosti bolnika
KR na domu	Del programa ali program KR v celoti se izvaja v domačem okolju bolnikov
Hibridna KR	Kombinacija CzKR in KR na daljavo, ki vključuje sinhrono in asinhrono komunikacijo med zdravstvenim osebjem in bolnikom
Asinhrona KR	Oblika KR na daljavo, pri kateri bolnik vadbo izvaja v domačem okolju; podatki o vadbi se shranjujejo in omogočajo zdravstvenemu osebju kasnejši pregled podatkov in analizo
Sinhrona KR (osebno)	Bolniki in zdravstveno osebje so prisotni na isti lokaciji ob istem času, ko poteka KR; to zajema CzKR kot tudi KR na drugih lokacijah
Sinhrona KR (na daljavo)	Bolniki in zdravstveno osebje se nahajajo na različnih lokacijah in uporabljajo dvosmerno avdiovizualno komunikacijo za izvedbo KR; zdravstveno osebje v realnem času nadzoruje bolnikovo vadbo

Legenda: KR – kardiološka rehabilitacija; CzKR – kardiološka rehabilitacija, ki se izvaja v za to namenjenem centru.

Izvajanje telerehabilitacije lahko poteka s pomočjo mobilnega telefona (SMS, telefonski klici ali mobilne aplikacije), računalnika (spletne platforme, video konference) ali s kombinacijo obojega (12). Poleg izboljšanja telesne zmogljivosti, kar je primarna opazovalna spremenljivka večine raziskav, so se sodobne telerehabilitacijske metode izkazale za učinkovite tudi pri izboljšanju urejanja lipidograma, telesne mase, obsega pasu in prehranskih navad (12).

Glavne prednosti telerehabilitacije v primerjavi s klasično so (10, 13, 14):

- izboljšanje dostopnosti,
- odstranitev geografskih barier (razdalja, promet, vremenski pogoji),
- zmanjševanje pritiska na prostorske in kadrovske kapacitete klasične rehabilitacije, ki lahko prilagodi svojo dejavnost bolnikom z večjimi tveganji za zaplete,
- telovadba v znanem (domačem) okolju povečuje verjetnost dolgoročne adherence,
- stroškovna učinkovitost.

Glavne pomanjkljivosti telerehabilitacije vključujejo pomanjkanje interakcije in socialnega elementa, ki je pomemben del klasične rehabilitacije in ga bolniki označujejo za pomembnega. Poleg tega je uporaba telerehabilitacije pogojena s sposobnostjo večše uporabe elektronskih naprav in interneta, kar je lahko problematično za nekatere bolnike, predvsem starejše. Pogoj za izvajanje telerehabilitacije je dobra internetna povezava, česar ni mogoče vedno zagotoviti, še posebno v geografsko odročnih krajih, kjer živi pomemben delež potencialnih uporabnikov telerehabilitacije. Ne nazadnje je potrebno dodatno teoretično in praktično izobraževanje vseh članov rehabilitacijskega tima, ki bodo skrbeli za strokovno in predvsem varno izvajanje telerehabilitacije (15). Na koncu omenimo še zelo pomemben

dejavnik, ki omejuje širšo uporabo telerehabilitacije, in sicer da je zavarovalniške strukture in financirji zdravstva v številnih okoljih in državah ne priznavajo kot zdravstveno (in posledično plačano) storitev (14).

VADBA ZA MOČ

Vadba za moč je vse bolj pomembna v okviru rehabilitacijskih programov srčno-žilnih bolnikov, zlasti za bolnike s srčnim popuščanjem. Čeprav je dolgo časa veljalo, da je vadba za moč za bolnike po nedavnem srčno-žilnem dogodku škodljiva in so jo odsvetovali, jo sodobna priporočila vedno bolj zagovarjajo v vseh fazah srčno-žilne rehabilitacije (16). Ta oblika vadbe izboljšuje mišično moč in funkcionalne sposobnosti, pomembna je tudi za izboljšanje telesne zmogljivosti, poleg tega pa pripomore k boljšemu obvladovanju telesne mase in presnovnega zdravja ter krhkosti. Glede na priporočila ameriških raziskovalcev so krhki bolniki, ženske in starejši od 65 let še posebno dobri kandidati za vadbo za moč in je pri njih pričakovana korist še večja (17).

Ker telesno vadbo obravnavamo kot zdravilo, je zelo pomembno doziranje vseh vrst telesne vadbe vključno z vadbo za moč. Trenutna priporočila za srčno-žilne bolnike svetujejo uporabo dinamične koncentrične vadbe za moč in ne ekscentrične ali izometrične. Razlogi ležijo v t. i. manevru po Valsalvi, ki se lahko pojavi pri vseh vrstah vadbe za moč, bolj pogost pa je med izvajanjem izometrične vadbe in je lahko škodljiv za srčno-žilne bolnike zaradi hitrega venskega povratka in nekontroliranega in nenadnega porasta krvnega tlaka (16). Bolnika lahko naučimo, da se manevru po Valsalvi izogne s pravilnim dihanjem – izdih ob maksimalni mišični kontrakciji in vdih ob vrnitvi v začetni položaj. Tudi pri dinamični koncentrični vadbi za moč, če se izvaja v zelo velikem obsegu, je možen manj ugoden hemodinamski učinek v primerjavi z vadbo z manjšim obsegom, na kar moramo biti pozorni pri izbiri bolnikov z nižjim tveganjem in predpisu telesne vadbe (16).

Priporočena uvedba vadbe za moč zajema 12–15 ponovitev na 30 % maksimalne ponovitve (*angl.* repetition maximum, RM) za zgornji del telesa in 40 % 1RM za spodnji del telesa. Intenziteta se postopoma povečuje do 70 % 1RM za zgornji del telesa oz. do 80 % 1RM za spodnji del telesa (16).

ZAKLJUČEK

Rehabilitacija srčno-žilnih bolnikov se nenehno razvija, saj tehnologija in znanstvene raziskave prinašajo nove metode, ki lahko znatno izboljšajo klinične izide in kakovost življenja bolnikov. Napredki v uporabi HIIT, tehnoloških rešitev in integraciji vadbe za moč so samo nekateri izmed ključnih elementov, ki oblikujejo sodobne pristope k rehabilitaciji srčno-žilnih bolnikov. Te novosti ne samo da izboljšujejo telesno zmogljivost in ostale kazalnike srčno-žilnega zdravja, temveč tudi spodbujajo bolnike k večji samostojnosti in aktivnemu sodelovanju v svojem zdravljenju. Prihodnost rehabilitacije srčno-žilnih bolnikov bo verjetno vključevala bolj personalizirane terapije, nadaljnji razvoj telemedicinskih rešitev in širše sprejemanje inovativnih vadbenih režimov, ki bodo prilagojeni posameznikovim potrebam in zmožnostim.

LITERATURA

1. Poon ET, Li H, Gibala MJ, Wong SH, Ho RS. High-intensity interval training and cardiorespiratory fitness in adults: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Scandinavian Med Sci Sports* 2024;34:e14652.
2. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, Cornelissen VA, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol* 2015;179:203–10.
3. Novakovic M, Kosuta D, Trsan J, Krevel B, Tasic J, Vizintin Cuderman T, et al. The impact of interval vs. continuous training on exercise capacity and endothelial function in post-myocardial patients: a randomised control trial. *Eur Heart J* 2020;41:Suppl 2:ehaa946.3097.
4. McGregor G, Powell R, Begg B, Birkett ST, Nichols S, Ennis S, et al. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a multi-centre randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:745–55.
5. Novaković M, Prokšelj K, Rajković U, Vižintin Cuderman T, Janša Trontelj K, Fras Z, et al. Exercise training in adults with repaired tetralogy of Fallot: A randomized controlled pilot study of continuous versus interval training. *Int J Cardiol* 2018;255:37–44.
6. Yue T, Wang Y, Liu H, Kong Z, Qi F. Effects of High-Intensity Interval vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Cardiac Rehabilitation in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:845225.
7. Khalafi M, Sakhaei MH, Kazeminasab F, Symonds ME, Rosenkranz SK. The impact of high-intensity interval training on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1046560.
8. Wen Q, Ma QH, Li LZ, Song XW, Han HK, Huang GY, et al. Research trends and hotspots in exercise rehabilitation for coronary heart disease: A bibliometric analysis. *Medicine* 2023;102:e36511.
9. Iyngkaran P, Appuhamilage PY, Patabandige G, Sarathchandra Peru Kandage PS, Usmani W, Hanna F. Barriers to Cardiac Rehabilitation among Patients Diagnosed with Cardiovascular Diseases—A Scoping Review. *IJERPH* 2024;21:339.
10. Golbus JR, Lopez-Jimenez F, Barac A, Cornwell WK, Dunn P, Forman DE, et al. Digital Technologies in Cardiac Rehabilitation: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:95–107.
11. Baroni MP, Jacob MFA, Rios WR, Fandim JV, Fernandes LG, Chaves PI, et al. The state of the art in telerehabilitation for musculoskeletal conditions. *Arch Physiother* 2023;13:1.
12. Shi W, Green H, Sikhosana N, Fernandez R. Effectiveness of Telehealth Cardiac Rehabilitation Programs on Health Outcomes of Patients With Coronary Heart Diseases: An Umbrella Review. *J Cardiopulm Rehab* 2024;44:15–25.
13. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:133–53.
14. Brouwers RWM, Scherrenberg M, Kemps HMC, Dendale P, Snoek JA. Cardiac telerehabilitation: current status and future perspectives. *Neth Heart J* 2024;32:31–7.
15. Milewski K, Balsam P, Kachel M, Sitek B, Kolarczyk-Haczyk A, Skoczyński S, et al. Actual status and future directions of cardiac telerehabilitation. *Cardiol J* 2023;30:12–23.
16. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:230–45.
17. Kirkman DL, Lee D, Carbone S. Resistance exercise for cardiac rehabilitation. *Progr Cardiovasc Dis* 2022;70:66–72.



NEFROLOGIJA

V

OBRAVNAVA BOLNIKA Z OKUŽBO SEČIL V URGENTNI AMBULANTI

MANAGEMENT OF A PATIENT WITH A URINARY TRACT INFECTION IN THE EMERGENCY OUT-PATIENT SETTING

KAJA HROVATIN

IZVLEČEK

Okužbe sečil so med najpogostejšimi okužbami, s katerim se srečamo v urgentni ambulanti in predstavljajo velik diagnostični izziv predvsem pri starejših bolnikih, pri katerih simptomi pogosto niso značilni za okužbo sečil (npr. zmedenost, splošna oslabeledost, hipotenzija). Po drugi strani pa je pri starejših bolnikih pogosto prisotna asimptomatska bakteriurija, ki ni vnetje, temveč zgolj kolonizacija urinarnega trakta z bakterijami. Ključno je razlikovanje med asimptomatsko bakteriurijo, enostavno okužbo spodnjih sečil (akutni cistitis pri ženski), rekurentnim cistitisom pri ženski, enostavno okužbo zgornjih sečil (akutni pielonefritis pri ženski) in zapletenimi okužbami zgornjih ali spodnjih sečil, saj sta od tega odvisna način in trajanje zdravljenja. Asimptomatske bakteriurije ne zdravimo in je zato aktivno ne iščemo. Enostavne okužbe spodnjih sečil zdravimo empirično, dodatni diagnostični postopki niso potrebni. Pri vseh ostalih okužbah sečil moramo opraviti poleg osnovne analize urina tudi odvzem urina za urinokulturo. Zdravljenje je sprva empirično, po prejemu antibiograma prilagodimo antibiotik na čim ožji antibiotik, na katerega je bakterija še občutljiva. Pri vseh zapletenih okužbah zgornjih sečil opravimo slikovno preiskavo, najpogosteje UZ sečil, da izključimo zaplete, kot so nefritični ali perinefritični absces, obstrukcija ali emfizematozni pielonefritis.

Ključne besede: okužba sečil, cistitis, pielonefritis, asimptomatska bakteriurija, levkociturija.

ABSTRACT

Urinary tract infections are among the most common infections in the emergency department and represent a major diagnostic challenge, especially in elderly patients, in whom the symptoms are often not typical of a urinary tract infection (confusion, general weakness, hypotension), and at the same time there is often asymptomatic bacteriuria, which is not an inflammation, but merely a colonization of the urinary tract with bacteria. It is crucial to differentiate between asymptomatic bacteriuria, a simple lower urinary tract infection (acute cystitis in women), recurrent cystitis in a woman, a simple upper urinary tract infection (acute pyelonephritis in women) and a complicated upper or lower urinary tract infection, as it affects the type and duration of treatment. Asymptomatic bacteriuria is not treated and therefore not actively sought. Simple lower urinary tract infections are treated empirically, without the need for additional diagnostic procedures. All other uri-

nary tract infections require a urinalysis and urine culture. Treatment is initially empirical, after receiving the antibiogram the antibiotic is adjusted to the narrowest possible antibiotic to which the bacteria are still sensitive. In all complicated urinary tract infections, a radiological diagnosis, usually an ultrasound examination of the urinary tract, is required to rule out complications such as a nephritic or perinephritic abscess, an obstruction or emphysematous pyelonephritis.

Keywords: urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, leukocyturia.

UVOD

V prispevku predstavljamo obravnavo bolnika z okužbo sečil v urgentni ambulanti. Namen prispevka je orisati učinkovit pristop k bolniku z okužbo sečil in olajšati klinično odločanje zdravnikom, ki se v urgentnih ambulantah ali ambulantah družinskega zdravnika srečujejo z bolniki, pri katerih je sum na okužbo sečil.

OPREDELITEV POJMOV

Asimptomatska bakterijuriya je opredeljena kot izolacija bakterij v ustrezno odvzetem urinu pri bolniku z odsotnostjo simptomov ali znakov okužbe sečil. Gre za kolonizacijo urinarnega trakta, ki razen v posebnih primerih ne potrebuje zdravljenja (1, 2, 3).

Okužba sečil je stanje, pri katerem so prisotni simptomi in znaki okužbe sečil. Glede na značilnosti bolnika jih delimo na enostavne in zapletene, glede na simptome pa sklepamo na anatomsko lokacijo vnetja in jih delimo na okužbe spodnjih sečil in okužbe zgornjih sečil. **Enostavne okužbe** se pojavljajo pri predmenopavzalnih nenosečih ženskah brez funkcionalnih ali anatomskih nepravilnosti urinarnega trakta, **zapletene okužbe** pa se pojavljajo pri vseh drugih bolnikih, pri katerih pričakujemo večje tveganje za težji potek bolezni ali neuspešnost terapije. Gre torej za vse okužbe sečil pri moških, okužbe sečil pri imunokompromitiranih bolnikih, okužbe sečil pri bolnikih z anatomskimi ali funkcionalnimi nepravilnostmi urinarnega trakta (2, 3). Zapletena okužba je tudi okužba, pri kateri po 48–72 urah ne pride do izboljšanja kliničnega stanja.

Pri **okužbi spodnjih sečil** so izraženi zgolj lokalni simptomi in znaki okužbe mehurja in sečnice (dizurija – pekoča mikcija, polakisurija – pogosto siljenje na vodo in pogosto odvajanje majhnih količin seča, frekvenca, inkontinenca in urgenca), odsotni so ledvena bolečina in znaki sistemske okužbe (povišana telesna temperatura, mrzlica, oslabelost, zmedenost). Našteti znaki se pojavljajo pri **okužbah zgornjih sečil**, med katere spada pielonefritis z zapleti ali brez njih, kot so urosepsa, renalni ali perinefritični absces, akutna ledvična okvara, obstrukcija ipd. Zelo podobno klinično sliko kot akutni pielonefritis dajejo akutni prostatitis ali epididimitis, ki v bistvu nista okužbi sečil, temveč okužbi genitalnega trakta. Zaradi podobne etiopatogeneze in klinične slike ju opredelimo kot urogenitalno okužbo.

Relaps je ponovitev okužbe v enem do dveh tednih po prenehanju jemanja antibiotika in je posledica vztrajanja povzročitelja v sečilih, vzrok je lahko v prekratnem trajanju antibiotičnega zdravljenja ali pa je posledica rezistence na predpisani antibiotik. **Reinfekcija** je kasnejša ponovitev okužbe sečil in je praviloma posledica ponovne okužbe sečil. **Rekurentne** okužbe sečil so okužbe, ki se pojavljajo vsaj trikrat letno ali dvakrat v zadnjih 6 mesecih (2, 3). Posebno pozornost moramo nameniti okužbam sečil pri nosečnicah in vezikouretralnemu refluksu pri otrocih, njihova obravnava presega okvire tega prispevka.

PATOFIZIOLOGIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

Okužbe sečil so med najpogostejšimi okužbami, s katerimi se srečamo v urgentni ambulanti ali ambulanti družinskega zdravnika. Incidenca cistitisa pri mladih, spolno aktivnih ženskah je okoli 0,5 okužbe na bolnika na leto (4), incidenca pielonefritisa pa okoli 3 na 1000 bolnikov na leto (5). Okužba sečil najpogosteje nastane ascendentno. Bakterije najpogosteje izvirajo iz rektalne ali vaginalne flore bolnika, lahko pa izvirajo tudi iz vagine, penisa ali rektuma spolnega partnerja. Uropatogene bakterije kolonizirajo predel okoli distalnega dela sečnice, ascendentno potujejo do mehurja, kjer se namnožijo in povzročajo lokalno vnetje, nato spet ascendentno potujejo po sečevodih do ledvic in povzročajo sistemske znake okužbe. Ker je ženska sečnica kratka ter blizu vlažnih in toplih predelov zunanjskega spolovila in zadnjika, so okužbe sečil pri ženskah pogostejše kot pri moških. Pogostejše so tudi pri bolnikih z anatomske ali funkcionalne nepravilnosti urinarnega trakta, saj te olajšajo ascendentno potovanje bakterij. Pogost vzrok za okužbo sečil je tudi prisotnost urinskega katetra, ki olajša ascendentno potovanje bakterij. Redkeje pride do hematogenega razvoja bakterij, najpogosteje v povezavi s perzistentno hematogeno okužbo (npr. s *S. aureus*) ali obstrukcijo urinarnega trakta. Na patogenezo okužbe sečil vpliva tudi virulentnost bakterij.

Najpogostejši povzročitelji nezapletenih okužb v domačem okolju so enterične bakterije, najpogosteje sta izolirana *E. coli* (70–95 %) in *Staphylococcus saprophyticus* (5–20 %). Med povzročitelji zapletenih okužb so najpogostejši *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* in *Enterococcus spp.* (2, 3, 6). Če iz urina izoliramo *S. aureus*, moramo vedno izključevati hematogeno okužbo sečil. Pri bolnikih s stalnim urinskim kate- trom je pogosta kolonizacija sečil z glivami, najpogosteje s *Candido albicans*.

KLINIČNA SLIKA

Glede na klinične simptome in znake sklepamo na anatomsko mesto okužbe, na podlagi česar se odločamo glede nadaljnje diagnostike in zdravljenja.

Na okužbo spodnjih sečil kažejo ti znaki: urgenca (nujno takojšnje odvajanje urina), fre- kvenca (pogosto odvajanje urina), inkontinenca (nehotno uhajanje urina), dizurija (pekoča bolečina ob uriniranju), polakisurija (pogosto siljenje na vodo in pogosto odvajanje majhnih količin seča) ter občasno tudi suprapubične bolečine ali tiščanje. Hkrati so odsotni znaki za okužbo zgornjih sečil.

Na okužbo zgornjih sečil kažejo povišana telesna temperatura, ostali znaki ali simptomi sis- temske bolezni (mrzlica, oslabelost, hipotenzija, pri starejših zmedenost, motnja zavesti, koma), ledvena bolečina, hkrati so lahko prisotni tudi simptomi in znaki okužbe spodnjih sečil. Pri moških se lahko pojavijo nenadne težave s praznjenjem mehurja in retenca. Slabo lokalizirana bolečina v perineju ali zunanjih spolovilih lahko kaže na prostatitis.

Akutni epididimitis se kaže z bolečinami v testisu, oteklino in rdečino v predelu epididimi- tisa, lahko je prisotna povišana telesna temperatura.

Pri uretritisu (vnetju sečnice) se lahko pojavi gnojni izcedek iz sečnice, bolečina ob koncu mokrenja ali srbečica sečnice. Vedno moramo ob tem pomisliti na spolno prenosljivo okužbo.

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Ob prisotnosti tipičnih simptomov in znakov postavimo sum na okužbo sečil. Najprej opredelimo, ali gre za enostavno ali zapleteno okužbo zgornjih ali spodnjih sečil, saj je od tega odvisno naše nadaljnje ukrepanje. Ob sumu na okužbo spodnjih sečil (enostavni cistitis) pri ženski dodatna diagnostika ni potrebna, v vseh ostalih primerih opravimo pregled urina z urinskim lističem, analizo urina s sedimentom ter urinokulturo (2, 3).

Okužbo sečil lahko potrdimo z dvema laboratorijskima testoma: analizo urina in urinokulturo. Analiza urina je sestavljena iz pregleda urina s testnim lističem in mikroskopskega pregleda urina. Pregled urina z urinskim lističem je enostaven in poceni test ter kot tak preprosto dostopen v vsaki urgentni ambulanti. Najpomembnejša parametra na urinskem lističu za diagnostiko okužbe sečil sta levkocitna esteraza in nitriti. Levkocitna esteraza je encim, ki ga izločajo lizirane bele krvničke, pozitiven test kaže na prisotnost levkociturije. Nitriti so pozitivni, kadar so v urinu prisotne po Gramu negativne bakterije, ki nitrate pretvarjajo v nitrite, pozitiven test kaže na bakteriurijo s po Gramu negativnimi bakterijami. Negativni nitriti ne izključujejo okužbe s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Mikroskopski pregled urina lahko identificira bakteriurijo in levkociturijo. Za dokaz levkociturije je potrebna prisotnost več kot $10 \times 10^6/\text{l}$ levkocitov. Raziskave kažejo, da so meje verjetno postavljene prenizko, saj je blaga levkociturija pogosta najdba pri starejših ženskah brez okužbe sečil, pri katerih je bila asimptomatska bakteriurija povezana z levkociturijo – okoli 300 levkocitov $\times 10^6/\text{l}$ oz. ≈ 60 celic na 400-kratno povečavo, pri simptomatskih okužbah sečil pa je bila prisotna masivna levkociturija s povprečno vrednostjo 900 levkocitov $\times 10^6/\text{l}$ oz. ≈ 180 celic na 400-kratno povečavo (7).

Testni listič in mikroskopski pregled urina ne moreta ločiti med asimptomatsko bakteriurijo in simptomatsko okužbo sečil, pomembna pa je negativna napovedna vrednost, saj je pri odsotnosti levkociturije bakterijska okužba sečil malo verjetna.

Pri zapleteni okužbi sečil ali pri okužbi zgornjih sečil je potreben odvzem urina za urinokulturo. Kot pozitiven rezultat se smatra izolacija bakterije v številu več kot 10^5 CFU/ml.

Pomemben diagnostični test v urgentni ambulanti je tudi test za dokazovanje nosečnosti, če je z anamnezo ne moremo izključiti, saj je v primeru pozitivnega rezultata naše ukrepanje lahko drugačno (zdravimo tudi asimptomatsko okužbo sečil, izberemo za plod varnejši antibiotik).

Ob sumu na okužbo zgornjih sečil moramo opraviti krvne preiskave (hemogram, vnetni parametri, elektroliti, retenti), s katerimi opredelimo resnost bolezni ter izključujemo prisotnost zapletov (kot je npr. akutna ledvična okvara). V primeru hemodinamske nestabilnosti je potreben odvzem hemokultur.

ENOSTAVNA OKUŽBA SPODNJIH SEČIL

Enostavno okužbo spodnjih sečil imenujemo tudi enostavni cistitis, ki ga najpogosteje povzroča *E. coli* (6). Kot že omenjeno, se pojavlja samo pri nenosečih, sicer zdravih ženskah v predmenopavzalnem obdobju. Bolnice navajajo frekvenco in urgenco pri uriniranju ter inkontinenco. Lahko so prisotni tudi dizurija, suprapubična bolečina, mikrohematurija ali makrohematurija. Diferencialnodiagnostično moramo pomisliti na uretritis (vedno povprašamo po izcedku iz sečnice) in vaginalno vnetje (pri katerem pacientke navajajo vaginalni pruritus ali povečan izcedek iz nožnice). V primeru, da ne gre za rekurentno okužbo, je zdravljenje lahko empirično, brez dodatne diagnostike (2). Kot prvo izbiro uporabljamo

nitrofurantion in fosfomicin. Zdravila drugega reda so trimetoprim/sulfametoksazol, cefadroksil in cefuroksim (tabela 1). Betalaktamskih antibiotikov za zdravljenje cistitisa praviloma ne uporabljamo, saj so slabše učinkoviti. Izjema so nosečnice, pri katerih ga uporabljamo zaradi večje varnosti za plod. Nitrofurantoin in fosfomicin sta učinkovita tudi proti *E. coli* ESBL (8, 9). Kontrola urina po koncu terapije v primeru uspešnega zdravljenja ni potrebna. Če pride do relapsa cistitisa, rekurentne ali ponavljajoče se okužbe, opravimo pregled urina in odvzem urina za urinokulturo. Pri ponavljajočih se težavah s spodnjimi sečili ter negativnimi urinokulturami izključujemo spolno prenosljive okužbe z *Neisseria gonorrhoeae*, atipičnimi bakterijami (*Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia trachomatis*) in virusom herpesa simplex. Bolnico po potrebi napotimo na pregled h ginekologu ali v ambulantno za spolno prenosljive okužbe. V primeru rekurentnih cistitisov se lahko odločimo za profilaktično zdravljenje (več v prispevku Ponavljajoče in zapletene okužbe sečil).

Tabela 1. Zdravljenje enostavne okužbe spodnjih sečil (3).

Antibiotik	Odmerek	Trajanje
Nitrofurantoin (MacroBID)	100 mg / 12 h	5 dni
Fosfomicin (Cisof)	3 g	1x
Trimetoprim/sulfametoksazol (Primotren)	800 / 160 mg / 12 h	3 dni
Cefadroksil (Valdiocef)	1 g / 12–24 h	3 dni
Cefuroksim (Zinnat)	250 mg / 12 h	3 dni

ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA

Asimptomatska bakteriurija je pri mladih spolno aktivnih ženskah pogosta, pojavlja se pri kar 1–5 % mladih spolno aktivnih žensk, redka pa je pri moških, mlajših od 50 let (10, 11). Večinoma je prehodna, spontano izzveni in večinoma ne napreduje v simptomatsko okužbo sečil, pomeni pa povečano tveganje za simptomatsko okužbo sečil. Tveganje za simptomatsko okužbo sečil je bilo pri raziskavi sicer zdravih nenosečih žensk 8-krat večje pri bolnicah s predhodno asimptomatsko bakteriurijo v primerjavi v bolnicami s predhodno negativno urinokulturo, saj je simptomatsko okužbo po enem tednu opazovanja razvil 1 % žensk z negativno urinokulturo in 8 % žensk s pozitivno urinokulturo. Ženske, ki so imele poleg pozitivne urinokulture prisotno tudi masivno levkociturijo, so simptomatsko okužbo razvile v 15 % (11).

Asimptomatske bakteriurije ne zdravimo, saj ni dokazov, da bi antibiotično zdravljenje zmanjšalo tveganje za razvoj simptomatske okužbe sečil, komplikacije ali smrt (1), poveča pa se tveganje za stranske učinke. Ker asimptomatske bakteriurije ne zdravimo, je tudi aktivno ne iščemo. Izjema so nosečnice, bolniki s transplantirano ledvico v zgodnjem obdobju po transplantaciji in bolniki pred načrtovanim invazivnim posegom na sečilih, pri katerem lahko pride do prekinitev sluznice (npr. transuretralna operacija prostate, perkutana operacija ledvičnih kamnov, odstranitev splinta). Bolniki pred enostavnimi posegi na sečilih (npr. enostavna cistoskopija brez odvzema biopsijskih vzorcev) ne potrebujejo antibiotičnega zdravljenja asimptomatske bakteriurije, prav tako pri večini bolnikov ni indicirana profilaktična antibiotična terapija (2, 12). Asimptomatska bakteriurija je zelo pogosta ob prisotnosti stalnega urinskega katetra ali nefrostome. V primeru odsotnosti simptomov ali znakov za okužbo sečil je ne zdravimo, saj s tem lahko sprožimo razvoj rezistentnih sevov. Obstajajo dokazi, da je kolonizacija z na antibiotike občutljivimi bakterijami celo zaščitna, saj preprečuje simptomatsko rekurentno okužbo (13).

ENOSTAVNA OKUŽBA ZGORNJIH SEČIL

Enostavno okužbo zgornjih sečil imenujemo tudi enostavni pielonefritis. Dejavniki tveganja za enostavni pielonefritis so spolna aktivnost, uporaba kontracepcijskih sredstev, osebna ali družinska anamneza okužb sečil ter sladkorna bolezen (14). Po definiciji se pojavlja samo pri nenosečih ženskah v predmenopavzalnem obdobju, ki nimajo funkcionalnih ali anatomskih motenj v poteku urogenitalnega trakta. Bolnice navajajo povišano telesno temperaturo, mrzlico, splošno slabo počutje, slabost, bruhanje, ledveno bolečino. Pogosto navajajo tudi simptome okužbe spodnjih sečil, kar kaže na ascendentno napredovanje okužbe. Kar 30 % bolnic navaja simptome inkontinence v 30 dneh pred pojavom pielonefritisa (14). V okviru diagnostike je treba vedno opraviti analizo urina, odvzem urina za urinokulturo in krvne preiskave (hemogram, vnetni parametri, elektroliti, retenti). V primeru težjega poteka s hemodinamsko nestabilnostjo okužbo tudi pri mladih, sicer zdravih ženskah, obravnavamo kot zapleteno okužbo. Dodatna urgentna radiološka diagnostika v primeru enostavnega poteka ni vedno potrebna, UZ trebuha lahko opravimo ambulantno. V primeru počasnega izboljševanja kliničnega stanja ali suma na obstrukcijo sečil opravimo UZ sečil in po potrebi CT abdomna. Upad temperature in izboljšanje simptomov pričakujemo 48–72 ur po začetku zdravljenja. Za zdravljenje je treba izbrati antibiotike, ki prehajajo v ledvično tkivo in hkrati dosegajo primerno koncentracijo v urinu. Antibiotiki izbire so cefuroksim, cefiksim, ciprofloksacin, levofloksacin ali gentamicin (tabela 2) (3).

Tabela 2. Zdravljenje enostavne okužbe zgornjih sečil (3).

Antibiotik	Odmerek	Trajanje
Cefuroksim (Zinnat)	750–1500 mg / 8 h iv. ali 500 mg / 12 h po.	7–10 dni
Cefiksim (Pancef)	400 mg / 24 h	7–10 dni
Ciprofloksacin (Ciprinol, Ciprobay)	500 mg / 12 h	5–7 dni
Levofloksacin (Tavanic)	750 mg / 24 h	5 dni
Gentamicin	5 mg / kg / 24 h iv.	5–7 dni

Fosfomicin in nitrofurantion ne prehajata v ledvično tkivo, zato nista ustrezna antibiotika za zdravljenje okužb zgornjih sečil. Najpogostejši izolat je *E. coli*, ki se pojavlja v 70–95 % (6, 14). Bolnice z enostavnim pielonefritsom v veliki večini (do 93 % (14)) ne potrebujejo hospitalizacije. Če ne pride do izboljšanja po 72 urah, je potrebna kontrola pri zdravniku in dodatna diagnostika, saj gre za predhodno neprepoznano zapleteno okužbo, ki je največkrat posledica predhodno neznanih anatomskih (ledvični kamni, tumor, striktura) ali fizioloških (vezikouretralni refluks) nenormalnosti sečil. Diferencialnodiagnostično moramo pomisliti na napad ledvičnih kamnov.

ZAPLETENA OKUŽBA SPODNJIH SEČIL

Gre za cistitis, pri katerem obstaja povečano tveganje za neuspešnost antibiotičnega zdravljenja in zaplete, zato izbiramo enake antibiotike kot pri okužbah zgornjih sečil. Izjema je enkratni cistitis pri sicer zdravem mladem moškem, brez znanih nenormalnosti v poteku sečil in predhodnih posegov na sečilih, ki bi lahko povzročili kolonizacijo sečil; takrat uporabljamo enak režim zdravljenja kot pri enostavnem cistitisu. Pri enkratnem cistitisu pri moškem ni potrebna dodatna urološka ali radiološka diagnostika (15); če pa se okužba ponovi, bolnika napotimo

na UZ sečil in po potrebi na pregled k urologu. Diferencialnodiagnostično izključujemo uretritisa, ki ga pri spolno aktivnih moških lahko povzročajo *Neisseria gonorrhoeae*, atipične bakterije (*Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia trachomatis*) in virus herpesa simplex. Zapletene okužbe spodnjih sečil pri moških najpogosteje nastanejo pri zapori toka urina zaradi benigne hiperplazije prostate ali karcinoma prostate, pri ženski pa zaradi prolapsa maternice z zastankom urina. Na pojavnost zapletenih okužb sečil vpliva tudi prisotnost sladkorne bolezni – v primeru prisotnosti nevrogenega mehurja ali drugih funkcionalnih nepravilnosti v poteku urogenitalnega trakta okužbo spodnjih sečil pri diabetiku obravnavamo kot zapleteno okužbo.

ZAPLETENE OKUŽBE ZGORNJIH SEČIL

Med zapletene okužbe zgornjih sečil spada pielonefritis brez zapletov ali z zapleti, kot so nefritični ali perinefritični absces, obstrukcija v področju urinarnega trakta, akutna ledvična okvara, urosepsa. Diferencialnodiagnostično moramo pri moškem pomisliti na prostatitis in epididimitis, ki sta urogenitalni okužbi, klinična slika in etiopatogeneza pa se dostikrat ne razlikujeta od okužbe sečil. Zapletene okužbe zgornjih sečil se pogosto pojavljajo pri uroloških bolnikih, še posebno po invazivnih posegih na sečilih, pri imunokompromitiranih bolnikih, pri anatomskih ali fizioloških nepravilnostih (npr. pri vezikouretralnem refluksu, policistični bolezni ledvic). Ker se pri teh bolnikih okužbe sečil pogosto ponavljajo, je ob večkratnem antibiotičnem zdravljenju pogost razvoj rezistentnih bakterij, kar dodatno otežuje zdravljenje. Če bolnik potrebuje hospitalizacijo, empirično uvedemo aminoglikozid ali cefalosporin tretje generacije. Če bolnik ne potrebuje hospitalizacije, pogosto kot prvi odmerek antibiotika prejme intravenski dolgodelujoči cefalosporin ali aminoglikozid, nato lahko nadaljuje s peroralnim antibiotikom (tabela 3). Pričakujemo lahko višjo odpornost proti fluorokolononom, zato se jim v okviru empiričnega zdravljenja praviloma izogibamo, lahko pa jih uporabljamo kot usmerjeno terapijo po prejemu antibiograma. Če obstaja tveganje za okužbo z multirezistentnimi bakterijami (če je bila v zadnjih treh mesecih iz urinokulture izolirana multirezistentna bakterija, če je bolnik oskrbovanec DSO ali če je bil v zadnjih treh mesecih hospitaliziran, če je v zadnjih treh mesecih prejemal širokospektralne antibiotike, kot so flo-urokinoloni ali cefalosporini tretje ali višje generacije), bolnika zdravimo z meropenemom.

Tabela 3. Zdravljenje zapletenih okužb (zgornjih in spodnjih) sečil (3).

Antibiotik	Odmerek	Trajanje
Gentamicin	5 mg/kg / 24 h iv.	5–7 dni
Amikacin	15 mg /kg / 24 h iv.	5– dni
Cefuroksim	1,5 g / 8 h iv.	7–0 dni
Ceftriakson	2 g / 24 h iv.	7–10 dni
Cefotaksim	2 g / 6–8 h iv.	7–10 dni
Ceftazidim	2 g / 8 h iv.	7–10 dni
Cefepim	1–2 g / 12 h iv.	7–10 dni
Piperacilin/tazobaktam	4,5 g / 8 h iv.	7–10 dni
Imipenem	500 mg / 6 h iv.	7–10 dni
Meropenem	1 g / 8 h iv.	7–10 dni
Ciprofloksacin	400 mg / 12 h iv. ali 500 mg / 12 h po.	7 dni
Levofloksacin	500 mg / 24 h iv. ali 750 mg / 24 h iv. ali po.	5 dni

Ob zapletenih okužbah zgornjih sečil je poleg pregleda urina in krvi treba vedno opraviti radiološko diagnostiko, s katero izključimo prisotnost obstrukcije ali abscesa. Prva preiskava, ki jo izvedemo v tem primeru, je UZ sečil, po potrebi opravimo tudi CT abdomna s kontrastnim sredstvom. Zapleti zapletenih okužb so urosepsa, akutna ledvična odpoved, renalni ali perinefritični absces, obstrukcija z ledvičnimi kamni, emfizematozni pielonefritis in okužba ciste pri policistični bolezni ledvic.

AKUTNI IN KRONIČNI PROSTATITIS

Prostatitis je vnetje prostatične žleze. V bistvu ne gre za okužbo sečil, temveč za okužbo urogenitalnega trakta, lahko povzroča klinično sliko, ki je podobna tako okužbi spodnjih kot okužbi zgornjih sečil. Prostatitis praviloma povzročijo bakterije, ki v prostatično žlezo migrirajo iz uretre, najpogosteje gre za po Gramu negativne bakterije. Akutni prostatitis včasih težko ločimo od okužbe zgornjih sečil, saj bolniki ravno tako navajajo vročino, mrzlico, dizurijo, polakisurijo, urgenco, frekvenco, inkontinenco, pelvično bolečino. Zaradi otekle prostate pogosto pride do motenj v odtoku urina, ki se lahko kažejo z zožanim curkom urina, zakasnenim iztokom urina ali retenco urina. Na prostatitis moramo vedno pomisliti, če je prisotna perienalna bolečina, bolečina ob ejakuliranju ali kri v ejakulatu. Na kronični prostatitis pomislimo, če se pri moškem pogosto pojavljajo rekurentne ali relapsne okužbe z enakim patogenom, izoliranim iz urinokulture. Ob sumu na prostatitis ravnamo enako kot pri zapleteni okužbi zgodnjih sečil – opravimo pregled urina, urinokulturo ter pregled krvi, ki mu dodamo določitev PSA. Po odvzemu krvi dodatno opravimo digitalni rektalni pregled, pri katerem najdemo otečeno in bolečo prostato. Pri pregledu prostate smo previdni, da pregled opravimo nežno, saj lahko sicer sprožimo bakteriemijo. Zdravila izbora so enaka kot pri zapleteni okužbi zgornjih sečil, le da trajanje antibiotičnega zdravljenja podaljšamo na 4–6 tednov.

OKUŽBE, POVEZANE Z URINSKIM KATETROM

Pri bolniku, ki ima stalni urinski kateter, ob odsotnosti simptomov in znakov okužbe sečil ne pregledujemo urina, saj je pogosto prisotna asimptomatska bakteriurija z levkociturijo. Za postavitve diagnoze z urinskim katetrom povezane okužbe sečil morajo biti izpolnjeni trije kriteriji: prisotnost urinskega katetra vsaj 2 dni; pozitivna urinokultura, v kateri sta izolirani največ dve bakteriji, ob tem je ena bakterija izolirana v številu več kot 10^5 CLF/ml; prisotni morajo biti simptomi okužbe zgornjih ali spodnjih sečil. Levkociturija ali spremenjena barva, vonj ali motnost urina niso zadostni znaki za postavitve diagnoze okužbe sečil, povezane z urinskim katetrom (2). Diagnostični problem predstavlja starejši bolnik z nespecifičnimi znaki okužbe (zmedenost, vročina, delirij) in prisotnim stalnim urinskim katetrom, saj na podlagi pregleda urina ne moremo ločiti med asimptomatsko bakteriurijo, ki je ob trajnem urinskem katetru zelo pogosta, in simptomatsko okužbo. V primeru odsotnosti simptomov ali znakov okužbe dihal (težko dihanje, kašelj, nižja saturacija, povečana produkcija sputuma, plevritična bolečina), prebavil (slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu ali driska) ali kože, okužbo zdravimo kot zapleteno okužbo zgornjih sečil. Odvzeti moramo urinokulturo, pred tem pa zamenjati urinski kateter, saj sicer poraste število bakterij, ki so prisotne v biofilmu na katetru, ne pa nujno tudi število bakterij, ki so prisotne v urinu. Zdravljenje v primeru dobrega odziva traja 7 dni. Če je odziv slab, terapijo podaljšamo na 10–14 dni. Profilaktična antibiotična terapija pri stalnem urinskem katetru ni indicirana, prav tako ni indicirana topična terapija z antibiotičnimi mazili (2). V primeru potrebe po stalnem urinskem katetru je svetovana uporaba urinskih katetrov s hidrogelom (Biocath) (2).

INDIKACIJE ZA SPREJEM

Za sprejem se odločimo pri bolnikih, pri katerih lahko pričakujemo večje tveganje za zaplet ali neuspešnost zdravljenja, in sicer pri naslednjih indikacijah:

- okužba zgornjih sečil z hudimi simptomi (visoka telesna temperatura, huda ledvena bolečina, večkratno bruhanje, motnja zavesti),
- nezmožnost peroralnega zaužitja antibiotika ali tekočine,
- bolniki, pri katerih pričakujemo slabo complianco (zaradi psiholoških, socialnih ali ekonomskih razlogov),
- bolniki z urosepso,
- bolniki, pri katerih pričakujemo rezistentnega povzročitelja, ki potrebuje intraven-sko zdravljenje,
- bolniki, pri katerih bodo potrebni invazivni posegi (vstavitve nefrostome, drenaža abscesa),
- nosečnica z akutno okužbo zgornjih sečil.

ZAKLJUČEK

Pri okužbi sečil v urgentni ambulanti moramo na podlagi klinične slike in laboratorijskih izvidov ločiti med okužbo zgornjih in spodnjih sečil. Ob sumu na okužbo zgornjih sečil poleg pregleda urina vedno odvzamemo tudi urinokulturo ter opravimo preiskave krvi, s katerimi opredelimo resnost bolezni in izključujemo prisotnost zapletov. Zaradi okužbe zgornjih sečil je vedno potreben sprejem v bolnišnico pri težjem poteku bolezni, nezmožnosti peroralnega uživanja antibiotikov, v primeru zapletene okužbe pri obstrukciji ali kamnih, pri akutnem pielonefritisu pri nosečnici ali če ni učinka antibiotične terapije po 48–72 urah zdravljenja.

Poudarjamo tudi dejstvo, da je zdravljenje asimptomatske bakteriurije ne samo neučinko-vito, ampak lahko tudi škodljivo, zato moramo pri postavitvi diagnoze okužbe sečil upošte-vati klinično sliko. Pregled urina je pri sumu na okužbo sečil z izjemo enostavnega cistitisa nujen, a žal v urgentni ambulanti velikokrat spregledan diagnostični postopek. Ima pred-vsem negativno napovedno vrednost, saj je pri odsotnosti pomembne levkociturije (piurije) okužba sečil malo verjetna.

LITERATURA

1. Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler Mt, Leibovici L: Antibiotic for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Dosegljivo 4. 9. 2024 na URL: <https://cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009534.pub2/full>.
2. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU guidelines on urological infections. 2024. Dostopno 4. 9. 2024 na URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf>.
3. Nadrah K, Matvoz M. Obravnava bolnika z okužbo sečil. *Novosti v infektologiji in obravnava bolnikov z okužbami v urgentnih ambulantah. Infektološki simpozij*. Ljubljana, 2019. p. 65-72.
4. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468-74.
5. Scholes D, Hooton MT, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors with acute pyelonephritis in healthy women. *Amm Intern Med* 2005;142:20-7.
6. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997;53:583-92.
7. Bilsen MP, Aantjes MJ, van Andel E, Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Layten EMS, et al. Current pyuria cut-offs promote inappropriate urinary tract infection diagnosis in older women. *CID* 2023;76:2070-6.
8. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* Infection in the United States. *CID* 2013;56:641-8.
9. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-1902.
10. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Asymptomatic bacteriuria and pyuria in premenopausal women. *Clin Infect Dis* 2021;72:1332-8.
11. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in young sexually active women. *N Engl J Med* 2000;343:992-7.
12. Al Lawati H, Blair BM, Larnad J. Urinary tract infections: core Curriculum 2024. *AJKD*, 2024. Dosegljivo 4. 9. 2024 na URL: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(23\)00837-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(23)00837-5/fulltext).
13. Cai T, Mazzoli J, Mandaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not or to treat? *Clin Infect Dis* 2012;55:771-7.
14. Scholes D, Hooton MT, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors with acute pyelonephritis in healthy women. *Amm Intern Med* 2005;142:20-7.
15. Abarbanel J, Engelstein D, Lask D, Livne PN. Urinary tract infection in men younger than 45 years of age: is there a need for urologic intervention? *Urology* 2003;62:27.

PONAVLJAJOČE IN ZAPLETENE OKUŽBE SEČIL

RECURRENT AND COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

ANA DOVČ

IZVLEČEK

Ponavljajoče okužbe sečil v ožjem pomenu opredelimo kot ponavljajoče epizode akutnega cistitisa pri sicer zdravih ženskah, ki niso noseče. Pravilna obravnava vključuje odvzem urinokulture, dodatno slikovno diagnostiko pa le v izbranih primerih. Preprečevanje temelji na svetovanju o dobrobitih in omejitvah antibiotičnega zdravljenja in lokalnih estrogenskih preparatih pri ženskah v menopavzi ali perimenopavzi. Drugi načini preprečevanja, vključno s spremembo vedenja, uživanjem izvlečka brusnice ali drugih prehranskih dodatkov, se niso izkazali za zanesljive. Dolgotrajna antibiotična profilaksa je le redko indicirana. Zapletene okužbe sečil so posledica motnje v odtoku seča, zmanjšanega imunskega odziva in/ali tujkov v sečilih (vključni s sečnimi kamni). Pogosto terjajo dodatno slikovno diagnostiko in podaljšano antibiotično zdravljenje.

Ključne besede: okužbe sečil, pielonefritis, prostatitis, policistična bolezen ledvic.

ABSTRACT

Recurrent urinary tract infections refer to recurrent episodes of acute cystitis in an otherwise healthy non-pregnant woman. Appropriate management includes taking a urine culture, whereas imaging is needed only in selected cases. Prevention is based on counselling about the benefits and limitations of antibiotic treatment and intravaginal oestrogen for women in menopause or with perimenopausal symptoms. Other methods, including behavioural change, ingestion of cranberry extract or other dietary supplements have not been shown to be reliably effective. Long-term antibiotic prophylaxis is only rarely indicated. Complicated urinary tract infections are caused by urinary outflow obstruction, immunosuppression and/or presence of foreign bodies in the urinary tract (including urinary stones). Management frequently requires additional imaging and prolonged antibiotic treatment.

Keywords: urinary tract infections, pyelonephritis, prostatitis, polycystic kidney disease.

UVOD

V prispevku želimo predstaviti pristop k ponavljajočim okužbam sečil, ki jih običajno srečujemo v ambulantah, in zapletenim okužbam sečil, ki jih najpogosteje zdravimo v bolnišničnem okolju. Prispevek se dopolnjuje s poglavjem Obravnava bolnika z okužbo sečil v urgentni ambulanti. V prispevku pa niso predstavljene okužbe sečil pri otrocih, nosečnicah in prejemnikih presajene ledvice – zainteresirani bralec lahko dodatne informacije glede obravnave teh stanj najde v priporočeni literaturi (1–3).

PONAVLJAJOČE OKUŽBE SEČIL

Epidemiološke študije ocenjujejo, da bo kar 60 % žensk prebolelo vsaj eno epizodo akutnega cistitisa v svojem življenju, 20–40 % teh žensk bo imelo več epizod. Med ženskami z več epizodami akutnega cistitisa jih bo 25–50 % izpolnjevalo kriterije za ponavljajoče okužbe sečil (*angl. recurrent urinary tract infection, rUTI*) v ožjem pomenu, ki pa so (1):

- dve ali več epizod akutnega cistitisa znotraj šestih mesecev oz. tri ali več epizod v enem letu,
- z urinokulturo potrjena simptomatska okužba sečil,
- pri ženskah, ki niso noseče in nimajo drugih dejavnikov tveganja za zapletene okužbe sečil (glej tudi podpoglavje Zapletene okužbe sečil).

Če med posameznimi epizodami okužbe sečil mine manj kot dva tedna po zaključku anti-biotičnega zdravljenja do ponovitve simptomov, to opredelimo kot relaps. Ta običajno odseva neustrezno antibiotično zdravljenje ali prisotnost anatomskega vzroka za zgodnjo ponovitev okužbe sečil.

Doslednost pri pravilni diagnozi rUTI nam pomaga opredeliti tiste posameznice, pri katerih bo proaktivna obravnava doprinesla k zmanjšanju števila ponovitev in izboljšanju kakovosti življenja. Ustrezen pristop k preprečevanju rUTI pa je pomemben tudi z vidika smotrne rabe antibiotikov: ne samo za zmanjševanje tveganja za neželene učinke antibiotičnega zdravljenja, ampak tudi tveganja za razvoj večkratno odpornih organizmov. Ključna pri obravnavi rUTI je natančna anamneza. Želimo izvedeti predvsem, kateri simptomi so v ospredju: občutek pekočega ali neprijetnega odvajanja vode (dizurija) je visoko specifičen za okužbo sečil, medtem ko imajo drugi simptomi – pogosto odvajanje seča (frekvenca), siljenje na vodo (urgenca), uhajanje, spremenjena barva ali vonj seča – sorazmerno široko diferencialno diagnozo. Aktivno iščemo sočasne simptome okužbe zgornjih sečil ali morebitne boleznijo spolovil (npr. spolno prenosljive okužbe), ker ti pomembno spremenijo izbiro zdravljenja (4). Zanima nas morebitni sprožilni dejavnik, kot so spolni odnosi; povprašamo tudi o rabi spermicidov. Pomemben je podatek o menstrualnem ciklu, menopavzi oz. perimenopavzalnih simptomih.

Objektivno poskušamo opredeliti število epizod okužbe sečil, kako so bile zdravljene (z antibiotičnim zdravljenjem – katerim in kako dolgo?) in pridobiti izvide do sedaj odvzetih urinokultur. Anamneza nam lahko razkrije tudi prisotnost dejavnikov tveganja za zapleteno okužbo sečil: nosečnost, imunska pomanjkljivost (prirojena ali pridobljena), prirojene strukturne nepravilnosti sečil, samokateterizacija mehurja ali odvisnost od stalnega urinskega katetra, nevrološke bolezni in druga stanja, ki so lahko povezana s simptomi spodnjih sečil (vključno z avtonomno nevropatijo, sladkorno boleznijo, obsevanjem ali operacijami v področju medenice, poškodbo hrbtenjače).

Obravnavo praviloma dopolnimo z napotitvijo na ginekološki pregled. Pri ženskah v menopavzi ali perimenopavzi si želimo odgovoriti predvsem na vprašanje, ali gre za genitourinarni sindrom v menopavzi, insuficenco medeničnega dna ali hipertonično medeničnih mišic. Vsa ta stanja lahko povzročajo simptome, podobne okužbi sečil, hkrati pa tudi povečajo tveganje za okužbo sečil. Kadar so simptomi s področja sečil pereči (predvsem frekvenca in urgenca), vendar dizurija ni v ospredju, pomislimo tudi na sindrom prekomerno aktivnega sečnega mehurja, intersticijski cistitis, sečne kamne v mehurju in karcinom sečnega mehurja. Bistven je tudi podatek o takojšni ponovitvi simptomov kljub ustrezni izbiri antibiotičnega zdravljenja glede na izvid urinokulture (relaps). Takšne bolnice praviloma napotimo na urološki pregled in morebitno cistoskopijo za izključitev strukturne nepravilnosti sečnega mehurja. Kadar bolnica toži o spremembi pogostosti odvajanja vode in spremenjeni barvi seča brez sočasne dizurije, pomislimo na morebitno ledvično bolezen. Povprašamo tudi o morebitnih spremembah v odvajanju blata – novonastala zaprtost, občutek nepopolno izpraznjenega črevesa, prolaps rektuma ali bolečine pri odvajanju blata sodijo v sočasno obravnavo v proktološki ambulanti.

Pri prvi epizodi akutnega cistitisa, ki poteka s tipičnimi simptomi, odvzem vzorca urina za dodatne preiskave običajno ni potreben, ker le malo doprinese k zanesljivosti diagnoze. Pri drugi in vseh naslednjih epizodah akutnega cistitisa sečil pa smernice priporočajo potrditev ne samo z osnovno analizo urina, ampak tudi z odvzemom urinokulture (1, 5). Odsotnost bakteriurije v sedimentu seča v vzorcu, ki je bil odvzet v času simptomov, z veliko verjetnostjo izključuje, da so simptomi posledica okužbe sečil. Dokaz povzročitelja okužbe pomaga pri izbiri ustreznega antibiotičnega zdravljenja in nam pri bolnicah, ki pogosto potrebujejo antibiotično zdravljenje, pomaga zasledovati morebitni razvoj antibiotične odpornosti povzročitelja okužbe, dolgoročno pa zmanjšuje tveganje za hospitalizacije in potrebo po parenteralnem antibiotičnem zdravljenju (6). Ponovna urinokultura po zaključenem zdravljenju ni potrebna, razen kadar simptomi vztrajajo ali pa so atipični; tako za izključitev možnosti okužbe z večkratno odpornimi bakterijami kot za opredelitev drugega bolezenskega procesa s slučajno sočasno bakteriurijo (1).

Praviloma bakteriurijo označimo za pomembno, če v urinokulturi porašča več kot 100.000 enot, ki tvorijo kolonije (*angl. colony forming units*, CFU) na mililiter urina srednjega curka, ki je bil odvzet s primerno tehniko, ali več kot 100 CFU/ml iz vzorca, odvzetega s kateterizacijo sečnega mehurja. Meja, pri kateri bakteriurijo smatramo kot »pomembno«, je postavljena arbitrarno in odseva koncept, da je večje bakterijsko breme povezano z večjo verjetnostjo, da so bolnične težave dejansko posledica okužbe sečil (7). V pomoč pri interpretaciji izvida urinokulture nam je pregled sedimenta seča – ploščate epitelijske celice v vzorcu govorijo za verjetno kontaminacijo vzorca seča, običajno z izločki s spolovila. Prav tako za kontaminacijo urina govori izvid urinokulture, iz katere porašča več bakterijskih vrst, ali izolirana bakterija, ki je del normalne vaginalne flore (npr. *Lactobacillus*).

Manjšina bolnic bo imela v času tipičnih simptomov okužbe sečil bakteriurijo ≤ 100.000 CFU/ml, kar praviloma mikrobiološki laboratorij poroča kot negativen izvid. Nižja meja za opredelitev urinokulture kot pozitivne je postavljena, kadar je iz napotnih podatkov jasno, da gre za sum na okužbo sečil in/ali gre za vzorec, odvzet s kateterizacijo sečnega mehurja. Meja, pri kakšnem bakterijskem bremenu lahko izključimo okužbo sečil, ni jasna. V študiji Hooton in sod. so v prospektivni opazovalni študiji pri več kot 200 ženskah s simptomi akutnega cistitisa primerjali bakteriurijo iz srednjega vzorca seča in vzorca, odvzetega s kateterizacijo sečnega mehurja. V tej študiji je imel kriterij za pozitivno urinokulturo 100.000

CFU/ml iz srednjega vzorca urina le 60-% občutljivost za diagnozo okužbe sečil (pri teh preiskovankah je torej kar v 40 % primerov šele odvzem vzorca s kateterizacijo sečnega mehurja potrdil pomembno bakteriurijo) (8).

Slikovne preiskave nam pri veliki večini sicer zdravih žensk ne razjasnijo vzroka za ponavljajoče cistitise. Opravimo jih predvsem pri ponavljajočih pielonefritisih, relapsu akutnega cistitisa (še zlasti, kadar z urinokulturo večkrat izoliramo isto bakterijo) in pri občutku nepopolno izpraznjenega mehurja. Tudi kadar se okužba sečil kaže z makroskopsko hematurijo, dodatna diagnostika praviloma ni potrebna, kadar gre za ženske, ki nimajo dejavnikov tveganja za malignom votlega sistema (starost ≤ 40 let, brez anamneze kajenja ali okolijske izpostavljenosti) (1, 5). Ob podatku o občutku nepopolno izpraznjenega mehurja je smiselna ocena zastanka po mikciji – kadar je ta ≥ 100 ml, je to dejavnik tveganja za rUTI, ki terja dodatno urološko obravnavo. Vedno je slikovna diagnostika indicirana tudi pri anamnezi, tipični za sečne kamne.

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE PONAVLJAJOČIH OKUŽB SEČIL

Dobrobit antibiotičnega zdravljenja akutnega cistitisa je omejena na kratkotrajno skrajšanje trajanja simptomov okužbe (v povprečju za 1 dan). Pogostost pielonefritisa in okužbe sečil s septičnim potekom (urosepsa) je sorazmerno majhna in ni bistveno večja pri posameznicah, ki imajo rUTI. Epidemiološka študija s Švedske je pokazala, da je tveganje za pielonefritis ob prebolevanju okužbe spodnjih sečil manj kot 1 %, ob antibiotičnem zdravljenju pa se to tveganje zmanjša v povprečju za eno tretjino (9). Če pri prvi epizodi akutnega cistitisa v vsakodnevni praksi kar hitro posežemo po antibiotičnem zdravljenju, pa ta strategija posameznice z rUTI lahko izpostavi večjemu tveganju za razvoj neželenih učinkov antibiotičnega zdravljenja, pri čemer korist antibiotičnega zdravljenja morda ne odtehta potencialnih tveganj. Za motivirane in educirane posameznice z rUTI je alternativni pristop čakanje na izvid urinokulture, začetek zdravljenja s protibolečinskimi zdravili in uvedba usmerjenega antibiotičnega zdravljenja, če simptomi vztrajajo (1).

Obstaja sicer kar nekaj pogosto slišanih nasvetov za zmanjševanje tveganja za okužbo sečil, vključno z izpraznjenjem mehurja po spolnem odnosu, brisanjem oz. umivanjem spolovila od sečnice proti zadnjiku, izogibanjem hladu, vročim kopelīm, uporabi agresivnih/parfimiranih mil in izpiranju nožnice ter pogostejše praznjenje sečnega mehurja. Noben od teh ukrepov se v študijah ni izkazal za učinkovitega za zmanjševanje pogostosti rUTI, vendar tega podatka ne moremo smatrati za zanesljivega, ker bolnice pogosto že same spremenijo svoje navade z namenom izogibanja ponovni okužbi sečil (5). Prav tako ni mogoče reči, da ti ukrepi niso učinkoviti v kombinaciji. Edini ukrep, ki dokazano zmanjša tveganje za rUTI, je uživanje večjih količin vode, vendar samo pri tistih preiskovankah, ki so pred intervencijo zaužile manj kot 1,5 litra tekočine dnevno (10). Uživanje večjih količin tekočine je sicer sorazmerno nenevarno priporočilo, vendar ni mogoče določiti, kakšna vrsta in količina dnevnega vnosa tekočine je optimalna. Povečanje vnosa tekočin je lahko tudi neprimerno predvsem za bolnice s kronično hiponatremijo ali srčnim popuščanjem. Pri ženskah, ki za namene kontracepcije uporabljajo spermicid, svetujemo menjavo kontracepcijskega sredstva.

Za vse ženske z rUTI v menopavzi ali perimenopavzi priporočamo uporabo lokalnih estrogen-skih preparatov (1, 5, 11). Tudi ob anamnezi preteklega ali sedanjega raka dojke je uporaba lokalnih estrogenskih preparatov varna, vendar je v teh primerih pred uvedbo zdravljenja

priporočen posvet z lečečim onkologom. Dodatek lokalnega estrogenskega zdravljenja je učinkovit za zmanjšanje rUTI tudi pri ženskah, ki že prejemajo sistemsko hormonsko zdravljenje – le-to nima dokazanega učinka na zmanjšanje pogostosti rUTI in ga v ta namen ne uvajamo. Na voljo so tudi preparati za lokalno vlaženje nožnice in probiotiki za vaginalno uporabo. Čeprav imajo učinek pri zmanjšanju simptomov zaradi drugih bolezenskih stanj, pa študije niso pokazale učinka pri zmanjšanju tveganja za rUTI (1).

Na voljo je kar nekaj učinkovin, ki jih tržijo kot prehranske dodatke za preprečevanje okužb sečil. V metaanalizah randomiziranih kliničnih študij se žal ni izkazalo, da so pri tem zanesljive, in jih zato smernice ne priporočajo (1, 5). Največ dokazov ima pri tem izvleček brusnic, ki vsebuje proantocianidine, katerih domnevni mehanizem delovanja je, da preprečujejo lepljenje bakterij na epitelij sečnega mehurja. V sistematičnem pregledu 50 študij se je izvleček brusnic izkazal za zmerno učinkovitega pri zmanjševanju tveganja za rUTI (zmanjšanje tveganja za 26 %), vendar so bile študije nizke kakovosti, torej je tudi njihov zaključek manj zanesljiv (12). V študijah je imelo uživanje izvlečka brusnic zanemarljive neželene učinke. Ženske, ki želijo poskusiti s to metodo preprečevanja rUTI, moramo opozoriti, da prehranski dodatki niso izpostavljeni enakemu nadzoru kakovosti kot zdravila, zato se lahko vsebnost zdravilne učinkovine precej razlikuje od navedene na embalaži. Prav tako je bistveno poudariti, da uživanje brusničnega soka verjetno nima dovolj proantocianidinov, da bi pričakovali kakršen koli preventivni učinek, vsebuje pa precej sladkorja.

Metenamin deluje kot urinski antiseptik. Majhno število študij nizke kakovosti je pokazalo, da ima verjeten učinek pri zmanjšanju tveganja za rUTI, vendar kakovost teh študij ni zadostna, da bi ga lahko priporočili v sklopu preprečevanja rUTI (13). Metenamin lahko povzroča blage neželene učinke s področja prebavil in trenutno v prosti prodaji v Sloveniji ni na voljo. Za preprečevanje rUTI obstaja le malo dokazov glede učinkovitosti D-manoze in rastlinskih preparatov, ki so specifično namenjeni preprečevanju okužb sečil. Te učinkovine so imele v študijah sicer zelo majhno tveganje za resne stranske učinke (5).

Kadar svetujemo ženskam glede uživanja prehranskih dodatkov za preprečevanje rUTI, torej lahko sklenemo, da je izvleček brusnice verjetno pri tem učinkovit, vendar trenutno ni podatka, kateri preparat na tržišču dejansko vsebuje dovolj aktivne učinkovine, da ga lahko priporočimo v ta namen. Izkušnje kažejo, da se velikokrat ženske tudi same poslužijo individualnega preizkušanja učinkovitosti raznovrstnih prehranskih dodatkov z različno stopnjo uspeha. Čeprav so v študijah poročali o majhnem tveganju za razvoj neželenih učinkov, pa so bile te študije kratkotrajne, s sorazmerno majhnim številom preiskovank in uporabo preparatov, ki niso nujno primerljivi s temi, ki so sicer dostopni v prodaji. Zato pri uporabi teh preparatov svetujemo zdravo mero previdnosti. Prav tako teh prehranskih dodatkov ni mogoče priporočiti za namen zdravljenja simptomatske okužbe sečil.

Pri zanesljivih bolnicah lahko poskusimo s pristopom »antibiotika po potrebi«: če je znan dejavnik, ki mu običajno sledi okužba sečil, npr. spolni odnos, lahko zaužije en odmerek antibiotika v času tik pred spolnim odnosom ali po njem. Prav tako lahko zanesljive bolnice poučimo, da ob ponovitvi tipičnih simptomov okužbe sečil že same začnejo antibiotično zdravljenje, ki smo ga v ta namen vnaprej predpisali glede na rezultate prejšnjih urinokultur – kar bolnicam prihrani predvsem dodatne obiske urgentne ambulante, ne zmanjša pa pogostosti antibiotičnega zdravljenja. Le redko se poslužimo antibiotične profilakse. Čeprav ta običajno učinkovito zmanjša pogostost epizod okužb sečil za čas trajanja profilakse (običajno 6 do 12 mesecev), pa se epizode praviloma ponovno začnejo ponavljati po ukinitvi

profilakse. Antibiotična profilaksa pogosto vodi v razvoj odpornosti na uporabljeni antibiotik. Izbira antibiotika temelji na podatkih o občutljivosti do sedaj izoliranih povzročiteljev okužbe, v Sloveniji tako lahko priporočimo nitrofurantoin 100 mg dnevno pred spanjem, trimetoprim/sulfametoksazol 80/400 mg dnevno ali vsak drugi dan ali fosfomicin 3 g na 10 dni. Fosfomicin zaradi širšega spektra delovanja običajno »rezerviramo« za profilakso pri ženskah s kolonizacijo z betalaktamazo razširjenega spektra (*angl. extended-spectrum beta-lactamase*, ESBL) (1, 5).

ZAPLETENE OKUŽBE SEČIL

Okužbe sečil opredelimo kot zapletene, kadar je v sečilih iz katerega koli vzroka moten odtok seča, pri zmanjšanem imunskem odzivu na okužbo ali ob prisotnosti žarišča v sečilih, ki deluje kot rezervoar bakterij, ko tudi usmerjeno antibiotično zdravljenje ni uspešno pri eradicaciji bakterije. Ti dejavniki vključujejo (1):

- obstrukcija, ledvični kamni ali tujek v sečilih (vključno z vstavljenim urinskim katetrom),
- nepopolno izpraznjen sečni mehur,
- vezikoureteralni refluks in druge anatomske nenormalnosti sečil,
- anamneza nedavnega posega na sečilih in stanja po uroloških operacijah,
- nosečnost in
- imunska pomankljivost, vključno s sladkorno boleznijo (predvsem kadar je ta slabo urejena).

Opredelitev okužbe kot zapletene ni le stvar formalnosti, temveč vpliva na izbiro antibiotičnega zdravljenja (podaljšano antibiotično zdravljenje vsaj 10–14 dni; izbira širokospektralnega antibiotika zaradi večje pogostosti okužbe z večkratno odpornimi bakterijami). Prav tako obravnava zapletenih okužb sečil praviloma zahteva dodatno slikovno diagnostiko (14).

Kadar je le mogoče, poskušamo odpraviti vzrok za zapleteno okužbo sečil (npr. obstrukcija zaradi hiperplazije prostate ali malignoma). Preventivni ukrepi, ki smo jih našli v pod poglavju Ponavljajoče okužbe sečil, so pri ponavljajočih zapletenih okužbah sečil le redko učinkoviti. Če je odtok urina odvisen od kateterizacije sečnega mehurja, je intermitentna (samo)kateterizacija povezana z manjšim tveganjem za okužbo sečil kot vstavljen trajni urinski kateter (15). V tej populaciji so povzročitelji okužbe sečil bolj raznoliki kot pri enostavnih okužbah sečil, prav tako je pogostejša večkratna antibiotična odpornost. Podaljšano antibiotično zdravljenje se ni izkazalo za učinkovito pri preprečevanju pogostih ponovitev, profilaktično antibiotično zdravljenje pa nemalokrat ne zmanjša pogostosti epizod okužbe sečil, hkrati pa prispeva k razvoju antibiotične odpornosti. Čeprav je zdravljenje asimptomatske bakteriurije odsvetovano (razen pred planiranimi invazivnimi urološkimi posegi), pa pri posameznikih z motenim zaznavanjem (npr. pri nevrogenem mehurju) okužba lahko poteka z atipičnimi simptomi, pri čemer je odločitev o začetku antibiotičnega zdravljenja lahko izrazito težavna (15).

Zapleti okužbe sečil vključujejo nastanek ledvičnega ali perinefritičnega ognjka, emfizematozni pielonefritis, papilarno nekrozo in ksantogranulomatozni pielonefritis; slednji trije so tipični zapleti okužbe sečil pri bolnikih z neurejeno sladkorno boleznijo. Ob zgodnejšem in uspešnejšem zdravljenju hiperglikemije v modernem času so tudi ti zapleti manj pogosti. Kronična ledvična bolezen prav tako lahko zaplete obravnavo okužbe sečil: za doseg terapijske koncentracije nekaterih antibiotikov v urinu je namreč potrebna sorazmerno ohranjena glomerulna filtracija; prav tako lahko zmanjšana glomerulna filtracija poveča

tveganje za nastanek neželenih učinkov in je zato potrebna ustrezna prilagoditev odmerka na stopnjo ledvičnega delovanja.

Akutni pielonefritis z dejavniki tveganja za zaplete

V novejšem času se akutni pielonefritis pri sicer zdravi ženski brez dejavnikov tveganja za zaplete smatra za enostavno okužbo sečil – uporabimo torej standardno antibiotično zdravljenje 5–7 dni, dodatna slikovna diagnostika pa praviloma ni potrebna (1). Zapleteni pielonefritis ima povečano tveganje za nastanek perinefritičnega ognjoka in urosepse. Zaradi anatomije, ki pri moških močno zmanjšuje tveganje za okužbo sečil, se vsak akutni pielonefritis pri moškem smatra za zapleteni.

Pri vsakemu bolniku s sumom na pielonefritis odvzamemo vzorec seča za analizo urina in urinokulturo. Odvzem hemokultur pri večini primerov akutnega pielonefritisa ni potreben. Bakteremijo pri akutnem pielonefritisu ugotavljamo pri približno tretjini bolnikov (odvisno od kriterijev za odvzem hemokultur), vendar ob ugodnem poteku podaljšanje antibiotičnega zdravljenja ni potrebno (16). Hemokulture imajo večji pomen, kadar izvor okužbe ni jasen (izolirana enaka bakterija iz hemokulture in urinokulture pri bolniku z nejasno klinično sliko govori v prid verjetnemu izvoru okužbe v sečilih) ali kadar pričakujemo nepoveden izvid urinokulture, npr. kadar bolnik že prejema antibiotično zdravljenje).

Za dodatno slikovno diagnostiko se običajno odločimo pri septičnih bolnikih, pri tistih z anamnezo ali sumom na ledvične kamne, strukturne nepravilnosti v poteku sečil oz. druge dejavnike tveganja za zapleteno okužbo sečil. Prav tako je dodatna diagnostika indicirana ob nezadovoljivem odgovoru na zdravljenje v prvih 48–72 urah. Ultrazvok sečil je velikokrat bolj dostopna preiskava kot CT, vendar je ta manj občutljiva pri zaznavanju zapletov pielonefritisa in ledvičnih kamnov (14). Računalniška tomografija (*angl. computer tomography*, CT) s kontrastnim sredstvom dobro prikaže pielonefritis, morebitni zaplet (perinefritični ognjok, emfizezematozni pielonefritis), pa tudi morebitni dejavnik tveganja za zapleteno okužbo (hidronefroza, sečni kamen in strukturne nepravilnosti). Preiskava CT brez kontrasta ima večjo občutljivost pri zaznavanju manjših ledvičnih kamnov, vendar manjšo občutljivost pri prikazu zapletov pielonefritisa. Druge slikovne preiskave (vključno z mikcijskim cistoureterogramom, magnetnoresonančnim slikanjem in intravensko ali CT urografijo) nimajo dodatne vrednosti v akutni obravnavi bolnika z okužbo sečil, so pa lahko informativne pri razkritju vzroka za zapleteno okužbo v izbranih primerih (14).

Kadar s slikovnimi preiskavami dokažemo motnjo v odtoku seča iz ledvice (hidronefroza), je potrebna čimprejšna drenaža z vstavitvijo perkutane nefrostome v votli sistem. Po stabilizaciji bolnika načrtujemo odpravo vzroka za motnjo v odtoku seča za preprečevanje ponovitev okužb sečil in ohranjanje delovanja prizadete ledvice. Najpogostejši vzrok za hidronefrozo so sečni kamni, ki predstavljajo bakterijski rezervoar kljub uspešnemu antibiotičnemu zdravljenju, zato optimalna obravnava vključuje odstranitev sečnega kamna. Običajno z okužbami sečil povezujemo struvitne kamne, vendar je lahko katera koli vrsta sečnih kamnov povezana z okužbo. Na struvitne kamne posumimo, ko z osnovno analizo urina ugotovimo visok pH urina ≥ 8 , v urinokulturi pa porašča bakterijska vrsta, ki izloča ureazo (npr. *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Staphylococcus*) (17). Običajno struvitne kamne najdemo pri bolnikih z motnjo v odtoku seča (npr. nevrogeni mehur, hiperplazija prostate). Čeprav je *Staphylococcus aureus* lahko povezan s struvitnimi kamni, pa moramo ob takšnem izolatu iz urinokulture pomisliti predvsem na hematogeni razsoj ob subakutni sistemski okužbi. Kadar kirurška odstranitev kamna ni možna zaradi krhkosti bolnika, se okužbe sečil

običajno ponavljajo, v tem kontekstu pa tudi podaljšano antibiotično zdravljenje običajno ni učinkovito, ampak vodi le k večjemu tveganju za nastanek odpornih bakterij (17).

Akutni prostatitis

Akutni bakterijski prostatitis poleg simptomov akutnega cistitisa spremlja še nenaden nastanek bolečine v spodnjem delu trebuha ali področju presredka, bolečina pa je pogosto slabo lokalizirana. Nanj pomislimo predvsem, ko okužbo sečil pri moškem spremljajo sistemske znaki (povišana telesna temperatura, mrzlica in/ali splošna oslabelelost) ali pa kadar se po zdravljenju akutnega cistitisa simptomi hitro ponovijo. Kljub profilaktičnemu antibiotičnemu zdravljenju je pogost zaplet transrektalne biopsije prostate. Telesni pregled nam razkrije bolečo in povečano prostato, masaža prostate (za morebitni odvzem vzorcev) je kontraindicirana, ker lahko povzroči bakteremijo. Ultrazvočni pregled ni zanesljiv pri postavitvi diagnoze, s slikovnimi preiskavami (ultrazvočno preiskavo ali CT) pa lahko ugotovimo ognojek v prostati. Pri manjših ognjkih običajno zadostuje podaljšano antibiotično zdravljenje, pri ognjkih ≥ 1 cm pa sta potrebna urološka obravnava in razmislek o morebitni drenaži, če to dopušča klinično stanje bolnika (1).

Za prostato specifični antigen (PSA) je povišan zgolj v 60 % primerov akutnega prostatitisa in upade z uspešnim antibiotičnim zdravljenjem (1). Nizek PSA pa ne izključuje možnosti prostatitisa, prav tako ima povišan PSA druge možne vzroke, zato nam ta preiskava običajno ne pomaga pri odločitvi o trajanju zdravljenja. Akutni bakterijski prostatitis zdravimo 14 dni, enako trajanje je potrebno tudi v primerih okužbe sečil z nejasno anamnezo. Pri tem izbiramo antibiotike z dobrim prodiranjem v prostatično tkivo (npr. trimetoprim/sulfametoksazol, kinoloni). Na kronični bakterijski prostatitis pomislimo, kadar večkrat iz urinokulture izoliramo enako bakterijo. V tem primeru je potrebno podaljšano zdravljenje 4–6 tednov, pomislimo pa tudi na možno prostatično tuberkulozo.

Okužbe ciste pri bolniku s policistično boleznijo ledvic

Okužbe sečil so pogoste pri bolnikih s policistično boleznijo sečil, poleg akutnega cistitisa, pielonefritisa in prostatitisa pa imajo ti bolniki lahko tudi okuženo cisto v ledvicah. Povečano tveganje za okužbo ciste imajo posamezniki s hitrim večanjem bremena cist (kar je povezano tudi s hitrejšim slabšanjem ledvičnega delovanja) in pa bolniki z napredovalo ledvično okvaro. Ta zaplet je sicer omejen na dedno obliko bolezni – pri pridobljeni cistični bolezni ledvic se okužba ciste pojavi le izjemoma.

Bolniki s policistično boleznijo ledvic, bolečino v trebuhu in vročinskim stanjem imajo široko diferencialno diagnozo. Poleg vseh vzrokov za okužbo v trebuhu v splošni populaciji imajo ti posamezniki večje tveganje za ledvične kamne, divertikulozo kolona in posledični divertikulitis ter umbilikalno in ingvinalno kilo in posledično vkleščenje kile. Pri bolnikih s sočasno policistično boleznijo jeter ob napredovali cistični bolezni pomislimo na okužbo ciste v jetrih, pogostejši je pri teh bolnikih tudi akutni holangitis. Poleg okužbe je lahko vzrok za bolečino v trebuhu in povišane vnetne kazalnike tudi krvavitev v cisto, ki je bolj verjetna ob epizodi makrohemorije in padca hemoglobina (čeprav ta dva kazalnika nista dovolj občutljiva ali specifična za postavitev diagnoze) (18).

Ob sumu na okužbo ciste v policističnih ledvicah vedno odvzamemo vzorec seča za urinkulturo, kadar bolnik že prejema antibiotično zdravljenje brez ustreznega odgovora; odvzamemo tudi hemokulture za povečanje verjetnosti, da bomo izolirali povzročitelja okužbe. Ker so pri teh bolnikih ciste pogosto kronično spremenjene zaradi preteklih krvavitev v ciste, sta ultrazvočna preiskava in CT pogosto nepovedna pri opredelitvi, ali gre dejansko

za okužbo ciste in katera cista je okužena – preiskavo zato opravimo predvsem za izključitev drugih vzrokov za bolečino v trebuhu. Za dokaz aktivne okužbe v nejasnih primerih se poslužujemo pozitronske emisijske tomografije s CT (*angl. positron emission tomography/computed tomography*, PET-CT) z označeno glukozo, ki pa je prav tako občasno nepovedna pri sumu na okužbo ciste v ledvicah; radiofarmak se namreč izloča preko ledvic in se izloča tudi v (vse) ledvične ciste (preiskava je bolj zanesljiva pri dokazu okužene ciste v jetrih). V nejasnih primerih je indicirana punkcija in drenaža sumljive ciste z odvzemom vzorcev za mikrobiološke preiskave – kadar bolnik že prejema antibiotično zdravljenje, se poslužujemo tudi molekularnih preiskav za dokaz povzročitelja v vzorcu aspirata ciste.

Zdravljenje okužene ciste traja 4–6 tednov. Izbira antibiotičnega zdravljenja je ob negativnih odvzetih kužninah lahko težavna, še zlasti, ko je zaradi pogostih predhodnih okužb potrebno podaljšano širokospektralno antibiotično zdravljenje. Lipofilni antibiotiki (kot so kinoloni in trimetoprim/sulfametoksazol) bolje prodirajo v ciste, upoštevamo pa tudi morebitno potrebo po prilagoditvi odmerkov na stopnjo ledvičnega. V redkih primerih je zaradi neustreznega odziva na antibiotično zdravljenje potrebna nefrektomija (18).

ZAKLJUČEK

Čeprav so okužbe sečil pogost vzrok za obisk urgentne ambulate ali bolnišnično zdravljenje, pa je njihovo zdravljenje lahko presenetljivo zapleteno. Novejša metode mikrobiološke preiskave seča kažejo, da so v sečnem mehurju ves čas prisotne bakterije in virusi, ki jih ne moremo dokazati s standardno urinokulturo (7). Morda se bo v prihodnosti razumevanje okužb spodnjih sečil premaknilo h konceptu disbioze sečnega mehurja oz. virusnih okužb sečil, ki – podobno kot pri okužbah zgornjih dihal – lahko povzročajo tipične simptome, vendar antibiotično zdravljenje ni smiselno. V razvoju je tudi imunoterapija oz. cepljenje za preprečevanje rUTI, kar obljublja nove možnosti zdravljenja predvsem za posameznice s kolonizacijami z večkratno odpornimi bakterijami (19).

ZAHVALA

Za konstruktivne pripombe pri pripravi prispevka se zahvaljujem mag. Sergeji Gregorčič, dr. med.

LITERATURA

1. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 guidelines. *Eur Urol* 2024;86:27–41.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists; Graseck AS, Thompson JL. Urinary tract infections in pregnant individuals. *Obstetrics Gynecology*. 2023;142:435–45.
3. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13507.
4. Tomas ME, Getman D, Donskey CJ, Hecker MT. Overdiagnosis of Urinary Tract Infection and Underdiagnosis of Sexually Transmitted Infection in Adult Women Presenting to an Emergency Department. *J Clin Microbiol* 2015;53:2686–92.
5. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2022;208:754–6.
6. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ; Urologic Diseases of America Project. Incidence and Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a National Sample of Women in the United States. *Urology* 2016;90:50–5.
7. Finucane TE. "Urinary Tract Infection"- Requiem for a heavyweight. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1650–5.
8. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013;369:1883–91.
9. Jansåker F, Li X, Vik I, Frimodt-Møller N, Knudsen JD, Sundquist K. The risk of pyelonephritis following uncomplicated cystitis: a nationwide primary healthcare study. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:1695.
10. Scott AM, Clark J, Mar CD, Glasziou P. Increased fluid intake to prevent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2020;70:e200–7.
11. Brubaker L, Carberry C, Nardos R, Carter-Brooks C, Lowder JL. American Urogynecologic Society Best-Practice Statement: Recurrent Urinary Tract Infection in Adult Women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018;24:321–35.
12. Williams G, Stothart CI, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;11:CD001321.
13. Bakhit M, Krzyzaniak N, Hilder J, Clark J, Scott AM, Mar CD. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2021;71:e528–37.
14. Smith AD, Nikolaidis P, Khatri G, Chong ST, De Leon AD, Ganeshan D, et al, Expert Panel on Urological Imaging. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pyelonephritis: 2022 Update. *J Am Coll Radiol* 2022;19(11S):S224–39.
15. Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, et al. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Diagnosis and Evaluation. *J Urol* 2021;206:1097–105.
16. Herness J, Buttolph A, Hammer NC. Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. *Am Fam Phys* 2020;102:173–80.
17. Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones--pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol* 2014;11:333–41.
18. Jouret F, Hogan MC, Chebib FT. A practical guide for the management of acute abdominal pain with fever in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1426–8.
19. Timm MR, Russell SK, Hultgren SJ. Urinary tract infections: pathogenesis, host susceptibility and emerging therapeutics. *Nat Rev Microbiol* 2024, Sep 9. Epub ahead of print. doi: 10.1038/s41579-024-01092-4.

KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN – SMERNICE KDIGO 2024

CHRONIC KIDNEY DISEASE - KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2024

BARBARA VAJDIČ TRAMPUŽ

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen (KLB) pomeni napredujoče in nepovratno slabšanje ledvičnega delovanja, ki ga lahko povzročajo različne ledvične bolezni. Po splošnih ocenah naj bi imelo na svetu ledvično bolezen več kot 800 milijonov ljudi oziroma vsak deseti odrasli, kar je velik zdravstveni in ekonomski problem. KLB je pogosto prikrita in ne povzroča težav, zato jo nemalokrat spregledamo in odkrijemo šele v napredovali fazi, ko so že pridruženi zapleti bolezni. Ker lahko napredovanje KLB upočasnimo in podaljšamo čas do nastanka zapletov ter zmanjšamo prezgodnjo umrljivost teh bolnikov, je pomembno, da bolezen odkrijemo zgodaj. Zaradi eksponentne rasti medicinske literature je težko sproti slediti vsem področjem, zato so klinične smernice dobrodošle in v veliko pomoč pri kliničnem delu. Glavni namen kliničnih smernic je zagotavljanje dobre klinične prakse. V ta namen so leta 2003 ustanovili neodvisno, neprofitno organizacijo KDIGO (angl. Kidney Disease: Improving Global Outcome) z mednarodnim odborom in poslanstvom izboljšati oskrbo in izid bolezni bolnikov z ledvičnimi boleznimi povsod po svetu.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, vrednotenje, obravnava, smernice, KDIGO.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive and irreversible deterioration of kidney function that can be caused by various kidney diseases. According to general estimates, more than 800 million people worldwide, i.e. one in ten adults, have kidney disease, which represents a major health and economic problem. Because CKD often causes no problems, it can be overlooked and only discovered at an advanced stage when complications of the disease are already present. As the progression of CKD can be slowed and the time to complications and premature mortality of these patients can be reduced, it is important to detect the disease early. Due to the exponential growth of medical literature, it is difficult to keep up to date in all areas. Therefore, clinical guidelines are welcome and a great help in clinical work. The main purpose of clinical guidelines is to ensure good clinical practice. To this purpose, the independent, non-profit organization KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) was founded in 2003 with an international committee and a mission to improve the care and outcomes of patients with kidney disease around the world.

Keywords: chronic kidney disease, evaluation, management, guideline, KDIGO.

NOVE SMERNICE KDIGO ZA KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZEN (KLB)

Aprila letos je organizacija KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) objavila smernice za zdravljenje bolnikov s KLB. Gre za posodobitev prejšnjih smernic iz leta 2012. Sestavljene so iz sistematično oblikovanih stališč. Namenjene so širokemu krogu ponudnikov zdravstvenih storitev, vključenih v oskrbo ljudi s KLB, kot tudi bolnikom in vsem, ki se ukvarjajo s problematiko KLB v posameznih državah. Smernice temeljijo na sistematičnem pregledu ustreznih raziskav in oceni kakovosti dokazov ter moči priporočil po metodologiji GRADE (*angl.* Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Ključni poudarki smernic KDIGO vključujejo:

- posodobitve glede ocenjevanja glomerulne filtracije in albuminurije,
- uporabo enačb za napovedovanje tveganja napredovanja KLB,
- priporočila za zmanjšanje ledvičnega in srčno-žilnega tveganja, prilagojena potrebam posameznega bolnika.

Obravnavan je širok nabor ključnih tem. Glavne teme so postavljanje diagnoze, ocenjevanje in klasifikacija KLB, ocena tveganja za napredovanje KLB, ukrepi glede obvladovanja in zdravljenja zapletov KLB, skrb za nadzor nad številnimi zdravili, ki jih prejema bolniki s KLB, in strategije za zagotavljanje najboljše individualno usmerjene oskrbe posameznega bolnika.

Priporočila sledijo strukturirani obliki in so po slogu podobna priporočilom prejšnjih smernic. Podana so na podlagi dobrih in prepričljivih dokazov, ki jasno podpirajo priporočeno ukrepanje nad alternativami. Novost v smernicah so t. i. praktične točke (*practice points*), ki služijo kot dodatek priporočilom in so oblikovane kot tabela, slika ali algoritem z namenom lažje uporabe v klinični praksi.

Dokument obsega skoraj 200 strani. Uvodu sledi povzetek priporočil in praktičnih točk. Za poglobljeno branje so smernice kasneje razdeljene na šest poglavij. Poglavja strukturirano predstavljajo najprej ključne informacije glede danega priporočila (potencialne koristi, morebitni škodljivi učinki, zanesljivost dokazov, stroški, težave pri implementaciji), sledijo utemeljevanje priporočila in morebitni posebni premisleki (pediatrična populacija, starejši itd.). Smernice v posebnem poglavju prvič obravnavajo neodgovorjena vprašanja in usmerjajo k nadaljnjemu raziskovanju.

POGLAVJA SMERNIC KDIGO ZA KLB 2024

1 Ocena KLB

2 Ocena tveganja bolnikov s KLB

3 Upočasnjevanje napredovanja in zdravljenje zapletov, povezanih s KLB

3.1 Zdravljenje KLB in vpliv na tveganje

3.2 Dejavniki življenjskega sloga

3.3 Prehrana

3.4 Nadzor krvnega tlaka

3.5 Nadzor glikemije

3.6 Zaviralci RAS

3.7 Zaviralci SGLT2

3.8 Antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev

3.9 Agonisti receptorja GLP-1

3.10 Metabolna acidoza

- 3.11. Hiperkaliemija pri KLB
- 3.12. Anemija
- 3.13. Mineralno kostna bolezen
- 3.14. Hiperurikemija
- 3.15. Srčno-žilne bolezni in posebni ukrepi za zmanjševanje tveganja
- 3.16. Atrijska fibrilacija pri KLB
- 4 Skrb in nadzor nad zdravili
 - 4.1 Izbira in monitoriziranje varnosti zdravil
 - 4.2 Prilagajanje odmerka zdravil glede na oGF
 - 4.3 Polifarmacija in nadzor nad zdravili
 - 4.4 Slikovne preiskave
- 5 Optimalni modeli obravnave bolnikov s KLB
 - 5.1 Napotitev k nefrologu
 - 5.2 Simptomi pri KLB
 - 5.3 Timska oskrba bolnikov
 - 5.4 Kdaj začeti z dializo
 - 5.5 Podporno in konservativno zdravljenje
- 6 Priporočila za nadaljnje raziskovanje

Celoten pregled in povzetek dokumenta presega obseg tega prispevka. Za poglobljeno branje je dokument prosto dostopen na spletu, na URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>.

V nadaljevanju bom predstavila nekaj pomembnejših povzetkov po mnenju avtorjev.

GLAVNI POUDARKI PO MNENJU AVTORJEV SMERNIC

KLB je definirana kot nenormalnost v strukturi ali delovanju ledvic, ki vztraja vsaj tri mesece in ima negativne posledice na zdravje posameznika. Pogosto pozabljam, da definicija poleg znižane glomerulne filtracije in albuminurije vsebuje tudi druge markerje ledvične okvare (eritrociturija, proteinurija, morfološke spremembe pri slikovnih ali patohistoloških preiskavah). Samo glomerulna filtracija in albuminurija sami po sebi ne moreta v celoti zajeti prognoze KLB. Za pravilno klasifikacijo KLB moramo poznati tudi vzrok ledvične bolezni. Gre za t. i. klasifikacijo CGA (cause, GFR, albuminurija), s katero ocenimo resnost bolezni in ki nam pomaga pri odločitvah glede različnih intervencij in zdravljenja.

Pomembno je jasno dokazati kroničnost ledvične okvare in KLB ločiti od akutne ledvične bolezni, ki zahteva drugačno obravnavo in zdravljenje.

KLB prizadene bolnike v vseh življenjskih obdobjih, tako je tudi zdravljenje odvisno od življenjskih okoliščin bolnika, ki se tekom življenja spreminjajo. Nujen je individualni pristop. Obravnava otrok in mladostnikov se pomembno razlikuje od obravnave starostnikov. Upoštevati moramo razlike v prognozi, načinu zdravljenja, prioritetah, bolnikovih željah.

Glomerulna filtracija se s starostjo znižuje okrog 0,6–0,8 ml/min/leto, vendar strukturne in funkcionalne spremembe ledvic v starosti niso samo spremembe v glomerulni filtraciji in povečajo dovzetnost za klinične dogodke. Smernice zato ohranjajo mejo glomerulne filtracije 60 ml/min za postavitev diagnoze KLB pri starejših odraslih, kar podpirajo podatki populacijskih epidemioloških raziskav (velja tudi za bolnike brez pomembne albuminurije).

Zavedati se moramo variabilnosti rezultatov ocene glomerulne filtracije. Za doseganje večje natančnosti smernice za ocenjevanje glomerulne filtracije svetujejo kombiniranje kreatinina in cistatina C in uporabo validiranih enačb za izračun ocene glomerulne filtracije.

Smernice svetujejo uporabo validiranih enačb za oceno tveganja ledvične odpovedi, katerih namen je omogočiti individualno obravnavo bolnikov s KLB in izboljšati zdravljenje.

Zdravljenje KLB je pomembno zaradi vpliva na napredovanje ledvične okvare, preprečevanja zapletov ledvične bolezni in zmanjšanja prezgodnje umrljivosti teh bolnikov. Pri zdravljenju avtorji priporočajo uporabo holističnega pristopa, ki vključuje edukacijo bolnikov, spremembo življenjskega sloga, uživanje zdrave, pretežno rastlinske prehrane, izogibanje ultraprocesirani prehrani, spodbujanje k redni telesni vadbi in prenehanju kajenja ter vzdrževanju primerne telesne mase. Ti ukrepi so bili v številnih raziskavah povezani z ugodnimi vplivi tako na napredovanje KLB kot na preprečevanje in zdravljenje zapletov ledvične okvare. Nujna sta timska obravnava in sodelovanje z bolniki.

Vrednosti ciljnega krvnega tlaka so se v zadnjem obdobju spremenile. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in KLB je ciljni krvni tlak, izmerjen v ambulantni pod 120/80 mmHg (če bolnik to prenaša). Avtorji pa ob tem priporočilo poudarjajo individualni pristop in opozarjajo na pazljivost pri zniževanju krvnega tlaka predvsem pri starejših bolnikih, krhkih bolnikih, ljudeh z omejeno pričakovano življenjsko dobo, pri tistih, ki so ogroženi za padce, in bolnikih z ortostatsko hipotenzijo.

Zaviralci renin-angiotenzinskega sistema (RAS) in zaviralci SGLT2 so v številnih raziskavah pokazali ugoden vpliv na napredovanje KLB (pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih brez sladkorne bolezni). Smernice tako priporočajo uporabo zaviralcev SGLT2 tudi pri bolnikih s KLB brez sladkorne bolezni, odvisno od stopnje albuminurije. Pri bolnikih s KLB in srčnim popuščanjem pa smernice priporočajo uporabo zaviralcev SGLT2 neodvisno od albuminurije. Ob ureditvi življenjskega sloga smernice priporočajo zaviralce RAS, zaviralce SGLT2 in statine kot terapijo prvega izbora za večino bolnikov s KLB.

Smernice opozarjajo na pričakovano znižanje glomerulne filtracije ob uvedbi hemodinamsko aktivnih zdravil (zaviralci RAS, zaviralci SGLT2, antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev). Znižanje glomerulne filtracije za več kot 30 % od izhodiščne vrednosti presega pričakovano variabilnost. V tem primeru smernice svetujejo monitorizacijo in preverjanje morebitnih drugih vzrokov za znižanje glomerulne filtracije.

Bolniki s KLB imajo večje tveganje za srčno-žilno obolevnost in umrljivost, zato smernice za napovedovanje srčno-žilnega tveganja pri bolnikih s KLB svetujejo uporabo modelov, ki so bili razviti bodisi znotraj populacije s KLB bodisi vključujejo oceno glomerulne filtracije in albuminurije (brez podcenjevanja ocene tveganja).

Smernice poudarjajo, da KLB ni kontraindikacija za invazivne posege pri bolnikih z akutnimi ali nestabilnimi srčno-žilnimi dogodki. Dodatno navajajo, da KLB ni kontraindikacija za slikovne preiskave, vendar svetujejo individualni pristop in premislek glede morebitnih koristi oziroma škodljivih učinkov za posameznega bolnika.

Bolniki s KLB običajno prejemajo veliko zdravil in so v obravnavi pri številnih specialistih, zato smernice priporočajo redni in temeljit pregled zdravil, ki jih prejema bolnik (ocena adherence, indikacije, ugotavljanje neželenega medsebojnega delovanja zdravil, prilagajanje odmerkov na podlagi ocene glomerulne filtracije). Ne smemo pozabiti na prosto

dostopna zdravila. V primeru ukinitve zdravil zaradi akutne bolezni je treba jasno navesti, kdaj lahko ukinjena zdravila uvedemo ponovno, in to sporočiti bolniku, njegovemu izbranemu zdravniku oziroma načrt jasno dokumentirati v bolnikovi dokumentaciji.

Zelo pomembno je prepoznavanje in ocenjevanje simptomov, povezanih s KLB, s čimer se usmerimo na določenega bolnika in izboljšamo individualno obravnavo. Ključno načelo pri obravnavi bolnikov s KLB je dobra komunikacija z bolnikom, svojci, izbranim zdravnikom in ostalimi specialisti ter skupno odločanje, kar vodi v učinkovito zdravljenje, osredotočeno na posameznega bolnika. To še posebno velja pri odločanju glede začetka in izbire nadomestnega (ali konservativnega) zdravljenja končne ledvične okvare.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105(4S): S117–S314. Dosegljivo 22. 9. 2024 na URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>.



ENDOKRINOLOGIJA,
DIABETES IN
BOLEZNI PRESNOVE

VI

PRISTOP K OBRAVNAVI SPONTANIH HIPOGLIKEMIJ

DIAGNOSTIC APPROACH TO SPONTANEOUS HYPOGLYCEMIA

NADAN GREGORIČ, ŠPELA VOLČANŠEK

IZVLEČEK

Hipoglikemije se lahko pojavljajo tudi pri osebah brez sladkorne bolezni. Nediabetična hipoglikemija je razmeroma pogosta zdravstvena težava, ki zahteva ustrezno diagnostično obravnavo. Ker ni jasnih, na dokazih temelječih protokolov, je pristop k obravnavi nediabetične hipoglikemije lahko izziv. Najpogostejša oblika nediabetične hipoglikemije je reaktivna hipoglikemija, ki se pojavi po obroku in jo lahko izzovemo in potrdimo s provokacijskimi testi, kot je 5-urni OGTT. Ukrepi temeljijo predvsem na spremembi prehranskih vzorcev. V primeru spontano nastale hipoglikemije uberemo drugačen diagnostični pristop. 72-urni stradalni test je zlati standard za diagnostiko spontanih hipoglikemij, pri čemer v prvi vrsti izključujemo endogeno izločanje inzulina, kar večinoma predstavlja inzulinom. Ko ne moremo ločiti med spontanimi hipoglikemijami in tistimi po obrokih, po OGTT nadaljujemo v 72-urni stradalni test. V redkih primerih vzroka hipoglikemij ne uspemo ugotoviti, zato je potrebna dodatna usmerjena diagnostika.

Ključne besede: postprandialna hipoglikemija, reaktivna hipoglikemija, spontana hipoglikemija, inzulinom, neinzulinomski pankreatogeni hipoglikemični sindrom, glikogenoze, motnje oksidacije maščobnih kislin, glukoneogeneza.

ABSTRACT

Hypoglycemia can occur in individuals without diabetes. Non-diabetic hypoglycemia is a relatively common health issue that requires appropriate diagnostic evaluation which can be notably challenging due to the absence of clear evidence-based guidelines. The most common form of non-diabetic hypoglycemia is reactive hypoglycemia, which occurs after a meal and can be triggered and confirmed with provocation tests, such as the 5-hour OGTT (Oral Glucose Tolerance Test). Management primarily involves dietary adjustments. In the case of spontaneous hypoglycemia, a different diagnostic approach is required. The 72-hour fasting test is the gold standard for diagnosing spontaneous hypoglycemia, primarily to rule out endogenous insulin secretion, which is most often caused by an insulinoma. When it is not possible to distinguish between postprandial and spontaneous hypoglycemia, a 72-hour fasting test is followed directly after an OGTT. In rare cases, when the cause of hypoglycemia cannot be determined, additional specific diagnostics are warranted

Keywords: postprandial hypoglycemia, spontaneous hypoglycemia, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenic hypoglycaemia syndrome, glycogen storage disease, fatty acid oxidation disorder, gluconeogenesis.

UVOD

Hipoglikemija se najpogosteje pojavi pri posameznikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z inzulinom ali inzulinskimi sekretagogi (1). Lahko pa se pojavi tudi pri osebah brez sladkorne bolezni, pri čemer zahteva razjasnitev ozadja s funkcionalno in izjemoma tudi slikovno diagnostiko. Diagnoza hipoglikemije temelji na prisotnosti Whippleve triade, ki vključuje simptome in znake, ki so skladni s hipoglikemijo, koncentracijo glukoze v krvi pod 3,5 mmol/l in izginotjem simptomov po zaužitju ogljikovih hidratov (2, 3). Obstaja več vzrokov za nediabetično hipoglikemijo, ki jih lahko razdelimo v dve glavni skupini. Nastop hipoglikemije je lahko posledica sočasnih bolezni, kot so kritične bolezni (odpoved organov ali sepsa), pomanjkanje hormonov (npr. kortizol, glukagon), vrojene presnovne bolezni (npr. glikogenoze, motnje oksidacije maščobnih kislin) ali maligni tumorji. V nasprotnem primeru pa se hipoglikemija pojavi pri navidezno zdravih posameznikih kot posledica eksogenega – vnešenega (npr. naključnega ali zlonamernega) ali endogenega – telesu lastnega (npr. inzulinom, nezidiodlastoza ali avtoimunsko pogojena hipoglikemija) hiperinzulinizma (2, 4, 5). Vendarle pa se nediabetična hipoglikemija najpogosteje pojavi zunaj naštetih kategorij, običajno v prvih 2–5 urah po obroku, kot postprandialna hipoglikemija. Čeprav se postprandialne hipoglikemije lahko pojavijo po kirurškem posegu, ki spremeni anatomijo želodca in črevesja, se najpogosteje pojavijo prav pri osebah, ki nimajo očitnega razloga ali nagnjenosti za nastanek hipoglikemije. Mehanizem postprandialnih hipoglikemij pripisujejo številnim dejavnikom, kot so pretirano izločanje inzulina ob obroku, bogatem z ogljikovimi hidrati (4), hitra absorpcija glukoze, spremembe v sproščanju gastrointestinalnih hormonov in vpliv avtonomnega živčnega sistema (5). Pogostost postprandialne reaktivne hipoglikemije je v literaturi redko opisana, poročila kažejo, da je relativno pogosto stanje, ki ga doživlja kar 40 % zdravih žensk v splošni populaciji (6). Reaktivne hipoglikemije sestavljajo največjo skupino nediabetičnih hipoglikemij. Zaradi občasno neprepričljive anamneze ali klinične slike je diagnozo v nekaterih primerih mogoče postaviti šele po izključitvi vseh drugih možnih vzrokov, zlasti inzulinoma. Posledično je lahko celotni diagnostični postopek veliko breme za bolnika in zdravstvene delavce (2, 3, 5, 6). Običajno vključuje izvedbo peroralnega testa tolerance za glukozo (OGTT), čeprav sta tako 75 g OGTT kot test mešanega obroka (MMT) kot diagnostični metodi slabo ponovljivi in nespecifični (2, 4, 7).

HOMEOSTAZA GLUKOZE PO OBROKU IN V TEŠČEM STANJU

Raven glukoze je tesno nadzorovana tako v teščem stanju kot v stanju po obroku. Na postprandialno homeostazo vplivajo številni dejavniki, vključno z velikostjo in sestavo obroka, praznjenjem želodca in črevesno absorpcijo glukoze, predvsem pa izločanje in delovanje inzulina in glukagona ter inkretinov. Ker je povišana in spremenljiva (t. i. variabilna) postprandialna glukoza pomemben dejavnik v patogenezi srčno-žilnih bolezni in zapletov sladkorne bolezni, predstavlja pomembno področje tako s farmakološkega vidika kot tudi z vidika prehranskega zdravljenja (8). Količina in vrsta ogljikovih hidratov v obroku najpomembneje vpliva na postprandialno raven glukoze, pri čemer je skupna količina ogljikovih hidratov primarni napovedovalec glikemičnega odziva. Vendar pa lahko predhodno uživanje hrane, kot so zelenjava, sirotkine beljakovine in olivno olje, pred vnosom ogljikovih hidratov izboljša postprandialne glukozne ekskurzije tako pri osebi z normalno toleranco za glukozo kot pri osebi s sladkorno boleznijo tipa 2. Hitrost praznjenja želodca je znana kot ključna pri zgodnjih in kasnih postprandialnih porastih glukoze. Praznjenje želodca je nadzorovano z nevroendokrinim sistemom, ki vključuje črevesne hormone, kot so glukagonu podobni

peptid 1 (GLP-1) in holecistokinin, ki upočasnjujeta praznjenje želodca, ter motilin in grelin, ki pospešujeta praznjenje želodca. Ti črevesni hormoni uravnavajo hitrost praznjenja želodca preko makrohranilne sestave (maščoba, beljakovine in ogljikovi hidrati). Inkretinski sistem je posledično pomembno področje raziskav za obvladovanje postprandialne glukoze; kajti inkretinski hormoni so odgovorni za 50–70 % izločanja inzulina po peroralnem vnosu glukoze (8).

Za razliko od postprandialnih hipoglikemij, pri katerih je motnja bolj ali manj omejena na usklajeno delovanje prebavil in trebušne slinavke, so vzroki za nastanek spontanih hipoglikemij precej širši. Lahko gre za odpoved ključnih organov, ki so zadolženi za glukoneogenezo (odpoved jeter in ledvic), ali pomanjkanje substratov (daljše stradanje, podhranjenost, kaheksija), prekomerno izločanje inzulina (npr. izulinom, neinzulinomski pankreatogeni hipoglikemični sindrom), pomanjkanje hormonov, ki imajo inzulinu nasprotujoče učinke (npr. Addisonova bolezen, hipopituitarizem) ali pa genetsko motnjo na ravni encima, ki uravnava ključni proces pri zagotavljanju ustrezne homeostaze glukoze oz. substratov za glukoneogenezo (npr. glikogenoze, motnje oksidacije maščobnih kislin) (3, 9). Med temi je najpogostejši vzrok za hipoglikemijo kritična bolezen, ki vodi v jetrno ali ledvično odpoved ali pomanjkanje substratov za glukoneogenezo. Neredek vzrok za hipoglikemijo je alkoholizem. Prekomeren vnos alkohola namreč omeji proces glukoneogeneze. Pri kroničnih uživalcih alkohola, ki so že tako slabše prehranjeni in imajo oslabiljeno delovanje jeter, so hipoglikemije precej verjetnejše.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA NEDIABETIČNIH HIPOGLIKEMIJ

Reaktivna hipoglikemija

Najpogostejši vzrok nediabetične hipoglikemije pri navidezno zdravem posamezniku je reaktivna hipoglikemija, imenovana tudi postprandialna hipoglikemija, idiopatska reaktivna hipoglikemija, sindrom postprandialne hiperinzulinemične hipoglikemije (2, 3, 5, 6). Za reaktivno hipoglikemijo so značilni adrenergični in nevroglikopenični simptomi, ki se pojavijo 2–5 ur po zaužitju ogljikovih hidratov. Redka poročila navajajo, da reaktivno hipoglikemijo doživlja do 40 % žensk (10).

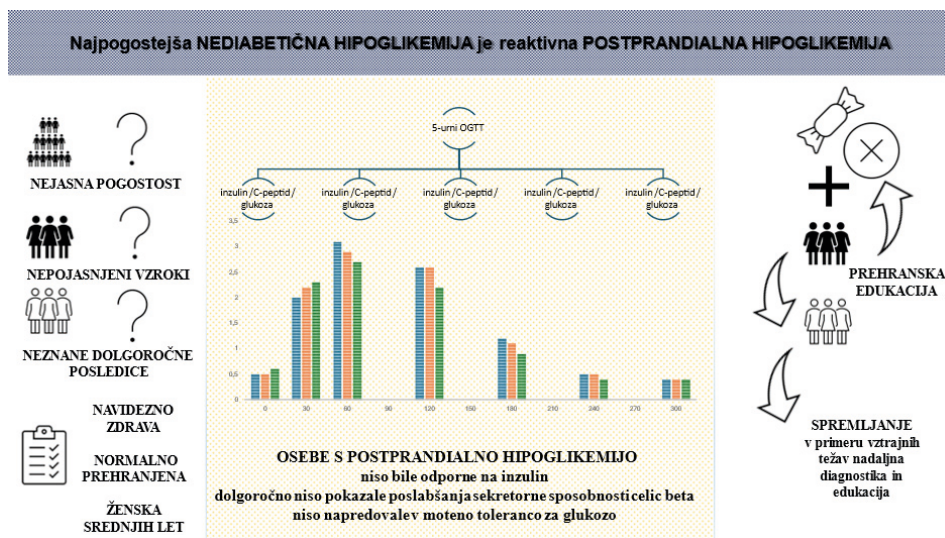
Osnovni mehanizmi hipoglikemije v odsotnosti sladkorne bolezni ostajajo nepojasneni. Najpogosteje domnevajo, da se reaktivna hipoglikemija pojavi zaradi prekomernega ali zapoznelega odziva inzulina na obremenitev z glukozo in spremenjene občutljivosti za inzulin, zato je lahko ena prvih manifestacij motenj tolerance za glukozo. Nepravilnosti v delovanju inzulina ne pojasnjujejo vseh primerov reaktivne hipoglikemije, v literaturi so kot vzroki opisani med drugim protiregulatorni odziv glukagona, pretiran odziv GLP-1, ledvična glikozurija, okvara jetrnega encimskega sistema glukoze-6-fosfata (10–13). Reaktivna hipoglikemija je po mnenju večine avtorjev posledica prehranjevalnih navad, ki niso prehransko uravnotežene, čeprav se postavlja tudi vprašanje, ali gre za psihosomatsko motnjo oziroma ali so postprandialni simptomi dejansko povezani z nizko glukozo v krvi ali kakršnimi koli presnovnimi motnjami. Simptomi hipoglikemije se lahko pojavijo tudi zaradi povečanega sproščanja kateholaminov ob relativnem zmanjšanju venske koncentracije glukoze in ne zaradi same hipoglikemije (2, 4, 5, 10).

Reaktivna hipoglikemija je zgodovinsko domnevno povezana s povečanim tveganjem za poznejši razvoj sladkorne bolezni tipa 2. Dejansko pa je potrjeno zgolj, da se osebe, ki doživljajo hipoglikemijo, pogosto odzivajo z obesogenim vedenjem, da bi se izognili simptomom,

kar bi lahko povečalo tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 (13). Zato smo želeli opredeliti razširjenost in diagnostični pristop za reaktivne hipoglikemije v terciarnem ambulantnem centru. Pregledali in ocenili smo zdravstvene kartoteke vseh posameznikov s sumom na nediabetično hipoglikemijo, ki so bili med letoma 1994 in 2017 sprejeti v ambulantno UKC Ljubljana (13, 14). Večina preiskovancev je bila normalno do prekomerno prehranjenih, le 15 % jih je imelo ITM v območju debelosti (nad 30 kg/m²). Te ugotovitve so v nasprotju z domnevo, da imajo osebe z debelostjo pogostejše reaktivno hipoglikemijo (15). Razlago sicer podpirajo objave o povečani razširjenosti reaktivne hipoglikemije pri ženskah z boleznimi, ki jih označuje inzulinska odpornost, npr. sindromom policističnih jajčnikov (16).

Večina od 198 oseb je bilo ženskega spola (80 %), starih 42 ± 13 let. Preiskovanci so najpogosteje opisali te simptome: tresenje, potenje, šibkost in slabost (14). Hipoglikemijo smo biokemično potrdili/izzvali pri manj kot polovici oseb, pri katerih je bil opravljen 5-urni OGTT. Inzulinom je bil izredno redka najdba (1,8 %). Pri osebah s potrjenim inzulinomom smo zaznali le, da inzulin ob nastopu hipoglikemije ni zavrt, ne pa značilnih absolutnih vrednosti ravni inzulina.

Glede na oceno inzulinske občutljivosti (HOMA-IR, indeks Matsuda) nismo potrdili domnevane inzulinske rezistence pri preiskovancih z reaktivno hipoglikemijo. Nasprotno, rezultati so pokazali dobro inzulinsko občutljivost (13). Tudi primerjava z zdravo kontrolno skupino ni pokazala razlik v izločanju glukoze ali inzulina, kar nakazuje ohranjeno funkcijo celic beta pri teh posameznikih, kar je v skladu z nekaterimi prejšnjimi raziskavami (17–19). Poleg tega nekatere nedavne publikacije navajajo, da pri osebah z RPH ni mogoče najti presnovnih motenj (10) in da so pri osebah, ki poročajo o hipoglikemiji, odzivi glukoregulacijskih hormonov podobni tistim v kontrolnih skupinah (7).



Slika 1. Značilnosti in obravnava oseb, ki jim v sklopu nediabetične hipoglikemije dokažemo postprandialno hipoglikemijo.

Homeostazo glukoze po obroku nadzorujejo številni dejavniki, pri ukrepih za preprečevanje hipoglikemije pa lahko vplivamo predvsem na velikost in sestavo obroka (8, 29). Zdrave spremembe prehranjevalnih navad običajno izboljšajo počutje in zmanjšajo pogostost

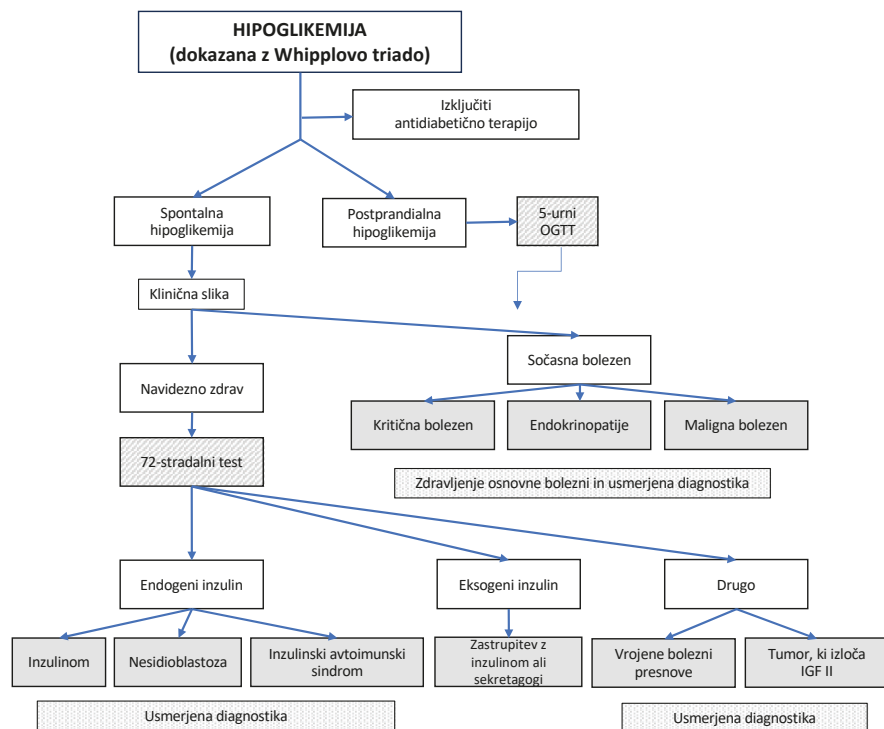
postprandialnih simptomov, ki jih pripisujejo hipoglikemiji (30). Zato je lahko prehranska intervencija, osredotočena na ustrezno prehransko svetovanje in v kombinaciji z nadaljnjimi posvetovanji, koristen korak k celovitemu zdravljenju oseb brez sladkorne bolezni, ki imajo hipoglikemične simptome v obdobju po obroku. Po prehranskih ukrepih je prišlo do statistično pomembnega zmanjšanja pri osmih od desetih analiziranih hipoglikemičnih simptomov in znakov (30). Rezultati so bili primerljivi za različne prehranske vzorce, tako za mediteransko dieto kot za prehrano z nizkim glikemičnim indeksom. Hipoglikemični simptomi so se sicer še vedno pojavljali po dvanajstmesečnem obdobju, kar je skladno z izsledki naših opazovalnih podatkov. Vendar pa je individualizirano prehransko svetovanje bistveno izboljšalo prehranjevalne navade v primerjavi s tistimi, ki so bile prisotne pred prehransko intervencijo, merjeno z indeksom zdrave prehrane (30).

Spontane hipoglikemije

Vrednosti inzulina in c-peptida ter nekaterih drugih parametrov ob hipoglikemiji so zelo povedne pri ugotavljanju vzroka za hipoglikemijo. Zato je ključnega pomena, da še posebej ob spontani hipoglikemiji, kjer so možni številni vzroki, v trenutku nizke vrednosti glukoze odvzamemo vzorec krvi za analizo. Pri ustreznem fiziološkem odzivu na hipoglikemijo so vrednosti inzulina in C-peptida nizke oz. je izločanje endogenega inzulina povsem zavrto. V primeru endogenega izločanja inzulina so vrednosti inzulina in C-peptida neustrezno normalne ali celo povišane. Takšen izvid dobimo pri inzulinomu in drugih vzrokih prekomernega izločanja inzulina kot neinzulinomski pankreatogeni hipoglikemični sindrom in inzulinški avtoimunski sindrom. V primeru eksogenega inzulina, kot je pri naključnih ali namernih zastrupitvah z inzulinom ali inzulinскими sekretagogi, je ob visokih vrednostih inzulina vrednost C-peptida povsem nizka oz. je endogeno izločanje povsem zavrto. V zelo redkih primerih gre za hipoglikemije, ki niso posledica prekomernega delovanja inzulina, endogenega ali eksogenega, za kar določamo še nekatere dodatne parametre, ki pa so težje dostopni in presegajo okvire tega prispevka. Beta-hidroksibutirat je eden od bolj dostopnih parametrov, s katerim lahko ločimo neinzulinški vzrok od inzulinškega, saj inzulin zavira sintezo ketonov. Če se hipoglikemije pojavljajo bolj redko, se poslužimo 72-urnega stradalnega testa ter tako hipoglikemijo izzovemo. Pri anamnezi in klinični sliki, pri kateri ne moremo ločiti postprandialne ali spontane hipoglikemije, se poslužimo obeh diagnostičnih metod – 5-urnega OGTT in 72-urnega stradalnega testa. Čeprav so za inzulinom značilne spontane hipoglikemije, se lahko pojavijo tudi postprandialne. 72-urni stradalni test opravimo hospitalno, v nadzorovanih pogojih, pri čemer periodično jemljemo vzorce krvi za določitev osnovnih parametrov (serumska glukoza, inzulin in C-peptid). V primeru pojava hipoglikemije takoj, še pred zdravljenjem hipoglikemije, odvzamemo t. i. kritični vzorec, ki je najbolj diagnostičen. Periodično jemanje vzorcev nam omogoča tudi retrogradno določitev parametrov v primeru hipoglikemije, ki se je zgodila v odsotnosti opozorilnih znakov in je nismo takoj zaznali. Za hipoglikemijo upoštevamo vrednosti glukoze pod 3,0 mmol/l. Test prekinemo ob simptomih hipoglikemije in vrednostih glukoze pod 2,2 mmol/l (20). Nadaljnja diagnostika je odvisna od rezultatov stradalnega testa in presega okvire tega prispevka.

V poteku 5-urnega OGTT smo ugotovili statistično značilne razlike med inzulinomsko in neinzulinomsko skupino. Razlika je bila v nižji venski koncentraciji glukoze na začetku (na tešče) in na koncu OGTT (300. minuta). Pomembno je, da med OGTT ni bilo razlik v absolutni koncentraciji inzulina in C-peptida, kar ni presenetljivo, saj ni jasne mejne vrednosti koncentracije inzulina, ki bi bila specifična za inzulinom, temveč obstaja neusklajenost med koncentracijo glukoze in nezavrtim izločanjem inzulina. V primerjavi s posamezniki, ki niso

imeli inzulinoma, so bili bolniki z inzulinomom bistveno starejši. Pri bolnikih z inzulinomom so bili znaki in simptomi hipoglikemije večinoma nevroglukopenični. Pri 70 % teh so poročali o hudi hipoglikemiji. Endogeno hiperinzulinemično hipoglikemijo je treba izključevati v pristopu k nevrološkim simptomom brez jasne diagnoze (21).



Slika 2. Algoritem diagnostike nediabetičnih hipoglikemij.

PROVOKACIJSKI TESTI

Referenčna metoda za diagnosticiranje opredeljenih kategorij intolerance za glukozo in sladkorne bolezni je 75-gramski oralni test tolerance za glukozo (OGTT). Test tolerance mešanega obroka (*angl.* Mixed meal test; MMT) zagotavlja celovitejšo fiziološko spodbudo za izločanje inzulina, saj se celice beta poleg glukoze odzivajo tudi na določene aminokisline in maščobne kisline. Oba provokacijska testa pogosto uporabljajo v kliničnih raziskavah in razvoju zdravil za sladkorno bolezen.

OGTT in MMT opravljamo zjutraj po nočnem postu > 8 ur (22, 23). Pred testom odsvetujemo naporno vadbo, uživanje alkohola, kofeina in tobaka, kar lahko vpliva na občutljivost za inzulin. Sprejem v klinično raziskovalno ustanovo pred postopkom pomaga zagotoviti skladnost s temi omejitvami. Ker lahko omejitev ogljikovih hidratov s hrano v dneh pred OGTT zmanjša toleranco za glukozo, svetujemo zadosten vnos (100–150 g OH na dan) tri dni pred testom. Po nočnem postu vstavimo kanilo v veno podlakti. Kri odvzamemo glede na izhodiščne koncentracije glukoze in inzulina, C-peptida. Za odrasle 75 g glukoze raztopimo v 250 ml vode, ki ji lahko izboljšamo okus z dodatkom nekaloričnega okusa. Popiti jo je treba v 5 minutah,

pri čemer preiskovanec med preskusom tiho sedi. Vzorce venske krvi odvzamemo vsakih 30 minut do 120 minut. Vzorčenje lahko podaljšamo na 5 ur. V MMT lahko z vzorčenjem uporabimo standardizirani obrok z določeno vsebnostjo makrohranil ali lastniški nadomestek obroka, npr. Ensure®, z vzorčenjem v časovnih točkah kot za OGTT (23).

Oralni test tolerance za glukozo (OGTT)

OGTT ima relativno visoko variabilnost (znotraj subjekta) pri ponovljenih testih s koeficientom variacije v literaturi >15 % (24). Dejavniki, ki prispevajo k variabilnosti znotraj posameznika so različne in nestalne stopnje absorpcije glukoze in privzem splahnitične glukoze, morebitna gastropareza zaradi diabetične avtonomne nevropatije ali vpliva inkretinov. To variabilnost poskusimo preseči s standardizacijo eksperimentalnih pogojev pred postopkom in med njim (22, 23).

V literaturi je opisan pogost pojav biokemične hipoglikemije pri zdravih posameznikih brez simptomov ali znakov (25 %) v različnih raziskovalnih okoljih (7). Po drugi strani pa kljub očitnemu pomanjkanju specifičnosti in ponovljivosti ostaja OGTT primerno orodje za formalno poustvarjanje okoliščin, v katerih se pojavi simptomatska hipoglikemija, kot predlagajo priporočila (2). Pojav biokemične hipoglikemije je bil pri zdravih kontrolah v naši raziskavi kar 90-%, vendar se je sprožil le pri 48 % oseb, za katere je znano, da imajo simptome hipoglikemije, kar kaže na možnost psevdohipoglikemij, kot je z uporabo stalnega spremljanja glukoze ocenil Simpsons s sod. (24).

Znano je, da na rezultate OGTT vplivajo številni dejavniki od predtestnih, predanalitičnih in analitičnih do postanalitičnih dejavnikov (25, 26), zato je njegova veljavnost delno vprašljiva, kar je bilo razvidno tudi iz naših raziskovalnih sklepov. Kljub različnim pomislekom glede ponovljivosti OGTT že več kot 50 let (27, 28), ostaja 75-g OGTT zlati standard za diagnosticiranje sladkorne bolezni.

Test tolerance mešanega obroka (MMT)

Po nočnem postu vstavimo kanilo v veno podlakti. Predlagamo standardizirani netekoči obrok (običajno zajtrk), ki je anamnestično povezan s hipoglikemičnimi simptomi. Vzorci: za analizo glukoze v plazmi, inzulina, C-peptida, merjeno ob izhodišču in nato vsakih 30 minut do simptomatske hipoglikemije oziroma do največ 5 ur (21).

Niti OGTT niti MMT nista standardizirana na doseženo raven glukoze v krvi (22). Poleg zagotavljanja podrobnih informacij o odzivih glukoze lahko OGTT/MMT uporabimo tudi za raziskovalne podatke o izločanju inzulina in občutljivosti za inzulin. Motene tolerance za glukozo (MTG) in mejne bazalne glikemije (MBG) ni mogoče zanesljivo diagnosticirati z uporabo MMT, ker test zagotavlja nestandardiziran peroralni izziv glukoze (22, 25). Diagnoza MTG oz. MBG ali sladkorne bolezni zahteva 75 g OGTT (0 min in 120 min ravni glukoze v krvi). To omogoča napredovanje ali regresijo iz ene diagnostične kategorije v drugo, npr. MTG na sladkorno bolezen ali MTG na normalno toleranco za glukozo.

SKLEP

Nediabetična hipoglikemija je razmeroma pogosta zdravstvena težava, ki zahteva celovito opredelitev. Najpogostejša oblika nediabetične hipoglikemije je postprandialna reaktivna hipoglikemija, katere benigna narava je razvidna iz anamneze in razrešljiva z ukrepi, ki temeljijo na spremembi prehranskih navad. Spontane hipoglikemije povzročajo heterogena skupina bolezni, ki zahtevajo dodatno in bolj specifično diagnostično obravnavo.

LITERATURA

1. Pongrac Barlovič D, Zavratnik A, Skvarča A, Janša K, Vukelič B, Tomažič M, et al. Self-reported hypoglycaemia in patients treated with insulin: a large Slovenian retrospectively-prospective study. *Zdr Varst* 2017;56:244–50.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709–28.
3. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med* 2014;25:415–21.
4. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab* 2000;26:337–51.
5. Galati SJ, Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2014;20:331–40.
6. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine* 2016;53:47–57.
7. Charles MA, Hofeldt F, Shackelford A, Waldeck N, Dodson LE, Bunker D, et al. Comparison of oral glucose tolerance tests and mixed meals in patients with apparent idiopathic postabsorptive hypoglycemia: absence of hypoglycemia after meals. *Diabetes* 1981;30:465–70.
8. Ferguson BK, Wilson PB. Ordered eating and its effects on various postprandial health markers: a systematic review. *J Am Nutr Assoc* 2023;42:746–57.
9. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau JL, Saudubray JM, Vantyghem MC. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:26. Dosegljivo 23. 9. 2024 na URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458880/>.
10. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Metabolic parameters in patients with suspected reactive hypoglycemia. *J Pers Med* 2021;11:276. Dosegljivo 21.04.2023 na URL: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/4/276>.
11. Hofeldt FD. Reactive hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:185–201.
12. Lupoli R, Cotugno M, Griffo E, Nosso G, Riccardi G, Capaldo B. Role of the entero-insular axis in the pathogenesis of idiopathic reactive hypoglycemia: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4441–6. Dosegljivo 21. 4. 2023 na URL <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3309>
13. Volčanšek Š, Rahne Perc U, Lunder M, Pongrac Barlovič D. No indices of increased type 2 diabetes risk in individuals with reactive postprandial hypoglycemia. *Metabolites* 2022;12:1232.
14. Perc U, Volčanšek Š, Lunder M, Pongrac Barlovič D. Vpliv reaktivne hipoglikemije pri osebah brez sladkorne bolezni na kasnejši pojav sladkorne bolezni tipa 2. In: Fras Z, Košnik M, eds. 62. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Slovensko zdravniško društvo; 2020. p.157-8.

15. Lv X, Fang K, Hao W, Han Y, Yang N, Yu Q. Identification of reactive hypoglycemia with different basic BMI and its causes by prolonged oral glucose tolerance test. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2020;13:4717–26.
16. Mumm H, Altinok ML, Henriksen JE, Ravn P, Glintborg D, Andersen M. Prevalence and possible mechanisms of reactive hypoglycemia in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;31:1105–12.
17. Tamburrano G, Leonetti F, Sbraccia P, Giaccari A, Locuratolo N, Lala L. Increased insulin sensitivity in patients with idiopathic reactive hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:875–80. Dosegljivo 21. 4. 2023 na URL <https://doi.org/10.1210/jcem-69-4-875>.
18. Cai X, Han X, Zhou X, Zhou L, Zhang S, Ji L. Associated Factors with Biochemical Hypoglycemia during an Oral Glucose Tolerance Test in a Chinese Population. *J Diabetes Res* 2017;2017:3212814.
19. Parekh S, Bodicoat DH, Brady E, Webb D, Mani H, Mostafa S, et al. Clinical characteristics of people experiencing biochemical hypoglycaemia during an oral glucose tolerance test: cross-sectional analyses from a UK multi-ethnic population. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:427–34.
20. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:519–32.
21. Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol* 2023;35:e13318. Dosegljivo 12.09.2024 na URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jne.13318>.
22. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753–9.
23. Shankar SS, Vella A, Raymond RH, Staten MA, Calle RA, Bergman RN, et al. Standardized mixed-meal tolerance and arginine stimulation tests provide reproducible and complementary measures of β -cell function: results from the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Investigative Series. *Diabetes Care* 2016;39:1602–13. Dosegljivo 12. 9. 2024 na URL <https://doi.org/10.2337/dc15-0931>.
24. Simpson EJ, Holdsworth M, Macdonald IA. Interstitial glucose profile associated with symptoms attributed to hypoglycemia by otherwise healthy women. *Am J Clin Nutr* 2008;87:354–61. Dosegljivo 31. 10. 2022 na URL <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.354>
25. Bogdanet D, O'Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F. The oral glucose tolerance test—is it time for a change?—A literature review with an emphasis on pregnancy. *J Clin Med* 2020;9:3451. Dosegljivo 18. 4. 2024 na URL <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3451>.
26. Palmu S, Rehnén S, Kautiainen H, Eriksson JG, Korhonen PE. Body surface area and glucose tolerance – the smaller the person, the greater the 2-hour plasma glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107877. Dosegljivo 18. 4. 2024 na URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719310022>.
27. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, et al. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem* 1998;35:62–7.
28. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4231–7.
29. Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S, Minami K, Maeda H, Seino S, et al. Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia* 2016;59:453–61.
30. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Assessing long-term impact of dietary interventions on occurrence of symptoms consistent with hypoglycemia in patients without diabetes: a one-year follow-up study. *Nutrients* 2022;14:497.

PRILAGAJANJE SODOBNEGA NEINZULINSKEGA ANTIDIABETIČNEGA ZDRAVLJENJA PRED POSEGI

ADJUSTMENT OF MODERN NON-INSULIN ANTIDIABETIC THERAPY PRIOR
TO PROCEDURES

MIODRAG JANIČ

IZVLEČEK

Zaviralci SGLT-2 imajo ugoden učinek na glikemijo pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, neodvisno od prisotnosti sladkorne bolezni pa zmanjšujejo tveganje za hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja in tveganje za napredovanje kronične ledvične bolezni. Agonisti receptorjev GLP-1 prav tako ugodno vplivajo na glikemijo pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, poleg tega pa imajo ugoden učinek na zmanjšanje telesne mase in zmanjšanje tveganja za velike srčno-žilne zaplete, neodvisno od prisotnosti sladkorne bolezni. Zaradi opisanih učinkov je predpisovanje obeh skupin zdravil v porastu za vse omenjene indikacije. Bolniki, ki prejemajo ta zdravila, se lahko srečujejo z različnimi diagnostičnimi in terapevtskimi posegi, neodvisno od svojih osnovnih bolezni, zaradi katerih so jim predpisali ta zdravila. Kljub svoji učinkovitosti in varnosti se ob zdravljenju z obema skupinama zdravil lahko pojavijo neželeni učinki in zapleti v določenih kliničnih okoliščinah, kot je perioperativno obdobje. Posledično je pomembna ustrezna in natančna priprava na posege, da tveganje za zaplete, evglikemično ketoacidozo ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 in regurgitacijo ter aspiracijo želodčne vsebine v pljuča pri zdravljenju z agonisti receptorjev GLP-1 zmanjšamo oz. omenjene zaplete v največji možni meri preprečimo. V splošnem velja, da je treba zaviralce SGLT-2 pred elektivnimi posegi, ki zahtevajo stradanje pred posegom, ukiniti najmanj 3 dni pred posegom. Agoniste receptorjev GLP-1 pa je večinoma treba ukiniti vsaj 7 dni pred posegom, odvisno od razpolovnega časa zdravila. Prispevek opisuje okoliščine nastanka omenjenih zapletov in trenutna priporočila za njihovo preprečevanje.

Ključne besede: posegi, zaviralci SGLT-2, agonisti receptorjev GLP-1, ketoacidoza, aspiracijska pljučnica.

ABSTRACT

SGLT-2 inhibitors have a beneficial effect on glycemia in people with type 2 diabetes. Regardless of the presence of diabetes, they also reduce the risk of hospitalisations for heart failure and the progression of chronic kidney disease. GLP-1 receptor agonists also have a beneficial effect on glycemia in individuals with type 2 diabetes. Furthermore, they have a beneficial effect in reducing body weight and reducing the risk of major cardiovascular

complications, regardless of the presence of diabetes. Due to these effects, the prescription for both groups of drugs is increasing for all the mentioned indications. Patients receiving these drugs may undergo various diagnostic and therapeutic procedures, regardless of the underlying diseases for which these drugs were prescribed. Despite their effectiveness and safety, adverse effects and complications can occur during treatment with these groups of drugs in certain clinical circumstances, such as the perioperative period. Consequently, proper and careful preparation for procedures is important to reduce the risk of complications, such as euglycemic ketoacidosis with SGLT-2 inhibitors and regurgitation and aspiration of gastric contents into the lungs with GLP-1 receptor agonists, or to prevent these complications as much as possible. In general, SGLT-2 inhibitors should be discontinued at least 3 days prior to elective procedures that require fasting. Most GLP-1 receptor agonists should be discontinued at least 7 days before the elective procedure, depending on the half-life of the drug. The article describes the circumstances of the occurrence of these complications and current recommendations for their prevention.

Keywords: procedures, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, ketoacidosis, aspiration pneumonia.

UVOD

V sodobnem zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 je v zadnjih letih na voljo vedno več učinkovitih in razmeroma varnih zdravil. Od leta 2008 Ameriški vladni urad za prehrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) za vsa antidiabetična zdravila zahteva, da se pred odobritvijo zdravila za uporabo in po njej, opravijo raziskave, ki dokazujejo njegovo srčno-žilno varnost (1). Odredba je nastala zaradi podatkov o vprašljivi srčno-žilni varnosti rosiglitazona, antidiabetičnega zdravila iz skupine tiazolidindionov, ki jih na slovenskem trgu sicer ni na voljo. Omenjene raziskave v zadnjih letih pri določenih skupinah niso dokazale le njihove varnosti, pač pa tudi superiornost pri zmanjševanju srčno-žilnih zapletov pri osebah s sladkorno boleznijo. Posledično so botrovale preizkušanju teh zdravil še pri drugih populacijah bolnikov (brez sladkorne bolezni), s čimer so se določena sodobna antidiabetična zdravila uveljavila za veliko število indikacij. Prvi med njimi so bili zaviralci natrijevega glukoznega koprenašalnega sistema 2 (SGLT-2), ki so poleg indikacije za zdravljenje hiperglikemije pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 pridobili še indikaciji za zdravljenje srčnega popuščanja in kronične ledvične bolezni, oboje neodvisno od sočasne prisotnosti sladkorne bolezni. Sledili so jim agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1), ki poleg učinkovitega zmanjšanja hiperglikemije pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 ugodno zmanjšajo telesno maso tako pri osebah s sladkorno boleznijo kot tudi pri tistih brez nje; dodatno so se izkazali tudi pri zmanjšanju števila srčno-žilnih zapletov pri obeh populacijah. Obe vrsti zdravil sta zaenkrat uradno kontraindicirani pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1, čeprav jih v določenih kliničnih okoliščinah izven odobrenih indikacij predpisujejo tudi pri njih. Vse omenjene populacije bolnikov se iz različnih razlogov srečujejo z zdravstvenim sistemom, in sicer tudi zaradi potrebe po invazivnih diagnostičnih in terapevtskih posegih (2–4).

ZAVIRALCI SGLT-2

Zaviralci SGLT-2 preprečujejo reabsorpcijo glukoze v proksimalnih tubulih ledvic, posledično povzročijo glukozurijo ter zmanjšanje ravni glukoze v krvi in glikiranega hemoglobina

(HbA1c) (5). Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 poleg njihovega učinka na glikemijo tudi izboljša klinične izide širokega spektra stanj. Zmanjša tveganje za srčno-žilne zaplete pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in znano srčno-žilno boleznijo. Raziskave srčno-žilne varnosti pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 niso pokazale le dodatne dobrobiti zdravljenja s to skupino zdravil, kumulativno zmanjšanje umrljivosti iz katerega koli ali srčno-žilnega vzroka za 16 %, pač pa so tlakovale pot za nadaljnje raziskave pri osebah brez sladkorne bolezni (6–8). Zaviralci SGLT-2 izboljšujejo izide pri bolnikih s srčnim popuščanjem, neodvisno od iztisnega deleža levega prekata; tveganje za hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja se zmanjša za 31 % (8–12). Prav tako zmanjšujejo tveganje za napredovanje kronične ledvične bolezni in srčno-žilno umrljivost ter umrljivost zaradi ledvičnih vzrokov pri teh bolnikih. Pojavnost sestavljenega ledvičnega dogodka (upad hitrosti glomerulne filtracije, napredovanja do končne ledvične odpovedi ali smrt zaradi ledvičnega vzroka) se je zmanjšala za 41 % (8, 13, 14). Učinki na srce in ledvice so neodvisni od prisotnosti sladkorne bolezni tipa 2.

Zaviralci SGLT-2 so zelo selektivna, učinkovita in dobro prenosljiva antihiperglikemična zdravila, ki jih odmerjamo enkrat ali dvakrat (kadar so predpisana v fiksni kombinaciji z metforminom) dnevno. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 ne povečajo tveganja za pojav hipoglikemij. Učinkoviti, varni in dobro prenosljivi so tudi pri krhkih, starejših osebah (15).

Neželeni učinki zaviralcev SGLT-2

Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci SGLT-2 so redki in v veliki meri preprečljivi. Najpogostejši neželeni učinki so glivične okužbe sečil in spolovil (vulvovaginitis, balanitis). Te potekajo blago in brez zapletov, preprečujemo pa jih z ustrezno intimno higieno in nošenjem spodnjega perila iz naravnih materialov. Dodatno se pri zdravljenju z zaviralci SGLT-2 lahko pojavi hipotenzija ali dehidracija, kar preprečujemo s prilagoditvijo antihipertenzivnega in diuretičnega zdravljenja. Opisani so tudi zelo redki primeri nekrotizirajočega fasciitisa perineja oziroma Fournierjeve gangrene. Med najnevarnejšimi neželenimi učinki je poleg Fournierjeve gangrene (evglikemična) ketoacidoza (16).

Ketoacidoza ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2

Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 lahko povzroči pomemben zaplet – ketoacidozo, ki je pogosto evglikemična. Povezana je s povečanim tveganjem za neželene izide zdravljenja in podaljšanjem hospitalizacije. Ketoacidoza ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 je redka, njeno pojavnost pa je težko oceniti natančno. Ena od metaanaliz velikih randomiziranih raziskav je pokazala, da eden na 1014 zdravljenih bolnikov utrpí škodo ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 zaradi ketoacidoze; interval zaupanja med 2413 in 554, v povprečnem času zdravljenja 2,35 leta (2, 16, 17). V manjši nedavni raziskavi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili hospitalizirani zaradi ketoacidoze (22,5 % jih je prejelo zaviralec SGLT-2), so pokazali primerljivo stopnjo sočasnih okužb in bolnišnične umrljivosti med uporabniki zaviralcev SGLT-2 in bolniki, ki zaviralcev SGLT-2 niso prejeli. So pa imeli uporabniki zaviralcev SGLT-2 statistično signifikantno nižjo umrljivost iz katerega koli vzroka v primerjavi s tistimi, ki zaviralcev SGLT-2 niso prejeli (12,5 % v primerjavi s 52,7 %) v obdobju povprečnega spremljanja približno 3 let (18).

Zaviralci SGLT-2 lahko povzročijo ketoacidozo zaradi povečanega razmerja med glukagonom in inzulinom. Pojavlja se lahko pri normalnih ali malo zvišanih koncentracijah glukoze v krvi (koncentracija glukoze < 14 mmol/l), zaradi česar je pogosto evglikemična. Zaradi glukozurije ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 pride namreč do znižanja ravni glukoze v krvi, kar zmanjša spodbujeno izločanje inzulina, obenem pa pride do neposrednega in posrednega

spodbujanja izločanja glukagona. To vodi v povečano lipolizo in ketogenezo. Zaviralci SGLT-2 v ledvicah poleg glukozurije in zmanjšane reabsorpcije natrija povečajo reabsorpcijo ketonov in izgubo tekočine, kar dodatno prispeva k hitrejšemu razvoju ketoacidoze. Zaradi zmanjšane izločanja ketonov in njihove povečane proizvodnje pride do pomembne ketonemije in posledično acidoze s povečano anionsko vrzeljo (15, 16). Pomembno je ločiti evglikemično (z zaviralci SGLT-2 povzročeno) ketoacidozo od metforminske laktacidoze, ki je v okoliščinah, ko se pojavlja evglikemična ketoacidoza, redka. Za evglikemično ketoacidozo je značilen $\text{pH} < 7,3$; koncentracija β -hidrokisbutirata $\geq 3,8$ mmol/l (serumska ketonemija), serumski laktat je normalen ali blago povišan, anionska vrzel je zvečana > 10 mmol/l. Za metforminsko laktacidozo je značilen $\text{pH} < 7,35$; koncentracija β -hidroksibutirata je normalna (serumski ketoni niso zaznavni), medtem ko je serumski laktat zvečan > 5 mmol/l, kot tudi anionska vrzel > 10 mmol/l (19).

Tveganje za ketoacidozo ob jemanju zaviralcev SGLT-2 ob posegih je verjetno največje pri indikaciji sladkorne bolezni tipa 2, manjše pa pri bolnikih s srčnim popuščanjem brez sladkorne bolezni in verjetno najmanjše pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo (3b in višje stopnje) (17). Razvoj evglikemične ketoacidoze je najverjetnejši zgodaj po uvedbi zdravljenja (v prvih šestih mesecih), čeprav se lahko pojavi kadar koli ob jemanju zdravljenja. Največje tveganje je pri oblikah sladkorne bolezni s pomembno zmanjšano funkcijsko rezervo celic beta (kot je npr. pri sladkorni bolezni tipa 1, pankreatogeni sladkorni bolezni). Povečano pa je tudi pri podaljšanem času trajanja posta oziroma zelo omejenega vnosa hrane, zmanjšanem vnosu ogljikovih hidratov, pripravi črevesa za poseg ali ob posegu na črevesju, pri dehidraciji ter sočasnih akutnih boleznih (aktivna okužba, sepsa, šok, nujni operativni poseg) ter intenzivni ali dolgotrajni telesni dejavnosti neodvisno od prisotnosti sladkorne bolezni. Tveganje je lahko povečano tudi zaradi nezadostnega odmerjanja inzulina pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se zdravijo z inzulinom (2, 15, 16).

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralec SGLT-2, moramo ob prisotnosti simptomov ali sprožilnih dejavnikov za ketoacidozo preveriti ketone v urinu ali serumu (priporočljivo določanje β -hidroksibutirata v serumu v Sloveniji ni rutinsko dostopno; značilna je ketonurija vsaj 2+, ki pa je lahko lažno negativna). Pri tem je za diagnozo potrebna potrditev acidoze in podatki o prejetem zaviralcu SGLT-2. Evglikemična ketoacidoza je zaradi atipične prezentacije, skoraj normalne ravni glukoze v krvi ali normoglikemije mnogokrat prepozno opažena ali pa celo spregledana. Pomembno je vedeti, da glukozurija in ketonemija lahko vztrajata še 9–10 dni po prenehanju jemanja zaviralca SGLT-2 (2, 16, 20).

Zdravljenje ketoacidoze, povzročene z zaviralci SGLT-2, se pomembno ne razlikuje od zdravljenja diabetične ketoacidoze pri bolnikih, ki zaviralca SGLT-2 ne prejemajo. Prvo in ključno je zaviralec SGLT-2 takoj ukiniti. Pomembno je nadomeščanje inzulina, ki omogoča korekcijo acidoze in zavira ketogenezo (ob hiperglikemiji pa omogoča tudi normalizacijo koncentracije glukoze v krvi) ter zagotavljanje volumskega in elektrolitskega ravnovesja (15, 16). Zdravljenje običajno poteka v enoti intenzivne terapije, kjer je mogoče izvajati kontrole glukoze, elektrolitov in pH v rednih časovnih intervalih. Obenem pri bolniku spremljamo življenjske funkcije, krvni tlak, srčno frekvenco, frekvenco dihanja, stanja zavesti in diureze. Inzulin je treba nadomeščati v kontinuirani infuziji (tudi pri evglikemični ketocidozi), priporočeni začetni odmerek je 0,05–0,1 E/kg/h, sočasno je nujno nadomeščanje tekočin, in sicer sprva običajno kristaloidov, ob normoglikemiji pa zaradi preprečevanja hipoglikemije dodajamo 5-% ali 10-% raztopino glukoze (21). Šele ob popolnem izzvenetju acidoze, ko bolnik normalno uživa tekočine in hrano, lahko preidemo na zdravljenje z inzulinom v podkožnih

aplikacijah (15, 22). Cilji zdravljenja ketoacidoze so zmanjšanje koncentracije ketonov v krvi za 0,5 mmol/l/h, porast serumskega bikarbonata za 3,0 mmol/l/h, upad koncentracije glukoze v krvi, če ne gre za evglikemično ketoacidozo, za 3,0 mmol/l in vzdrževanje serumske koncentracije kalija med 4,0 in 4,5 mmol/l. Zdravljenje prilagajamo tako, da se približamo doseganju opisanih ciljev, kar opravičuje potrebo po zdravljenju v intenzivni enoti in pogostemu določanju opisanih parametrov. Ob pojavu ketoacidoze zaradi zdravljenja z zaviralci SGLT-2 moramo vedno opredeliti tudi njen sprožilni dejavnik (16).

Prilaganje zdravljenja z zaviralci SGLT-2 pred posegi

Zaviralec SGLT-2 je treba ne glede na indikacijo ukiniti tri dni (72 h) pred nenujnim posegom. Za popolno eliminacijo zdravila iz telesa je namreč potrebnih 4–5 razpolovnih dob, ki znašajo do 13 h. Natančneje je opuščanje zaviralcev SGLT-2 prikazano v tabeli 1. Ta način pomembno zmanjša tveganje za diabetično ketoacidozo, popolnoma pa je ne prepreči. V primeru, da bolnik zdravila ni prenehal jemati pravočasno, je treba poseg odložiti. Če bolnik jemlje fiksno kombinacijo zdravila z metforminom, je to treba nadaljevati v monoterapiji in ga ukiniti zgolj na dan posega. Enako pravilo velja tudi za vse posege (tudi kolonoskopijo), za katere je potrebna priprava črevesa z omejenim vnosom ogljikovih hidratov. Za ultrakratke posege, ko so bolniki tešči zgolj pred posegom in še isti dan normalno jedo, je varno zaviralec SGLT-2 ukiniti le na dan posega (npr. elektivna gastroskopija brez priprave črevesa). Po ukinitvi zaviralca SGLT-2 je potreben reden nadzor ravni glukoze v krvi in po potrebi uvedba drugih zdravil za njeno uravnavanje (perioperativno predvsem inzulin, pri čemer je potrebna previdnost pri prilagajanju insulina zaradi glukozurije) (2, 15, 20, 23).

Tabela 1. Na slovenskem trgu dostopni zaviralci SGLT-2 z načinom odmerjanja in razpolovnim časom ter časom opustitve pred posegom.

Učinkovina	Komercialno ime	Odmerjanje	Razpolovni čas	Prenehanje jemanja pred posegom
Dapagliflozin	Forxiga	Per os, enkrat dnevno	~ 13 h	3 dni (izpustiti vsaj 3 odmerke)
Empagliflozin	Jardiance	Per os, enkrat dnevno	~ 7–8 h	3 dni (izpustiti vsaj 3 odmerke)
Dapagliflozin/metformin	Xigduo	Per os, dvakrat dnevno	~ 13 h	3 dni (izpustiti vsaj 6 odmerkov)
Empagliflozin/metformin	Synjardy	Per os, enkrat ali dvakrat dnevno	~ 7–8 h	3 dni (izpustiti vsaj 6 odmerkov)

Če bolnik ni prenehal jemati zaviralec SGLT-2 vsaj 72 h pred posegom in posega ni možno odložiti, je treba izmeriti glukozo v krvi, ketone v krvi in/ali urinu ter presežek baz v krvi. Ob normalnih vrednostih ketonov in presežku baze > -5 je svetovano urno merjenje ketonov med posegom in na 2 uri po posegu, dokler se bolnik ne začne normalno prehranjevati. Povišane vrednosti ketonov v krvi in presežku baze > -5 (ketoza brez acidoze) kažejo na stradanje. Med posegom za zmanjšanje tveganja ketoze in acidoze priporočajo nadomeščanje insulina in glukoze. V primeru ketoze z acidozo (povišane vrednosti ketonov v krvi in presežek baze < -5) je treba poseg odložiti, seveda če je to mogoče, ter optimizirati bolnikovo stanje. V primeru nujnega posega pri bolniku, ki jemlje zaviralec SGLT-2, je treba tega takoj ukiniti in bolnika po posegu premestiti na oddelek za intenzivno nego ali terapijo, kjer je možnost stalnega nadzora in po potrebi zdravljenja diabetične ketoacidoze (2, 20, 23).

Zaviralec SGLT-2 je možno ponovno uvesti 24 ur po tem, ko bolnik začne uživati hrano in tekočine normalno per os; pri velikih operativnih posegih pa najhitreje po 72 urah oziroma kasneje, če se do takrat še ne prehranjuje normalno (2). Če je bolnik utrpel evglikemično/perioperativno z zaviralcem SGLT-2 povezano ketoacidozo, je glede ponovne uvedbe zaviralca SGLT-2 potreben posvet z diabetologom, kardiologom oz. nefrologom (3).

AGONISTI RECEPTORJEV GLP-1

Agoniste receptorjev GLP-1 uporabljamo pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 in debelosti. Pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 so se izkazali za učinkovita zdravila pri hitrem zmanjšanju ravni glukoze v krvi in HbA1c. Agonisti receptorjev GLP-1 imajo v monoterapiji nizko tveganje za hipoglikemijo brez klinično pomembne razlike v hipoglikemičnih dogodkih med zdravili znotraj razreda. Poleg tega se je v zadnjih letih pokazalo, da zmanjšajo število velikih srčno-žilnih dogodkov (neusodni miokardni infarkt, možganska kap, srčno-žilna smrt) pri tej populaciji. Injekcijski semaglutid v odmerku 1,0 mg tedensko je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 tudi ugodno zmanjšal tveganje za poslabšanje kronične ledvične bolezni, medtem ko je v odmerku 2,4 mg pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, debelostjo in srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem zmanjšal simptome srčnega popuščanja ter izboljšal telesno zmogljivost (24–26). Pri osebah z debelostjo poleg ugodnega učinka na telesno maso, ki jo agonisti receptorjev GLP-1 znižajo do razsežnosti, ki se približuje učinku bariatrične kirurgije, je semaglutid v odmerku 2,4 mg pokazal tudi pomemben učinek na izboljšanje simptomov srčnega popuščanja in zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti oz. zapletov. Kmalu se nam na slovenskem trgu obeta še tirzepatid, prvi dvojni agonist receptorjev GLP-1 in receptorjev od glukoze odvisnega inzulinotropnega polipeptida (GIP); gre za inovativno učinkovino, ki ne le učinkovito zmanjša koncentracijo glukoze v krvi ter dolgoročno uravna glikemijo do normoglikemije, pač pa omogoča še večje zmanjšanje telesne mase v primerjavi z do sedaj dostopnimi zdravili (27–30).

Agonisti receptorjev GLP-1 se med seboj razlikujejo predvsem po razpolovnem času. Večina se aplicirajo z injekcijo, subkutano, semaglutid pa lahko tudi peroralno. Mehanizem delovanja je posredovan preko učinkov na različne organe oz. organske sisteme. Agonisti receptorjev GLP-1 spodbujajo proizvodnjo in izločanje inzulina iz celic beta ter zavirajo sproščanje glukagona iz celic alfa trebušne slinavke v odvisnosti od ravni glukoze v krvi. Dodatno spodbujajo proliferacijo in zmanjšujejo apoptozo celic beta. Prav tako zmanjšujejo proizvodnjo in povečajo privzem glukoze v jetra ter spodbujajo proizvodnjo prostih maščobnih kislin. Povečujejo tudi privzem glukoze v skeletne mišice. Upočasnijo motiliteto in praznjenje želodca ter izločanje želodčnih sokov. V možganih zavirajo apetit in spodbujajo občutek sitosti, kar pomeni zmanjšanje energijskega vnosa. Njihovo delovanje na srčno-žilni sistem in ledvice je posredovano preko protivnetnih, presnovnih in tudi hemodinamskih učinkov (31, 32).

Neželeni učinki agonistov receptorjev GLP-1 in tveganje ob pripravi na posege

Najpogostejši neželeni učinki agonistov receptorjev GLP-1 so slabost, bruhanje in driska. Poleg teh se pojavljajo še dispepsija, gastroezofagealni refluks, zaprtje, napihnjenost ter bolečine v trebuhu, ki so lahko povezane z žolčnimi kamni. Redko je opisan tudi akutni pankreatitis, zaradi česar smo pri osebah z osebno anamnezo tega stanja previdni pri njihovem uvajanju. Neželeni učinki so odvisni od odmerka zdravila ter so pogostejši pri kratko delujočih zdravilih (tabela 2). Zaradi zmanjšanja pojavnosti neželenih učinkov je potrebna postopna titracija odmerkov (4, 32).

V perioperativnem obdobju je uporaba agonistov receptorjev GLP-1 lahko povezana s povečanim tveganjem za regurgitacijo in aspiracijo želodčne vsebine zaradi upočasnjene praznjenja želodca in zastajanja želodčne vsebine. Priporočila za perioperativno obravnavo bolnikov doslej niso obravnavala posebnih ukrepov pri bolnikih, zdravljenih z agonisti receptorjev GLP-1. V zadnjem času pa se pojavlja vedno več opisov kliničnih primerov regurgitacije in/ali aspiracije želodčne vsebine med uvajanjem v splošno anestezijo in ob ekstubaciji. Opisan je zastoj trdnih snovi in tekočine v želodcu med endoskopskimi posegi, vedno več pa poročajo tudi o zastoju želodčne vsebine, ki so jo ugotovili s perioperativnim ultrazvokom želodca (32). Posledično lahko sklepamo, da je zdravljenje z agonisti receptorjev GLP-1 povezano s povečanim tveganjem za zastoj želodčne vsebine in aspiracijo ali regurgitacijo te v perioperativnem obdobju. Dokazi glede minimalnega obdobja prenehanja zdravljenja z agonisti receptorjev GLP-1 so pičli, dodatno pa se pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 pojavlja tveganje za poslabšanje urejenosti sladkorne bolezni ob opustitvi zdravljenja pred posegi. Po drugi strani pa so bolniki z gastroparezo iz različnih vzrokov, vključno s tistimi, ki jemljejo druga zdravila (npr. opioide), prav tako lahko podvrženi povečanemu tveganju za aspiracijo želodčne vsebine med posegi s sedacijo ali splošno anestezijo, pa vendar zanje ni prilagojenih priporočil, razen za bolnike s hudo gastroparezo, zaradi katere potrebujejo operativni poseg. Zanje je priporočeno, da 24 ur pred posegom uživajo le tekočo hrano/tekočino. Posledično se pojavljajo določeni protiangumenti nekaterih združenj, ki nasprotujejo potrebi po posebnih periproceduralnih priporočilih za bolnike, zdravljene z agonisti receptorjev GLP-1 (33, 34).

Prilagajanje zdravljenja z agonisti receptorjev GLP-1 pred posegi

Regurgitacija želodčne vsebine ter njena aspiracija v pljuča med uvodom v splošno anestezijo je redek, a resen zaplet s pojavnostjo 1 na 3000 do 4000 elektivnih posegov (35). Pnevmonitis, aspiracijska pljučnica in druge poškodbe pljuč so povezani s povečano obolevnostjo in so najpogostejši vzrok z anestezijo povezane umrljivosti (36, 37). Največji dejavnik tveganja zanje je prisotnost hrane ali tekočine v želodcu neposredno pred posegom (38). Trenutna priporočila za čas teščosti pred operativnimi posegi v splošni anesteziji so namenjena zmanjšanju tveganja za aspiracijo želodčne vsebine v pljuča z zmanjšanjem predoperativnega volumna želodca in kislosti želodčne vsebine (39). Zdravljenje z agonisti receptorjev GLP-1 zaradi upočasnjene praznjenja želodca pa lahko kljub ustreznemu (priporočenemu ali podaljšanemu) času teščosti pred posegom povzroči regurgitacijo želodčne vsebine ter aspiracijo te v pljuča med uvodom v splošno anestezijo ali med proceduralno sedacijo. Dejavniki tveganja, ki povečujejo možnost upočasnjene praznjenja želodca, regurgitacije in aspiracije želodčne vsebine so: nedavno na novo predpisano zdravlilo (v zadnjih 8–12 tednih), velik odmerek zdravila ali čas povečanja (titracije) odmerka, gastrointestinalni simptomi med zdravljenjem (slabost, bruhanje, napenjanje v trebuhu), predhodni operativni posegi gastrointestinalnega trakta, anamneza gastroezofagealnega refluksa, morbidna debelost, slabo urejena sladkorna bolezen ali avtonomna nevropatija, sočasno zdravljenje z opiodi, tricikličnimi antidepresivi, zaviralci protonske črpalke, prekomerno uživanje alkohola in marihuane (32). Zaradi pomanjkanja podatkov je incidenca regurgitacije želodčne vsebine in njene aspiracije v pljuča zaradi predoperativne uporabe agonistov receptorjev GLP-1 neznana (4, 32, 40–42). Gre namreč za veliko heterogenost večinoma majhnih raziskav oz. opisov kliničnih primerov, pri katerih je bila večina podatkov iz posameznih centrov, raziskave pa so bile retrospektivne in opazovalne. Posledično so bile tudi preučevane populacije zelo različne, z različnimi indikacijami za zdravljenje z agonisti receptorjev GLP-1, različnimi odmerki, trajanjem uporabe, vrstami zdravil in časi teščosti.

Stopnja dokazov je zato nizka, večina dostopnih priporočil, na katerih temeljijo tudi slovenska, pa temelji na mnenjih strokovnjakov (*angl. expert opinion*) (32).

Predoperativna priprava bolnika, ki prejema agonist receptorjev GLP-1, je po priporočilih Ameriškega združenja za anesteziologijo (ASA) ob elektivnih posegih ne glede na učinkovino in indikacijo za zdravljenje z agonistom receptorjev GLP-1 takšna (42):

- potrebno je pravočasno prenehanje jemanja agonista receptorjev GLP-1 pred posegom in izpuščanje zadostnega števila odmerkov, kar je opredeljeno v tabeli 2;
- če ima bolnik na dan posega katerega koli od simptomov (huda slabost in/ali bruhanje, spahovanje, napihnjenost in/ali bolečine v trebuhu), tudi v primeru, da je ustrezno prenehal z jemanjem zdravila, je treba razmisliti o preložitvi elektivnega posega; z bolnikom in kirurgom ali zdravnikom, ki bo izvajal poseg v analgesedaciji, se je treba pogovoriti o tveganju za regurgitacijo želodčne vsebine ter aspiracijo te v pljuča;
- če bolnik ni ustrezno prenehal z jemanjem agonista receptorjev GLP-1 in je brez zgoraj naštetih gastrointestinalnih simptomov, se je treba z bolnikom ter kirurgom ali zdravnikom, ki bo izvajal poseg v analgesedaciji, najprej pogovoriti o tveganju za regurgitacijo želodčne vsebine ter aspiracijo te v pljuča ter možnosti, da se poseg preloži; možna je tudi ultrazvočna ocena želodčne vsebine, na podlagi katere se odločimo, ali je poseg varno izpeljati, ga preložiti ali pa ravnati po principu hitrosekvenčne intubacije, če je poseg nujen;
- če bolnik agonista receptorjev GLP-1 ni prejemal dalj časa, kot je priporočeno za predoperativno pripravo, se je treba posvetovati z diabetologom, da se izognemo perioperativni hiperglikemiji.

Tabela 2. Na slovenskem trgu dostopni agonisti receptorjev GLP-1 z načinom odmerjanja in razpolovnim časom ter časom opustitve pred posegom; kratko delujoča sta le eksenatid IR in liksizenatid, ostali so dolgo delujoči.

Učinkovina	Komercialno ime	Odmerjanje	Razpolovni čas	Prenehanje jemanja pred posegom
Eksenatid IR	Byetta	sc., dvakrat dnevno	~ 2,4 h	1 dan (izpustiti 1 odmerek)
Liksizenatid	Lyxumia	sc., enkrat dnevno	~ 3 h	1 dan (izpustiti 1 odmerek)
Liraglutid	Victoza	sc., enkrat dnevno	~ 13 h	1 dan (izpustiti 1 odmerek)
Eksenatid ER	Bydureon	sc., enkrat tedensko	~ 2,4 h	vsaj 1 teden (izpustiti vsaj 2 odmerka)
Dulaglutid	Trulicity	sc., enkrat tedensko	~ 5 dni	vsaj 1 teden (izpustiti vsaj 2 odmerka)
Semaglutid	Ozempic	sc., enkrat tedensko	~ 7 dni	vsaj 1 teden (izpustiti vsaj 2 odmerka)
Semaglutid	Rybelsus	per os, enkrat dnevno	~ 7 dni	vsaj 1 teden (izpustiti vsaj 8 odmerkov)
Tirzepatid*	Mounjaro	sc., enkrat tedensko	~ 5 dni	vsaj 1 teden (izpustiti vsaj 2 odmerka)
Liraglutid/inzulin degludek	Xultophy	sc., enkrat dnevno	~ 13 h / ~72 h (3 dni)	2 dni (izpustiti vsaj 2 odmerka)
Liksizenatid/inzulin glargin	Suliqua	sc., enkrat dnevno	~ 3 h / ~12–14 h	1 dan (izpustiti 1 odmerek)

sc. – subkutano; * Zdravilo v Sloveniji trenutno še ni dostopno, ga pa nekateri bolniki pridobivajo iz drugih držav, kjer je že na voljo.

Tako kot za ostale bolnike tudi za bolnike, ki jemljejo agoniste receptorjev za GLP-1, veljajo splošna priporočila za predoperativno stradanje, saj zaenkrat ni podatkov o tem, da bi bilo potrebno čas predoperativnega stradanja dodatno prilagoditi oz. podaljšati. Kljub temu nekateri menijo, da je smiselno uvesti tekočo dieto vsaj 24 ur pred posegom. Določena priporočila svetujejo tudi uporabo prokinetikov (metoklopramid, eritromicin) oz. želodčne dekompresije z nazogastrično sondo, in sicer v primerih, ko bolnik ni pravočasno prenehal jemati agonista receptorjev GLP-1 (32). Po posegu je potreben nadzor nad glikemijo, ravno-vesjem tekočin in potencialnimi gastrointestinalnimi zapleti. Ponovna uvedba zdravljenja z agonisti receptorjev GLP-1 je indicirana, ko bolnik ponovno normalno začne uživati hrano in tekočine per os (42). Priporočen je posvet z diabetologom (4).

Določena združenja menijo, da bi bilo treba prenehati zdravljenje z agonisti receptorjev GLP-1 pred posegi še dalj časa, kot navajamo v povzetku priporočil ameriških anesteziologov, ki smo jih povzeli v Sloveniji, in sicer za vsaj tri razpolovne dobe zdravila, kar bi zagotovilo do 88 % eliminacije zdravila. Taka strategija je morda lahko primerna za osebe, ki se zdravijo z agonisti receptorjev GLP-1 zaradi debelosti, medtem ko za osebe, zdravljene zaradi sladkorne bolezni tipa 2, težko prihaja v poštev, saj bi zahtevala kompleksnejšo predoperativno pripravo in potrebo po premostitveni uvedbi drugih antihyperglikemičnih zdravil (32).

ZAKLJUČEK

Opisana tveganja oz. možni zapleti pri uporabi sodobnega neinzulinskega antidiabetičnega zdravljenja ne pretehtajo vseh opisanih koristi omenjenih zdravil. Posledično je potrebno, da s(m)o s pripravo in ravnanjem v opisanih kliničnih okoliščinah seznanjeni tako terapevti kot tudi dobro informirani bolniki, s čimer se bomo v dobršni meri lahko popolnoma izognili neželenim izhodom.

LITERATURA

1. González-Gálvez G, Castro-Martínez MG. Cardiovascular safety of antidiabetic drugs. *Med Int Méx* 2021;37:244-55.
2. Crowley K, Scanail PO, Hermanides J, Buggy DJ. Current practice in the perioperative management of patients with diabetes mellitus: a narrative review. *Br J Anaesth* 2023;131:242-52.
3. Zdravković M, Krajnc M, Janež A, Janić M, Poredoš P, Moller Petrun A. Perioperativna obravnava pacientov, ki se zdravijo z zaviralci SGLT-2. In Zdravković M, Moller Petrun A, eds. Perioperativna obravnava pacientov, ki se zdravijo s sodobno neinzulinsko antidiabetično terapijo - priporočila v sprejemanju. Ljubljana: SZAIM, 2024. p. 5.
4. Moller Petrun A, Poredoš P. Perioperativna obravnava pacientov, ki se zdravijo z agonisti receptorjev za GLP-1. n: Zdravković M, Moller Petrun A, eds. Perioperativna obravnava pacientov, ki se zdravijo s sodobno neinzulinsko antidiabetično terapijo - priporočila v sprejemanju. Ljubljana: SZAIM, 2024. p. 3.

5. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
7. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;374:1094.
8. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZI, et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol* 2022;38:1153-67.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021;143:326-36.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
12. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.
13. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
14. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27.
15. Koceva A, Kravos Tramsek NA. From Sweet to Sour: SGLT-2-Inhibitor-Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *J Pers Med* 2024;14:665.
16. Pučnik T, Lunder M, Janić M. Diabetična ketoacidoza: redek, a resen zaplet zdravljenja z zaviralci SGLT-2 – pregled literature in prikaz serije primerov. *Zdrav Vestn* 2023;92:468-75.
17. Pučnik T, Lunder M, Janić M. Dodatek k prispevku "Diabetična ketoacidoza: redek, a resen zaplet zdravljenja z zaviralci SGLT-2 – pregled literature in prikaz serije primerov". *Zdrav Vestn* 2024;93:146.
18. Nakhleh A, Othman A, Masri A, Zloczower M, Zolotov S, Shehadeh N. Clinical Outcomes of Diabetic Ketoacidosis in Type 2 Diabetes Patients with and without SGLT2 Inhibitor Treatment: A Retrospective Study. *Bio-medicines* 2023;11:2689.
19. Lu H, Lu H, Kosinski C, Wojtuszczyńska A, Zanchi A, Carron PN, et al. SGLT2 Inhibitors, What the Emergency Physician Needs to Know: A Narrative Review. *J Clin Med* 2021;10:2036.
20. Williams SP, Stevens JL, Rajendran YK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of perioperative euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2022;83:1-2.
21. Dhataria KK, Joint British Diabetes Societies for Inpatient C. The management of diabetic ketoacidosis in adults-An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabet Med* 2022;39:e14788.
22. Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ* 2020;371:m4147.
23. ADS, ADEA, DA, NZSSD and ANZCA. Periprocedural Diabetic Ketoacidosis (DKA) with SGLT2 Inhibitor Use In People with Diabetes - Alert Update May 2023. Dosegljivo 31. 5. 2024 na URL https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/05/ADS-ADEA-ANZCA-NZSSD_DKA_SGLT2i_Alert_Ver-May-2023.pdf.

24. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol* 2023;20:463-74.
25. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109-21.
26. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024;390:1394-407.
27. Jensterle M, Rizzo M, Haluzik M, Janez A. Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. *Adv Ther* 2022;39:2452-67.
28. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2023;389:1069-84.
29. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221-32.
30. Koceva A, Kravos Tramšek NA, Lunder M, Janić M. Preboj v zdravljenju presnovnih bolezni: inovativna molekula tirzepatid. *Farm Vestn* 2023;74:353-61.
31. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:Suppl 3:5-29.
32. Milder DA, Milder TY, Liang SS, Kam PCA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a narrative review of clinical pharmacology and implications for peri-operative practice. *Anaesthesia* 2024;79:735-47.
33. Hashash JG, Thompson CC, Wang AY. AGA Rapid Clinical Practice Update on the Management of Patients Taking GLP-1 Receptor Agonists Prior to Endoscopy: Communication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:705-7.
34. AGA, AASLD, ACG, ASGE and NASPGHAN. No data to support stopping GLP-1 agonists prior to elective endoscopy. Dosegljivo 14. 9. 2024 na URL <https://gastro.org/news/gi-multi-society-statement-regarding-glp-1-agonists-and-endoscopy/>.
35. Neilipovitz DT, Crosby ET. No evidence for decreased incidence of aspiration after rapid sequence induction. *Can J Anaesth* 2007;54:748-64.
36. Warner MA, Meyerhoff KL, Warner ME, Posner KL, Stephens L, Domino KB. Pulmonary Aspiration of Gastric Contents: A Closed Claims Analysis. *Anesthesiology* 2021;135:284-91.
37. Cook TM, Woodall N, Harper J, Benger J, Fourth National Audit P. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 2: intensive care and emergency departments. *Br J Anaesth* 2011;106:632-42.
38. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists: Risk of Aspiration during Anesthesia. ISMP Canada Safety Bulletins. Dosegljivo 14. 9. 2024 na URL <https://ismpcanada.ca/bulletin/glucagon-like-peptide-1-glp-1-receptor-agonists-risk-of-aspiration-during-anesthesia/>.
39. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology* 2017;126:376-93.
40. Bloomgarden Z. Should glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment be withheld in preoperative management? *J Diabetes* 2023;15:712-3.
41. Hulst AH, Polderman JAW, Siegelaa SE, van Raalte DH, DeVries JH, Preckel B, et al. Preoperative considerations of new long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetes mellitus. *Br J Anaesth* 2021;126:567-71.
42. Joshi GP. Anesthetic Considerations in Adult Patients on Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Gastrointestinal Focus. *Anesth Analg* 2024;138:216-20.

TUMORJI HIPOFIZE: OD KLINIČNE PREZENTACIJE DO SODOBNE INTERDISCIPLINARNE OBRAVNAVE

PITUITARY TUMOURS: FROM CLINICAL PRESENTATION TO CONTEMPORARY INTERDISCIPLINARY MANAGEMENT

MOJCA JENSTERLE SEVER

IZVLEČEK

Hipofizni tumorji so neoplazme, ki zrastejo v turškem sedlu. Najpogostejši so adenomi hipofize, ki so tretji najpogostejši tumorji osrednjega živčevja. Predstavljajo približno 18 % vseh intrakranialnih tumorjev in so tretji najpogostejši intrakranialni tumorji, ki zahtevajo kirurški poseg, takoj za gliomi in meningiomi. Prevalenca bolezni v splošni populaciji je ocenjena na 17 %. Objava je interdisciplinarna, vključuje endokrinologa, nevroradiologa, oftalmologa, nevrokirurga, patologa, družinskega zdravnika ter po potrebi raditerapevta in otorinolaringologa. Klinična prezentacija je raznolika, od incidentalomov do lokalnih učinkov, ki jih povzročajo veliki adenomi, oziroma sekundarnih simptomov zaradi presežka ali pomanjkanja hipofiznih hormonov. Bolnike s simptomi in znaki presežka ali pomanjkanja hipofiznih hormonov napotimo na pregled v endokrinološko ambulantno. Ob prisotnosti bolj nespecifičnih simptomov in znakov, kot so glavobol oziroma izpadi vidnega polja ali dvojni vid, ga zaradi izključitve pogostejših, neendokrinoloških vzrokov omenjenih težav najprej napotimo k nevrologu oziroma oftalmologu. Če s slikovno diagnostiko dokažemo ekspanzivno lezijo v turškem sedlu ali okolici, bolnika obvezno napotimo k endokrinologu. Podrobna interdisciplinarna ocena z uporabo sodobnih diagnostičnih metod pomaga razvrstiti adenome hipofize v različne podtipove in opredeliti značilnosti, ki pomagajo pri izbiri najčinkovitejšega sodobnega zdravljenja.

Ključne besede: adenomi hipofize, kraniofaringeomi, hipopituitarizem, apopleksija.

ABSTRACT

Pituitary tumours are neoplasms that grow in the sella turcica. The most common are pituitary adenomas, which are the third most common central nervous system tumours. They account for approximately 18% of all intracranial tumours and are the third most common intracranial tumour requiring surgery, after gliomas and meningiomas. The prevalence of the disease in the general population is estimated at 17%. Treatment is interdisciplinary, involving an endocrinologist, a neuroradiologist, an ophthalmologist, a neurosurgeon, a pathologist, a general practitioner, and, if necessary, a radiotherapist, an otorhinolaryngologist. The clinical presentation is varied, ranging from incidentalomas to local effects caused by

large adenomas or secondary symptoms due to excess or deficiency of pituitary hormones. Patients with symptoms and signs of excess or deficiency of pituitary hormones are referred to the endocrinologists. In the presence of non-specific symptoms and signs, such as headache or visual field loss or double vision, the patient should first be referred to a neurologist or ophthalmologist in order to exclude more common, non-endocrinological causes of these problems. If imaging demonstrates an expansive lesion in or around the sella turcica, the patient should be referred to an endocrinologist. A detailed interdisciplinary assessment using modern diagnostic methods helps to classify pituitary adenomas into different subtypes and to identify features that help to select the most effective modern treatment.

Keywords: pituitary adenomas, craniopharyngiomas, hypopituitarism, apoplexy.

UVOD

Hipofizni tumorji so neoplazme, ki zrastejo v turškem sedlu ali njegovi neposredni bližini. Najpogostje nastanejo iz celic hipofize. Tradicionalno te tumorje imenujemo hipofizni adenomi, v najnovejši klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za tumorje osrednjega živčevja pa so jih poimenovali hipofizni nevroendokrini tumorji (*angl.* pituitary neuroendocrine tumors, okr. PitNET).

Za razvrščanje adenomov hipofize je bilo sprejetih več klasifikacijskih sistemov. Razvrščamo jih lahko na podlagi velikosti, značilnosti rasti, ugotovljene pri slikovnih preiskavah, na podlagi funkcionalnega statusa, glede na patološke izvide pri svetlobni mikroskopiji z barvanjem s hematoksilinom in eozinom ter glede na adenohipofizno celično linijo v skladu s kombiniranim imunohistokemičnim izražanjem hipofiznih hormonov in transkripcijskih dejavnikov.

Celice hipofiznih adenomov so lahko visoko diferencirane in vsebujejo sekrecijska zrnca. Takšni adenomi običajno izločajo enega ali več hipofiznih hormonov hkrati. Kadar se hormoni izločajo v zadostni količini, povzročajo klinično sliko, povezano s prekomernim izločanjem hipofiznega hormona oziroma posledično prekomernim izločanjem hormonov tarčne žleze. Hormonsko aktivni adenomi se imenujejo funkcionalni adenomi.

Nekateri adenomi kljub temu da vsebujejo sekretorna zrnca, ne izločajo hormonov in so klinično nemi ali pa jih izločajo v zelo majhni količini in so »šepetajoči« adenomi. Sama navzočnost peptidnih hormonov v tumorskih celicah še ne pomeni, da se hormon izloča tudi v krvni obtok oziroma da se izloča v klinično in biokemično zaznavni koncentraciji. Adenome hipofize, ki ne izločajo hormonov ali katerih izločanje hormonov ne povzroča kliničnih simptomov, imenujemo nefunkcionalni adenomi.

Redkeje v turškem sedlu in njegovi okolici zrastejo tumorji iz ostankov kraniofaringealnega voda, še redkeje pa izvirajo iz drugih tkiv (1). Diferencialnodiagnostične možnosti lezije v turškem sedlu, ki niso adenomi hipofize, prikazujemo v tabeli 1.

Tabela 1. Diferencialnodiagnostične možnosti lezije v turškem sedlu, ki niso adenomi hipofize (prirejeno po (1)).

Preostale novotvorbe	Meningiom, hondrosarkom, hondrom, metastaze, limfom, drugo
Ciste	Rathkejeva, arahnoidna, dermoidna, epidermoidna, druge
Žilne	Anevrizma, kavernoza malformacija
Prazno turško sedlo (empty sella)	
Vnetni (primarni ali sekundarni sistemski proces)	Sarkoidoza, histiocitoza Langerhansovih celic, z IgG4 povezana bolezen, povzročena z zdravlili, drugo
Infekcijski	Bakterijski absces, sifilis, tuberkuloza, glivična okužba, cisticerkoza
Hiperplazija hipofize	Povezana z nosečnostjo, hipofunkcijo tarčne žleze ali ektoپیčnim izločanjem hormona
Hipofizni karcinomi	

KLINIČNA PREZENTACIJA HIPOFIZNIH TUMORJEV

Pojavnost hipofiznih adenomov v splošni populaciji je ocenjena na 16,7 % (2). Pojavljajo se v odrasli dobi, le izjemoma v otroštvu. Predstavljajo približno 18 % vseh intrakranialnih tumorjev (3). Kažejo se lahko z več različnimi kliničnimi slikami, ki so posledica prekomernega ali pomanjkljivega izločanja hipofiznih hormonov, učinka mase tumorja na okoliške strukture ali pa apopleksije hipofize. Neredko so odkriti naključno in ne povzročajo klinične slike.

Hipofizni incidentalomi

Hipofizni incidentalomi so novotvorbe v turškem sedlu, ki jih odkrijemo naključno z računalniško tomografijo (CT) ali magnetno resonanco (MR) in ne povzročajo nobenih kliničnih znakov in simptomov. Incidentalome hipofize pogosto odkrijejo pri obdukcijah, pojavnost je v obdukcijskih serijah ocenjena od 1,5 do 27 % odstotkov. V metaanalizi, ki je vključevala 18631 obdukcij, je bila razširjenost hipofiznih incidentalomov 10,6 %, pri čemer je imelo le 7 incidentalomov največji premer večji od 10 mm, večina je bila adenomov hipofize (4).

Če so incidentalomi hipofize manjši od 1 cm, je verjetnost, da bodo zrasli, manjša od 10 %, če pa so večji od 1 cm, je ta verjetnost okrog 30 %. Ob odkritju incidentaloma opravimo enake hormonske teste kot pri drugih hipofiznih adenomih, iščemo tudi morebitno hormonsko aktivnost. Incidentalomi hipofize lahko izločajo presežek hormonov ob neprepoznani ali neizraženi klinični sliki. Hiperprolaktinemija je bila prisotna pri 5/42 (11,9 %) bolnikov z mikroincidentalomi hipofize in pri 2/16 (12,5 %) bolnikov z makroincidentalomi. Povišan inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (IGF1) je bil prisoten pri 1/11 (9,1 %) bolnikov z makroincidentalomi, pozitivno imunobarvanje na STH pa pri 2/13 (15,4 %) incidentalomov. Cushingovo bolezen so potrdili pri 5/68 (7,3 %) incidentalomov. O hipopituitarizmu pri bolnikih z incidentalomi hipofize so poročali pri 10–46 % bolnikov. Hipogonadizem je bil ugotovljen pri do 30 % bolnikov, hipotiroidizem pri do 28 % bolnikov, hipoadrenalizem v do 18 % primerov, pomanjkanje STH pa pri do 8 % bolnikov (5).

Nefunkcionalni adenomi hipofize

Približno tretjina adenomov hipofize je klinično nemih ali hormonsko neaktivnih. Nefunkcionalni adenomi hipofize so v 80 % gonadotropnega izvora. Nesekrecijski adenomi laktotropnega, somatotropnega, kortikotropnega ali tiotropnega izvora ter adenomi z ničelnimi

celicami predstavljajo preostanek nefunkcionalnih adenomov hipofize. Pri nekaterih bolnikih z gonadotropnimi adenomi so povečane serumske vrednosti podenote alfa, foliklestimulirajoči hormon (FSH) ali luteinizirajoči hormon (LH), povečane serumske ravni spolnih steroidov pa so zelo redke (2).

Nefunkcionalni adenomi hipofize so lahko povezani s hipopituitarizmom, pogostejše pri makroadenomih kot pri mikroadenomih. Med 459 bolniki z nefunkcionalnimi mikroadenomi so pomanjkanje hipofiznih hormonov potrdili pri 48 bolnikih, večinoma (85 %) pri tistih s hipofiznimi tumorji premera > 5 mm. Le pri dveh bolnikih (0,6 %), pri katerih so se tumorji tekom sledenja povečali, se je med spremljanjem pojavilo pomanjkanje hipofiznih hormonov (6).

Zaradi pritiska nefunkcionalnih adenomov hipofize na pecelj hipofize se lahko pojavi t. i. indirektna hiperprolaktinemija, ki ni posledica avtonomnega izločanja prolaktina, ampak prekinjenega fiziološkega zaviranja izločanja prolaktina preko uničenega dopaminergična živčevja in tako zmanjšanja dopaminergičnega tonusa. Serumske koncentracije prolaktina so bile v eni od raziskav bolnikov z nefunkcionalnimi adenomi hipofize in indirektno prolaktinemijo le blago do zmerno povišane, nižje od 100 ng/ml (100 µg/l), pri skoraj vseh bolnikih (223/226 ali 98 % bolnikov). Višje vrednosti prolaktina so značilne za avtonomno izločanje prolaktina iz prolaktinomov. Pogostejše kot nefunkcionalni adenomi hipofize indirektno hiperprolaktinemijo povzročajo hipotalamični tumorji, metastaze, spremembe po obsevanju osrednjega živčevja, granulomatozna in druga vnetja oz. infiltracije v hipotalamično hipofiznem območju ter sindrom praznega turškega sedla. Pri bolnikih z makroadenomi moramo upoštevati tudi možnost t. i. hook effecta in opraviti meritve ravnih prolaktina v razredčenih vzorcih (1 : 10), da bo izmerjena koncentracija prolaktina točna (7).

Funkcionalni adenomi hipofize

Ena najpogostejših kliničnih prezentacij adenomov hipofize so hormonske motnje. Hipersekrecija enega od hipofiznih hormonov povzroči značilen klinični sindrom, ki je povezan z endogenim učinkom hormona ciljne žleze. Najpogostejši so prolaktinomi oz. adenomi, ki izločajo prolaktin (PRL) (30–60 %). Vrednosti prolaktina načeloma naraščajo z velikostjo adenoma. Vzrok za vrednosti prolaktina pod 100 ng/ml so ponavadi mikroprolaktinomi, indirektna hiperprolaktinemija ali z zdravili povzročena hiperprolaktinemija. Če gre za makroprolaktinom, so vrednosti prolaktina praviloma več kot 100 ng/ml, zato je ta meja arbitrarno izbrana tudi za opredelitev stopnje nujnosti pri napotovanju v endokrinološko ambulantno.

Prolaktinomom po pogostosti sledijo adenomi, ki izločajo rastni hormon (STH) (8–15 %), in kortikotropin (ACTH) izločajoči adenomi (2–6 %). Adenomi, ki izločajo tiotropin (TSH) ali gonadotropine (LH, FSH), so izjemno redki (< 1 %) (8). Vrste funkcionalnih adenomov hipofize in njihove klinične prezentacije so povzete v tabeli 2 (9).

Hipopituitarizem

Hipopituitarizem je klinično stanje, za katero je značilna odpoved delovanja perifernih žlez oziroma zmanjšano izločanje enega ali več hormonov, ki jih proizvaja sprednji del hipofize (adenohipofiza). Do hipopituitarizma lahko pride zaradi tumorja hipofize, ki pritiska na okoliško zdravo tkivo hipofize, po operaciji hipofize ali po obsevanju v predelu hipofize (selarne regije). Insuficienca hipofize je lahko popolna (panhipopituitarizem), kadar pride do zmanjšane izločanja vseh hormonov hipofize, torej pomanjkanja STH, LH, FSH, TSH, PRL in ACTH, ali pa delna, ko pride do pomanjkanja posameznih hormonov. Zaradi odpovedi delovanja sprednjega režnja hipofize lahko pride do sekundarne hipotiroze, sekundarnega

hipogonadizma, sekundarnega hipokortizma, sindroma pomanjkanja ravnega hormona pri odraslem, pri otroku pride do zaostajanja v rasti.

Tabela 2. Vrste funkcionalnih adenomov hipofize in njihove klinične prezentacije (prirejeno po (9)).

Vrsta adenoma	Incidenca	Prekomerno izločanje	Klinična slika
Prolaktinom	40–57 %	PRL	Moški: znižan libido, impotenca – slika hipogonadizma pri moških Ženske: amenoreja, lahko tudi galaktoreja Oba spola: neplodnost, osteoporoza, glavobol, motnje vida
Somatotropni adenomi	11 %	STH	Akromegalija
Kortikotropni adenomi	2 %	ACTH	Cushingova bolezen
Tireotropni adenomi	Redko	TSH	Hipertiroza (centralna oz. sekundarna)
Gonadotropni adenomi	Redko	LH, FSH	Večinoma se prezentirajo kot nefunkcionalni adenomi. Redko povzročijo nastanek cist na jajčnikih, hiperstimulacijo jajčnikov, oligomenorejo in neplodnost pri ženskah in makroorhidizem (hipersekrecija FSH) ali vedenjske simptome in eritrocitozo (hipersekrecija LH) pri moških.

Legenda: PRL – prolaktin; STH – rastni hormon; ACTH – adrenokortikotropin; TSH – tirotropin; LH – luteinizirajoči hormon; FSH – folikle stimulirajoči hormon.

Prevalenca hipopituitarizma je 45,5 primera na 100.000 prebivalcev, incidenca pa 4,2 primera na 100.000 prebivalcev (10). Do hipopituitarizma pride, ko je prizadetih 75 % hipofize. Hipofizna funkcija zaradi rasti hipofiznega tumorja usiha počasi, in sicer postopoma izpadajo posamezne osi (11).

Klinične manifestacije hipopituitarizma so lahko od blagih do hudih znakov z akutno klinično sliko do krize, ki je predvsem posledica hipokortizma. Bolniki z dalj časa trajajočim nezdravljnim hipopituitarizmom imajo suho, tanko kožo, ki je bleda in slabo pigmentirana. Sekundarna poraščenost je zmanjšana, obrvi so na zunanjih delih zredčene. Okrog oči in ust imajo drobne gubice. Zaradi hipogonadizma pri moških pride do atrofije testisov, pri ženskah do zmanjšanja maternice in motenj menstrualnega ciklusa. Bolniki navajajo utrujenost. Nezdravljivi hipopituitarizem je povezan s povečanim tveganjem umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni in bolezni dihal, zato je ključno zgodnje odkrivanje hipopituitarizma (12).

V nekaterih primerih lahko pride do nevrosekretorne okvare posteriornega dela hipofize (nevrohipofiza), kar povzroči oslajeno izločanje antidiuretičnega hormona (arginin vazopresina – AVP) s posledično možnim diabetesom insipidusom (24). Zaradi pomanjkanja AVP lahko pride do polidipsije in poliurije. Zapomniti si velja, da diabetes insipidus običajno ni posledica adenoma hipofize in da je treba pomisliti na drug izvor hipofiznega tumorja.

Lokalni simptomi in znaki

Lokalni simptomi so običajno povezani z večjimi (> 1 cm) lezijami v hipofiznem območju. Niso odvisni od vrste tumorja, marveč od njegove rasti in širjenja. Če raste tumor supraselarno, potisne diafragmo turškega sedla navzgor, nateg dure in večjih žil povzroča glavobol. Tumor lahko pritiska na križišče vidnih živcev. Najprej prizadene osrednja prekrizana vlakna vidnih živcev, kar povzroči izpad zgornjih temporalnih kvadrantov vidnega polja. Nadaljnja rast tumorja okvari vsa prekrizana vlakna v kiazmi, razvije se popolna bitemporalna

hemianopsija. Včasih raste tumor asimetrično, zato prizadene en vidni živec bolj kot drugega. Počasi se pojavijo v vidnem polju še dodatni skotomi, vidni živci atrofirajo, sledi popolna slepota. Motnje delovanja drugih (III, IV, V, VI) kranialnih živcev so povezane z invazijo v kavernoznem sinusu. Nastanejo motnje pri premikanju očesnih zrkel in dvojni vid. Redko se pojavljajo pri adenomih hipofize, večkrat pa pri bolnikih z apopleksijo hipofize. Tudi zožitev notranje karotidne arterije (ICA) je pri adenomih redko (13).

Rast tumorja v hipotalamus lahko povzroči diabetes insipidus, kar pogosto vidimo pri kraniofaringeomih. Če vrašča tumor v hipotalamus in proti tretjemu ventriklu, lahko povzroči motnje v odtoku likvorja in hidrocefalus s povečanim intrakranialnim pritiskom, kar je redko. Včasih nastanejo motnje v izločanju hipotalamičnih sproščevalnih in zaviralnih hormonov, lahko se pojavijo velik apetit s polifagijo in posledično t. i. hipotalamična debelost, včasih anoreksija, motnje v regulaciji telesne temperature, nespečnost ali čezmerna zaspanost. Razvijejo se lahko tudi motnje v regulaciji vegetativnega živčevja s čezmernim znojenjem, akrocianozo, tahikardijami itn. Nekateri bolniki se psihično spremenijo. Obsežno širjenje tumorja lahko povzroči temporalno epilepsijo. Kadar tumor razžre dno turškega sedla in vrašča v obnosne votline, se lahko pojavita likvoreja in meningitis.

Apopleksija hipofize

Hipofizna apopleksija je posledica krvavitve oziroma infarkta tumorja hipofize. Večinoma nastane zaradi hitro rastočega tumorja hipofize, rast katerega presega sposobnost ujemanja metabolnih potreb s prekrvavitvijo, redkeje zaradi kompresije rastoče tumorske mase na portalni obtok hipofize s posledično ishemično nekrozo tkiva s krvavitvijo ali brez nje. Klinično se običajno kaže s pojavom nenadnega močnega glavobola v čelnem ali retroorbitalnem predelu. Okvare vidnega polja, paraliza kranialnih živcev ter znaki in simptomi meningealnega draženja niso redki. Približno 80 % bolnikov razvije hipopituitarizem, pri čemer je pomanjkanje ACTH najbolj kritično (14). Kaže se s hiponatriemijo, hipotenzijo ali celo hipoglikemijo. Ključen začetni korak v zdravljenju je nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom v primeru laboratorijskega dokaza hipokortizma ali že samega kliničnega suma.

Tveganje za hipofizno apopleksijo je po izsledkih enih raziskav večje pri funkcionalnih adenomih hipofize (npr. adenomi, ki izločajo STH, in prolaktinomi), hkrati pa obstajajo nasprotujoči podatki, ki nakazujejo večje tveganje pri nefunkcionalnih adenomih hipofize (15). Ugotovljenih je bilo več dejavnikov tveganja za hipofizno apopleksijo, vključno z nenadnimi spremembami krvnega tlaka (npr. večje operacije), neurejen krvni tlak, koagulacijske motnje in uporaba antikoagulacijskih zdravil, radioterapija, peroralne kontracepcijske tablete in poškodba glave.

Ko postavimo sum na diagnozo in uvedemo nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom, opravimo MR. Glede na izvid in klinične simptome ter znake sledi individualna presoja med konservativnim in operativnim zdravljenjem, tako da mora biti obravnava od vsega začetka interdisciplinarna. (14, 15).

Kraniofaringeomi

Klinična slika, ki jo povzročajo kraniofaringeomi, se razlikuje od adenomov hipofize. Povečanje telesne mase in zaostanek v rasti sta zgodnja znaka pri otrocih. Povišan intrakranialni tlak ali akutna izguba vida sta zlasti pri otrocih lahko tudi prva manifestacija. Pomanjkanje hipotalamo-hipofiznih hormonov je ob pojavu kraniofaringeoma v otroštvu ugotovljeno pri 40–87 % otrok, 73 % odraslih pa ima vsaj eno pomanjkljivo delovanje hipotalamo-hipofizne osi. Povzročajo glavobol, izpade v videm polju (pri 75 % bolnikov). Za kraniofaringeome so značilne

hipotalamične motnje. Pogosti sta hipotalamična debelost in pri 25 % bolnikov diabetes insipidus. Pooperativni diabetes insipidus je bil ugotovljen kot endokrini označevalec za razvoj hipotalamične debelosti. Bolniki imajo često psihične motnje, primanjkljaje spomina, pozornosti, nadzora impulzov, motivacije in socializacije. Pestijo jih slabosti, bruhanje, lahko so somnolentni. Obolevnost in umrljivost je zaradi pogostih metaboličnih in srčno-žilnih zapletov večja kot pri bolnikih s hipofiznimi adenomi, pomembno je slabša tudi kvaliteta življenja (16).

OBRAVNAVA BOLNIKOV S TUMORJEM HIPOFIZE

Napotitve

Mesto napotitve, hitrost obravnave in izvidi priporočenih preiskav, ki naj jih ima bolnik s seboj ob pregledu, so odvisni predvsem od klinične prezentacije, hitrosti nastanka simptomov, velikosti in rasti tumorja in njegovega odnosa do okoliških struktur. Posodobljeni povzetek priporočil napotitve bolnikov s tumorjem hipofize in simptomatiko, ki je lahko povezana s tumorjem hipofize povzemamo v tabeli 3 (17).

Tabela 3. Napotitve bolnikov s tumorji hipofize ali klinično sliko tumorjev hipofize v endokrinološko ambulantno (prirejeno po (17)).

KAJ?	KDAJ?	KAM?	KAKO, S ČIM?
TUMORJI HIPOFIZE			
Apopleksija tumorja	Nujno	Nevrokirurg	X, CT/MRI glave, vidno polje
Z motnjo vida	Nujno	Oftalmolog in endo. amb.	X, CT/MRI glave, vidno polje
Brez motnje vida	Hitro	Endo. amb.	X, CT/MRI glave, vidno polje
AKROMEGLIJA			
Z zapleti	Zelo hitro	Endo. amb.	XX
Brez zapletov	Hitro	Endo. amb.	XX
HIPERPROLAKTINEMIJA*			Ukinitev zdravil, ki višajo PRL, če je možno
PRL > 100 µg/l	Hitro	Endo. amb.	X, PRL
PRL < 100 µg/l	Redno	Endo. amb.	X, PRL
GALAKTOREJA*			Ukinitev zdravil, ki višajo PRL, če je možno
Z oligomenorejo/amenorejo	Hitro	Endo. amb.	Ginekološki izvid
Brez oligomenoreje/amenoreje	Redno	Endo. amb.	
POLIURIJA IN POLIDIPSIJA			
S tumorjem	Zelo hitro	Endo. amb.	Dnevna diureza, XX
Brez znanega tumorja	Hitro	Endo. amb.	Dnevna diureza, XX
CUSHINGOV SINDROM			
Z zapleti	Nujno	Endo. amb.	HMG, XX, lipidogram
Brez zapletov	Hitro	Endo. amb.	HMG, XX, lipidogram

Legenda: endo. amb. – endokrinološka ambulantna; HMG – hemogram; X – osnovne biokemijske preiskave (6-kanalne); XX – razširjene biokemijske preiskave z jetrnimi testi; DXA – dvoenergijska rentgenska absorpcionometrija; LAB – preiskave za izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporoze po smernicah; PRL – prolaktin; * – prednostno, če je v postopku reproduktivnega zdravljenja

Principi interdisciplinarnega pristopa v obravnavi bolnikov s tumorjem hipofize

Obravna bolnika s tumorjem hipofize na specialistični ravni vključuje endokrinološko oceno hormonske hiperprodukcije in hormonskega pomanjkanja. Pri oceni lokalnih znakov in simptomov endokrinolog sodeluje z nevrokirurgom in oftalmologom. V primeru diagnostičnih nejasnosti bolnika predstavimo na interdisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo endokrinolog, nevroradiolog in nevrokirurg. Po potrebi opravimo biopsija. Po celostni oceni sledi interdisciplinarno oblikovanje terapevtskega načrta.

Diagnostika

Slikovne preiskave

Slikanje z MR z gadolinijevim kontrastnim sredstvom je metoda izbire pri sumu na intraselarne in paraselarne lezije, natančno prikaže tudi morebitno lateralno širjenje tumorja (33).

Slikanje s CT visoke ločljivosti z natančnimi rezi pride v poštev pri bolnikih s kontraindikacijami za MR (18). CT je metoda izbire v primeru akutne nevrološke simptomatike, vključno z izgubo vida (bitemporalna hemianopsija), ki jo vidimo pri hipofizni apopleksiji, in lahko hitro pomaga potrditi prisotnost intra- in supraselarne mase, ki pritiskata na optično kiazmo. Medtem ko je CT hiperatenuacija lahko očitna v prvih nekaj urah, je MR boljša za prikaz začetne izointenzivnosti T1 in hipointenzivnosti T2, ki ji sledi kasnejša hiperintenzivnost T1 in T2, pogosto z ravniho tekočine, kar odraža razvoj intratumorskih krvavitev (19).

Zaenkrat predvsem študijsko ali za posamezne kompleksnejše primere uporabljamo tudi naprednejše tehnike slikanja. Novejši multimodalni tehniki slikanja PET-metionin (z metioninom ogljika 11) in O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([18F]FET) PET kažeta visoko natančnost pri lokalizaciji majhnega funkcionalnega adenoma hipofize pri bolnikih s Cushingovo boleznijo in akromegalijo) (20).

Hormonska diagnostika

Delovanje hipofize opredelimo ob diagnozi takoj po operaciji in 3 do 6 mesecev po operaciji. Načeloma določamo hkrati hipofizni hormon in ustrezni hormon ciljne žleze. Hipofizno-periferne osi oziroma delovanje adenohipofize preverimo z rutinskimi hormonskimi preiskavami: hitri ACTH test iv. z določanjem kortizola bazalno in po 30 minutah, tiotropin, prosti trijodtironin – pT3, prosti tiroksin – pT4, PRL, FSH, LH, IGF-1, pri moških še testosteron. Redkeje se odločimo za inzulinski tolerančni test, ko s hipoglikemijo spodbujamo izločanje ACTH in kortizola, predvsem pa ta test uporabljamo za ugotavljanje pomanjkanja STH. Če ob znižanem IGF-1 sočasno potrdimo pomanjkanje še vsaj treh hipofiznih hormonov, vključno z znižanim prolaktinom, za potrditev pomanjkanja STH zadošča znižana koncentracija IGF-1. Če ima bolnik znake in simptome čezmerne izločanja enega ali več hipofiznih hormonov, opravimo še ustrezne, običajno supresijske teste, s katerimi opredelimo hipersekrecijo. Z merjenjem tekočinskega ravnovesja, osmolalnosti prvega jutranjega urina in serumskega natrija preverjamo presnovo vode oziroma delovanje nevrohipofize.

Nevrooftalmološka diagnostika

Oblika izgube vidnega polja je odvisna od različnih dejavnikov, vključno z individualnimi mikroanatomskimi variacijami v križanju živčnih vlaken, anatomskim razmerjem med kiazmo in lobanjsko bazo ter vrsto in lokacijo kompresivne lezije (38). Do stika s kiazmo in stiskanja običajno ne pride, dokler se adenomi hipofize ne razširijo 8 mm ali več nad diafragmo sele (39). Tipični izpadi vidnega polja vključujejo bitemporalno hemianopsijo (32–81%), skotome (4–39%), redkeje pa monokularne centralne okvare. Do homonimne hemianopije

pride, če kompresijski tumor pretežno prizadene lateralno kiazmo ali optične poti (18).

Testiranje vidnega polja, ostrine vida in pregled očesnega ozadja je priporočljivo pri lezijah, ki se stikajo z optičnim aparatom. Manjše okvare vidnih poti lahko potrdimo z elektrofiziološko preiskavo vidnih evociranih potencialov (VEP) tudi brez kliničnih znakov okvare vida iz rutinskega oftalmološkega pregleda, če pregled očesnega ozadja in vidnega polja ne pokažeta značilnega vzorca (21).

Zdravljenje

Hipofizne tumorje operiramo, zdravimo z zdravili, obsevamo ali opazujemo. Hormonsko neaktivne incidentalome opazujemo.

Operativno zdravljenje

Večje hormonsko neaktivne tumorje, ki povzročajo klinične simptome (glavobol, motnje vida, hipopituitarizem itn.), operativno odstrani nevrokirurg po transsfenoidalni poti. Operativno zdravljenje je terapija prvega izbora pri vseh hormonsko aktivnih mikroadenomih in makroadenomih, z izjemo prolaktinomov, ki jih najprej večinoma zdravimo z zdravili.

V zadnjih letih je endoskopski endonazalni transsfenoidni pristop postal zlati standard za kirurško zdravljenje adenomov hipofize (22). Izkušnost kirurga je ključnega pomena za uspeh kirurškega zdravljenja. Skozi nos in sfenoidno kost se nevrokirurg prebije do dna turškega sedla, ki ga odpre. Nato z mikroskopom selektivno odstrani adenom, preostalo hipofizo pa se trudi ohraniti.

Napredek v intraoperativnem slikanju tumorjev je pokazal, da je lahko uporaba barvila indocianin zeleno (ICG, *angl.* indocyanine green) v veliko korist pri endoskopski endonazalni transsfenoidni kirurgiji adenomov hipofize, ki jih težje ločujemo od hipofize (44). Po intravenski aplikaciji se barvilo ICG veže na serumski albumin in povzroči fluorescenco vaskularnih struktur. Zaradi goste vaskulature hipofize in slabše vaskulature adenoma je ICG obeta-ven intraoperativni marker pri adenomih hipofize (23).

Zdravljenje z zdravili

Z zdravili zdravimo primarno le hormonsko aktivne adenome, ki izločajo PRL. Druge vrste adenomov pa zdravimo z zdravili šele po neuspešni operaciji ali če ta ni mogoča. Zdravila, ki učinkujejo na nivoju hipofoznih tumorjev, so agonisti dopamina in analogi somatostatina ter nekatera sodobnejša, predvsem tarčna zdravila.

Dopaminski agonisti (bromergokriptin, kabergolin) zavirajo izločanje PRL in praviloma povzročijo skrčenje ali celo izginotje prolaktinomov. Manj uspešni so pri zdravljenju akromegalije, v izjemnih primerih zmanjšajo tudi nekatere hormonsko neaktivne adenome.

Analoge somatostatina, oktreotid ali lanreotid ter redkeje novejši pasireotid, uporabljamo za zdravljenje akromegalije, z njimi pa lahko zdravimo tudi nekatere hormonsko neaktivne adenome in TSH adenome. Somatoprim je novi analog somatostatina, ki je učinkovitejši od ostalih somatostatinskih analogov. Subkutani oktreotid, ki je v fazi razvoja, bo omogočil lažje dajanje kot trenutna oblika za intramuskularno vbrizganje. Prav tako v vsakdanjo klinično uporabo vstopa oralni oktreotid, ki je primeren za vzdrževalno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje z oktreotidom ali lanreotidom. Razvijajo tudi sintezne protismitelne oligonukleotide, ki z vezavo na informacijsko RNK zavrejo sintezo proteinov in s tem blokirajo izražanje receptorja za STH (24).

Na kortikotropne tumorje učinkuje novejši somatostatinski analog pasireotid v monoterapiji

ali kombinaciji s kabergolinom. Novejša zdravila v razvoju za zdravljenje kortikotropnih adenomov so roskovitin, inhibitor ciklinsko odvisne kinaze, ki povzroči zaviranje proopiomelanokortina (POMC) in posledično zmanjšanje proizvodnje ACTH, in gefitinib, zaviralec receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), ki zmanjša sintezo ACTH v kortikotropnih tumorjih bolnikov z mutacijo USP8. Pri agresivnih kortikotropnih tumorjih so bili z delno učinkovitostjo uporabljeni temozolomid, bevacizumab, monoklonsko protitelo proti receptorju za žilni endotelijski rastni dejavnik (VEGF) in everolimus (25).

Temozolamid uporabljamo tudi v zdravljenju redkih hipofiznih karcinomov in nemih agresivnih tumorjev hipofize.

Če je hipofizni tumor ali njegovo zdravljenje povzročilo nastanek hipopituitarizma ali diabetesa insipidusa, je treba pri bolniku nadomeščati manjkajoče hormone.

Obsevanje

Radioterapijo priporočamo pri bolnikih, pri katerih operativno zdravljenje tumorjev hipofize ni bilo uspešno, ali pri agresivnih tumorjih hipofize (radiološko invazivni, hitro rastoči ali glede na patohistološke kazalnike, ki nakazujejo agresivnejšo naravo tumorja). Ločimo več različnih metod obsevanja. Pri konvencionalni radioterapiji, ki jo opravimo v več frakcijah, posamezne žarke visokoenergetskega sevanja usmerimo na majhno območje, vendar sevanje vključuje tudi zdravo okoliško tkivo. Stereotaktična radiokirurgija (SRS) je natančno zdravljenje z visokim odmerkom, ki je osredotočen na tumor. Pri SRS lahko uporabljamo fotone (gamma knife, LINAC, cyber knife) ali protone. Učinki obsevanja na tumor se začnejo kazati po nekaj mesecih, dokončni uspeh pa je viden šele po več letih.

Opazovanje

Če incidentalom hipofize nima hormonske aktivnosti in ne povzroča hipopituitarizma, ga opazujemo. MR ponovimo čez 1, 2 in 5 let, če je manjši od 1 cm; če je večji od 1 cm, pa čez 6 mesecev, čez 1, 2 in 5 let.

Sledenje

Po operaciji simptomatskega nefunkcionalnega tumorja hipofize opravimo pooperativni MR 3–4 mesece po operaciji. V primeru neradikalne operacije MR ponavljamo 1-krat na 1–2 leti prvih 5–10 let, nekateri po tem obdobju priporočajo občasno, manj pogosto MR spremljanje do 20 let. Če tumor raste, ponovimo hormonsko testiranje in razmislimo o začetku zdravljenja s kabergolinom ali somatostatinskimi analogi. Enkrat letno ocenimo učinke uvedene terapije na rast tumorja. Bolnika po neradikalni operaciji nefunkcionalnih tumorjev hipofize spremlja tudi nevrokirurg, ki oblikuje dokončno shemo morfološkega sledenja in se v primeru rasti po potrebi odloči za reoperacijo.

Po operaciji funkcionalnih tumorjev hipofize opravimo pooperativni MR 3–4 mesece po operaciji, nato pa je sledenje predvsem biokemično in MR ponavljamo predvsem v primeru dinamike, zaznane s hormonskim testiranjem, ali pa v primeru pojava lokalnih znakov in simptomov.

Pri mikroprolaktinomu, pri katerem z dopaminskim agonisti dosežemo normalizacijo prolaktina, lahko opravimo do največ eno kontrolno slikanje z MR čez 1–2 leti. Če prolaktin ob terapiji poraste, najprej preverimo adherenco, nato pa ponovimo MR.

Pri makroprolaktinomu po uvedbi dopaminskega agonista ponovimo MR čez 3–6 mesecev in nato na 1–2 leti do stabilizacije velikosti tumorja. Ko sta velikost makroprolaktinoma in

koncentracije prolaktina ob terapiji stabilna, kontrolni MR načeloma ni potreben. MR pri makroprolaktinomu ponovimo, če prolaktin raste, če se pojavijo lokalni znaki in simptomi, pred načrtovano nosečnostjo, če načrtujemo ukinitvev dopaminskih agonistov in približno 6 mesecev po ukinitvi dopaminskih agonistov (25).

LITERATURA

1. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:81–117.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101:613–9.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol* 2021; 23:1231–51.
4. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:151–71.
5. Toini A, Dolci A, Ferrante E, Verrua E, Malchiodi E, Sala E, et al. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients affected with pituitary incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:363–9.

6. Hamblin R, Fountas A, Lithgow K, Loughrey PB, Bonanos E, Shinwari SK, et al. Natural history of non-functioning pituitary microadenomas: results from the UK non-functioning pituitary adenoma consortium. *Eur J Endocrinol* 2023; 189:87–95.
7. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol* 2006; 65:524–9.
8. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med* 2020;382:937–50.
9. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4423–33.
10. Regal M, Páramo C, Sierra SM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol* 2001; 55:735–40.
11. Abdelmannan D, Aron DC. Incidentally discovered pituitary masses: pituitary incidentalomas. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5:253–64.
12. Qiao N. Excess mortality after craniopharyngioma treatment: are we making progress? *Endocrine* 2019;64:31–7.
13. Molitch ME, Cowen L, Stadiem R, Uihlein A, Naidich M, Russell E. Tumors invading the cavernous sinus that cause internal carotid artery compression are rarely pituitary adenomas. *Pituitary* 2012;15:598–600.
14. Jho DH, Biller BMK, Agarwalla PK, Swearingen B. Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system. *World Neurosurg* 2014;82:781–90.
15. Iglesias P. Pituitary Apoplexy: An Updated Review. *J Clin Med* 2024;13:2508.
16. Jensterle M, Jazbinsek S, Bosnjak R, Popovic M, Zaletel LZ, Vesnaver TV, et al. Advances in the management of craniopharyngioma in children and adults. *Radiol Oncol* 2019;53:388–96.
17. Kocjan T, Jensterle Sever M. Napotitev k internistu endokrinologu. In: Fras Z, Košnik M, eds. 65. Tavčarjevi dnevi: zbornik 2023. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo, 2023. p. 81.
18. Wang MTM, Meyer JA, Danesh-Meyer HV. Neuro-ophthalmic evaluation and management of pituitary disease. *Eye* 2024;38:2279–88.
19. Shih RY, Schroeder JW, Koeller KK. Primary Tumors of the Pituitary Gland: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2021;41:2029–46.
20. Pruis IJ, Verburg FA, Balvers RK, Harteveld AA, Feelders RA, Vernooij MW, et al. [(18)F]FET PET/MRI: An Accurate Technique for Detection of Small Functional Pituitary Tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2024;65:688–92.
21. Lachowicz E, Lubiński W, Goślawski W, Andrysiak-Mamos E, Kaźmierczyk-Puchalska A, Syrenicz A. The electrophysiological tests in the early detection of the visual pathway dysfunction in patients with microadenoma. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2021;143:115–27.
22. Messerer M, Cossu G, George M, Daniel RT. Endoscopic Endonasal Trans-sphenoidal Approach: Minimally Invasive Surgery for Pituitary Adenomas. *J Vis Exp* 2018; 131:55896.
23. Litvack ZN, Zada G, Laws ERJ. Indocyanine green fluorescence endoscopy for visual differentiation of pituitary tumor from surrounding structures. *J Neurosurg* 2012;116:935–41.
24. Antunes X, Kasuki L, Gadelha MR. New and emerging pharmacological treatment options for acromegaly. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:1615–23.
25. Gheorghiu ML, Negreanu F, Fleseriu M. Updates in the Medical Treatment of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab* 2020;52:8–24.

PRIMARNI ALDOSTERONIZEM – KLINIČNI PRISTOP

PRIMARY ALDOSTERONISM – A CLINICAL APPROACH

TOMAŽ KOCJAN

IZVLEČEK

Primarni aldosteronizem (PA) je najpogostejši in potencialno ozdravljiv, vendar redko prepoznani vzrok sekundarne arterijske hipertenzije. Bolezen je posledica avtonomnega izločanja aldosterona iz skorje ene ali obeh nadledvičnic. Povzroča višjo obolevnost in umrljivost kot primerljiva esencialna hipertenzija. Večina bolnikov s PA je asimptomatskih in ima normalen serumski kalij, zato za presejanje uporabljamo določitev plazemskega aldosterona in renina ter izračun razmerja med njima. PA je smiselno iskati predvsem pri mlajših bolnikih s hipertenzijo, pri odporni hipertenziji in kombinaciji hipertenzije s hipokaliemijo. Če ne gre za izrazito obliko, so za potrditev diagnoze potrebni dodatni testi. Za prikaz nadledvičnic uporabimo CT ali MR. Dokončno razlikovanje med enostransko in obojestransko obliko PA s selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven je pomembno le pri skrbno izbranih kandidatih za enostransko laparoskopsko adrenaletomijo. Vse ostale bolnike usmerjeno zdravimo z enim od antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev, to je s spironolaktonom ali eplerenonom, in z omejitvijo soli v prehrani.

Ključne besede: adrenaletomija, antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev, hipertenzija, primarni aldosteronizem.

ABSTRACT

Primary aldosteronism (PA) is the most common and potentially treatable, but rarely recognized cause of secondary hypertension. The disease is caused by autonomous secretion of aldosterone from the cortex of one or both adrenal glands. It causes higher morbidity and mortality than comparable essential hypertension. Most patients with PA are asymptomatic and have normal serum potassium, so plasma aldosterone, renin and the calculated ratio between the two are used for screening. Screening for PA is reasonable especially in younger patients with hypertension, in resistant hypertension and in the combination of hypertension with hypokalemia. Additional tests are needed to confirm the diagnosis in milder forms. Adrenal imaging is done with a CT or MRI. Definitive differentiation between unilateral and bilateral PA with selective adrenal venous sampling is important only in carefully selected candidates for unilateral laparoscopic adrenalectomy. Targeted treatment with a mineralocorticoid receptor antagonist, e.g. spironolactone or eplerenone, and dietary salt restriction are recommended for all other patients.

Keywords: adrenalectomy, hypertension, mineralocorticoid receptor antagonists, primary aldosteronism.

UVOD

Primarni aldosteronizem (PA) je skupina bolezni z neustrezno visokim in relativno avtonomnim izločanjem aldosterona, ki ga ni moč zavreti z obremenitvijo s soljo (1). Gre za najpogostejšo obliko sekundarne arterijske hipertenzije, ki prizadene vsaj 10 % posameznikov s povišanimi vrednostmi krvnega tlaka (KT) in do 30 % bolnikov z odporno hipertenzijo (2). PA ni pomemben le zaradi pogostosti, pač pa tudi zato, ker povzroča večji obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih, ledvičnih in presnovnih bolezni kot enako izražena esencialna hipertenzija (3). Čeprav diagnoza PA in usmerjeno zdravljenje pomembno izboljšata KT, zmanjšata polifarmacijo, preprečita okvaro tarčnih organov, omilita srčno-žilno tveganje in izboljšata kvaliteto življenja (1, 4), ostaja PA pretežno neprepoznan in neustrezno zdravljen (5). Klinična slika se namreč večinoma ne razlikuje od esencialne hipertenzije in le manjšina bolnikov z bolj izraženim PA (9–37 %) ima tudi hipokaliemijo, nekdanj obvezni del sindroma (1).

DIAGNOSTICIRANJE IN ZDRAVLJENJE

Prisotnost hipokaliemije ima torej slabo občutljivost za presejanje na PA, zato v ta namen določamo plazemski aldosteron in renin (kot plazemsko reninsko aktivnost (PRA) ali direktno (*angl.* direct renin concentration, DRC)) ter izračunamo razmerje med njima (*angl.* aldosterone to renin ratio, ARR) (1, 6, 7).

Endokrinološko združenje priporoča presejanje v populacijah z relativno visoko prevalenco PA, to je pri bolnikih s stalno povišanim krvnim tlakom nad 150 in/ali 100 mmHg, s hipertenzijo, odporno na kombinacijo treh antihipertenzijskih zdravil, ki vključuje tudi diuretik, s hipertenzijo, ki je urejena s kombinacijo štirih ali več antihipertenzijskih zdravil, s hipertenzijo in spontano hipokalemijo ali hipokalemijo po zdravljenju z diuretiki, s hipertenzijo in incidentalomom nadledvične žleze, s hipertenzijo in obstruktivno apnejo med spanjem, s hipertenzijo in družinsko anamnezo zgodnje hipertenzije ali možganske kapi v mladosti (< 40 let), s hipertenzijo pri bolnikih, ki imajo sorodnike v prvem kolenu s primarnim aldosteronizmom (1). Zaradi zahtevnosti izvajanja teh priporočil v klinični praksi in visoke prevalence PA Evropsko kardiološko združenje v letošnjih smernicah za obravnavo povišanega KT in hipertenzije svetuje razmislek o presejanju na PA pri vseh odraslih s povišanim KT (8). Najbolj pragmatično in klinično uporabno glede presejanja je verjetno stališče, ki ga zagovarja Britansko in irsko združenje za hipertenzijo (tabela 1) (9).

Tabela 1. Pragmatična priporočila za presejanje na primarni aldosteronizem (PA) (9).

Stanje	Razlog
Odrasli z arterijsko hipertenzijo < 40 let	Priporočena napotitev k specialistu zaradi iskanja sekundarnih vzrokov; večja verjetnost ozdravitve po adenalektomiji
Arterijska hipertenzija s spontano ali s tiazidi povzročeno hipokaliemijo	Prevalenca PA 28 % (10); hipokaliemija je pogostejša pri enostranski obliki PA
Odporna hipertenzija	Prevalenca PA > 20 % (2).
Arterijska hipertenzija in incidentalom nadledvičnice	Incidentalome nadledvičnic najdemo pri 1–2 % CT trebuha, od tega jih 2–5 % izloča aldosteron (11)

Presejanje opravimo, ko v ambulantni naletimo na primernega bolnika brez ukinjanja zdravil. Lažno negativni izvidi so možni predvsem pri blagih oblikah PA, zato lahko v sumljivih primerih za vsaj štiri tedne ukinemo antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (MRA) spironolakton ali eplerenon in druge diuretike, nato po potrebi za vsaj dva tedna še druga

moteča zdravila, če je to mogoče, in testiranje ponovimo (6–8). Pred ponovnim odvzemom krvi popravimo morebitno hipokaliemijo, ki lahko neposredno zavira izločanje aldosterona iz skorje nadledvičnih žlez in dovolimo liberalen vnos soli. Tudi sicer zaradi velike variabilnosti izločanja aldosterona odvzem krvi praviloma opravimo ob dveh priložnostih, najbolje med 9. in 10. uro pri bolniku, ki je bil že nekaj ur pokonci, po 10-minutnem počitku sede (1).

Najbolj uveljavljena presejalna metoda je ARR, pri čemer ni konsenza glede mejne vrednosti niti glede načina merjenja renina (PRA oziroma DRC) ali rabe mejne vrednosti aldosterona za pozitiven izvid presejanja (12). Pristopi so zato različni, pri nas npr. na PA posumimo, ko znaša ARR, izračunan s PRA, več kot 1000 (13). Slabost uporabe ARR je njegova velika odvisnost od imenovalca v ulomku, torej od vrednosti renina, zato se uveljavlja vrednotenje vsake komponente ARR posebej (5, 7). V tem primeru je predpogoj za pozitiven test zavrti renin (npr. $PRA < 0,6\text{--}1\ \mu\text{g/l/h}$) v kombinaciji z aldosteronom, ki je povišan ali vsaj v zgornjem območju normalnih vrednosti (npr. $> 300\ \text{pmol/l}$). Upoštevanje mejne vrednosti aldosterona znatno zmanjša možnost lažno pozitivnih izvidov ARR (5–7).

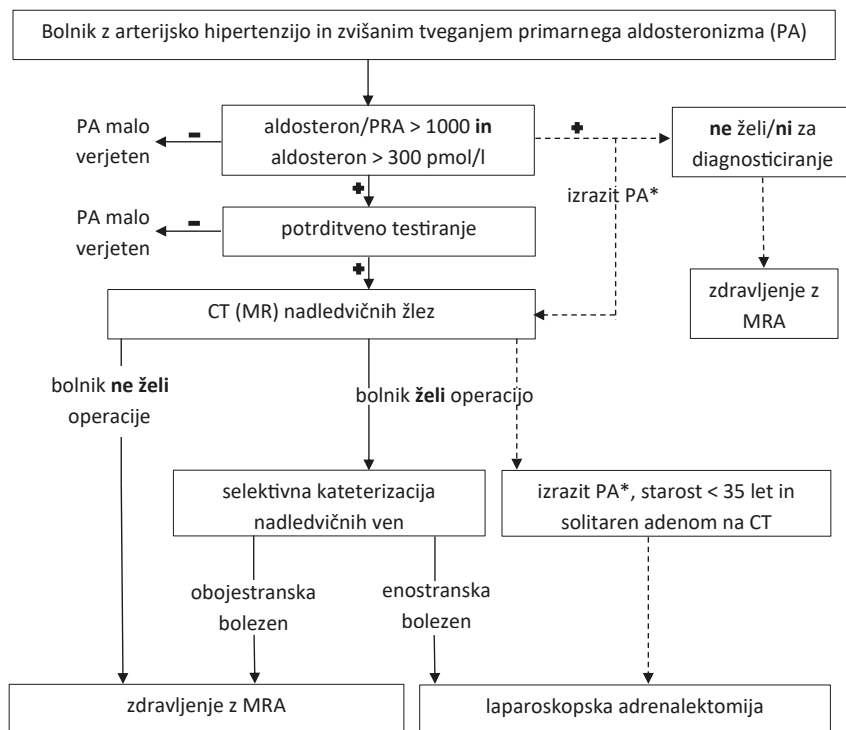
Če ugotovimo spontano hipokaliemijo, povsem zavrt, nemerljiv renin in visok aldosteron ($> 550\ \text{pmol/l}$), smo diagnosticirali izrazit PA. V drugih primerih moramo bolezen zaradi možnosti esencialne hipertenzije še potrditi z enim od supresijskih testov, pri katerem s povečanim vnosom soli in/ali tekočine dokažemo avtonomnost izločanja aldosterona (1). Pri nas bolniku v štirih urah intravensko vbrizgamo dva litra fiziološke raztopine (13). PA smo potrdili, če se vrednost plazemskega aldosterona po testu ne zniža pod $170\ \text{pmol/l}$. Za bolnika s pomembno okvaro srca ali iztirjenim KT je testiranje lahko nevarno (1).

Zaradi različnih možnosti zdravljenja moramo razlikovati med enostransko obliko PA (adenom) in obojestransko obliko PA (hiperplazija skorje nadledvičnih žlez) (1). Enostranska bolezen je navadno bolj izražena in se običajno pogosteje pojavlja pri mlajših bolnikih kot obojestranska (6). Po potrditvi PA praviloma sledi CT (ali MR) nadledvičnih žlez, ki je začetna preiskava v diferencialno diagnostičnem postopku, namenjena izključitvi velikih tumorskih mas, ki bi bile lahko karcinom skorje nadledvične žleze (1, 5). Adenomi so večinoma majhni in se na slikanju ne razlikujejo od pogostih, hormonsko neaktivnih incidentalomov nadledvičnih žlez, zato mora večina kandidatov za kirurško zdravljenje za dokaz enostranskega prekomernega izločanja aldosterona navadno opraviti še selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven (*angl.* adrenal venous sampling, AVS) (1,7). AVS je draga, invazivna in tehnično zahtevna preiskava z visokima občutljivostjo in specifičnostjo za dokaz enostranske bolezni, ki jo mora opraviti izkušen radiolog (14). Pri bolnikih s PA, mlajših od 20 let ali s pozitivno družinsko anamnezo PA ali možganske kapi pred 40. letom, opravimo še genetsko testiranje na družinski hiperaldosteronizem (1).

Če smo zanesljivo dokazali enostransko avtonomno izločanje aldosterona, je zdravljenje prve izbire enostranska laparoskopska adenalektomija (1, 5, 7). Vse ostale bolnike zdravimo z MRA. Cilja zdravljenja sta normokaliemija in normotenzija (15). Specifično zaščito tarčnih organov dosežemo le, če je prišlo do dviga vrednosti renina med zdravljenjem (npr. $PRA > 1\ \mu\text{g/l/h}$) (16). Renin preverimo 3 do 6 mesecev po uvedbi in odmerku MRA po potrebi prilagodimo. Zdravilo prve izbire je neselektivni MRA spironolakton v dnevnem odmerku $12,5\text{--}25\ \text{mg}$ z možnostjo postopnega povečanja odmerka do $400\ \text{mg}$ dnevno. Zdravljenje s spironolaktonom lahko spremljajo od višine odmerka odvisni, moteči neželeni učinki, zlasti ginekomastija in zmanjšan libido z impotenco pri moških ter motnje menstrualnega cikla pri ženskah. V tem primeru uporabimo dražji in manj učinkovit selektivni MRA eplerenon, ki

ima manj neželenih učinkov. Zaradi krajše razpolovne dobe ga je treba odmerjati vsaj dvakrat dnevno (15). Za ureditev krvnega tlaka so pogosto potrebna dodatna zdravila, predvsem antagonisti kalcijevih kanalov in tiazidni diuretiki v nizkem odmerku. Zelo koristno je omejevanje soli v prehrani (1).

Diagnostično-terapevtski algoritem za bolnike s sumom na primarni aldosteronizem prikazujemo na sliki 1.



Slika 1. Diagnostično-terapevtski algoritem za bolnike s sumom na primarni aldosteronizem (prirejeno po (1)). Legenda: *spontana hipokalemija, zavrta PRA, aldosteron > 550 pmol/l; PA – primarni aldosteronizem; PRA – plazemska reninska aktivnost; MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev; CT – računalniška tomografija; MR – magnetna resonanca.

NAPOTKI ZA KLINIČNO PRAKSO

Če ni tehničnih možnosti, da bi določili ARR, bolniku s sumom na PA in z normalno ledvično funkcijo brez testiranja uvedemo MRA v nizkem odmerku (13). PA je namreč zelo pogost, spironolakton pa odlično antihipertenzijsko zdravilo tudi pri bolnikih z odporno hipertenzijo, ki nimajo PA (17).

Enako ravnamo tudi, če bolnik s pozitivnim izvidom presejalnega testa ne želi ali ne more nadaljevati z diagnosticiranjem. To so predvsem starejši bolniki z več spremljajočimi boleznimi in visokim operativnim tveganjem (6). Slikovne preiskave so v teh primerih obvezne samo ob kratki anamnezi izrazitega zvišanja krvnega tlaka s spontano hipokalemijo, kar bi lahko bila posledica sicer izrazito redkega karcinoma skorje nadledvične žleze, ki izloča mineralokortikoide (13).

Večinoma želimo diagnozo PA potrditi in napraviti tudi slikovno diagnostiko, nato pa pri odločitvi za invazivno diagnosticiranje upoštevamo želje in značilnosti bolnika (tabela 2).

Tabela 2. Racionalno odločanje za selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven (AVS) pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom (PA) (prirejeno po (13)).

Brez AVS → operacija	AVS → operacija, če dokažemo enostranski PA	Brez AVS → zdravljenje z zdravili
Sumljiv izgled tumorja na CT (karcinom skorje nadledvične žleze?)	Bolnikova želja	Bolnikova želja
Izrazit PA, starost < 35 let, enostranski adenom nadledvične žleze z normalno drugo žlezo	Visoka klinična verjetnost enostranske bolezni (npr. Izrazito zvišan krvni tlak, spontana hipokalemija, visoka vrednost aldosterona (bazalno ali po obremenitvi), starost < 50 let);	Bolnik ni primeren kandidat za operacijo (npr. višja starost in/ali spremljajoče bolezni)
	Večja verjetnost ozdravitve	Manjša verjetnost ozdravitve
		Pozitivno genetsko testiranje

Legenda: AVS – selektivna kateterizacija nadledvičnih ven; CT – računalniška tomografija; PA – primarni aldosteronizem.

Če si bolnik ne želi operativnega zdravljenja, za AVS ni razloga in lahko uvedemo MRA. Vedno pojasnimo, da prisotnost benignega adenoma nadledvične žleze ne pomeni tveganja malignoma (1, 5, 7). Z bolniki, ki se zanimajo za operacijo, se natančno pogovorimo. Povprašamo jih po predhodnih operativnih posegih v trebuhu, ki bi lahko onemogočili izvedbo laparoskopske adrenaletomije. Seznanimo jih s prednostmi in slabostmi zdravljenja z MRA ter tudi z možnostmi ozdravitve hipertenzije z operacijo (18).

Primerjava učinkov laparoskopske adrenaletomije in zdravljenja z MRA

Po adrenaletomiji so imeli bolniki s PA nižjo ali podobno incidenco kompozitnih srčno-žilnih dogodkov (miokardni infarkt, možganska kap, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja) kot primerljivi bolniki z esencialno hipertenzijo, bolniki s PA, ki so se zdravili z MRA, pa pomembno višjo, če med zdravljenjem ni prišlo do dviga vrednosti renina (16). Podobno velja tudi za incidenco atrijske fibrilacije (19) in umrljivost (19, 20). Poleg tega bolniki, ki se zdravijo z MRA, potrebujejo več antihipertenzijskih zdravil, daljše spremljanje in več obiskov pri specialistu. Tudi kakovost življenja je slabša kot po operaciji (21). Neželeni učinki so pogosti, zlasti po spironolaktonu, kar poslabša sodelovanje bolnikov pri zdravljenju (22).

Operacija pri pravilno izbranih bolnikih z enostransko obliko PA je v primerjavi z vseživljenjskim zdravljenjem z antihipertenzijskimi zdravili torej boljša terapevtska možnost. Če je pričakovana življenjska doba bolnika s PA po adrenaletomiji vsaj 25 let, na ta način prihranimo tudi finančna sredstva (23).

Ozdravitev arterijske hipertenzije po operaciji

Adrenaletomija večinoma pomeni normalizacijo izločanja aldosterona in normalizacijo vrednosti serumskega kalija (96–100 %), medtem ko se vrednost krvnega tlaka normalizira v povprečju pri približno 40 % (17–62 %) bolnikov (18).

Manj verjetna je ozdravitev hipertenzije pri starejših moških z dolgotrajno zvišanim krvnim tlakom, nižjo ocenjeno glomerulno filtracijo, višjim indeksom telesne mase in višjimi vrednostmi serumskega kalija, ki so pred operacijo potrebovali več antihipertenzijskih zdravil in imajo arterijsko hipertenzijo v družini (18, 24). Bolniki, pri katerih hipertenzija po operaciji

vztraja, imajo najpogosteje pridruženo esencialno hipertenzijo, so starejši in/ali imajo dolgotrajnejšo hipertenzijo (1).

Znatnemu delu bolnikov, ki niso bili ozdravljeni, operacija kljub vsemu koristi, saj privede do precejšnjega znižanja vrednosti sistoličnega krvnega tlaka (tipično za 25–40 mmHg) in zmanjšanja števila antihipertenzivskih zdravil (tipično za –1 do –2 razreda zdravil). Normalizacija izločanja aldosterona ima verjetno tudi od krvnega tlaka neodvisne ugodne učinke (24).

LITERATURA

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889–916.
2. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2826–35.
3. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:41–50.
4. Yang J, McCarthy J, Shah SS, Ng E, Shen J, Libianto R, et al. Challenges in diagnosing and managing the spectrum of primary aldosteronism. *J Endocr Soc* 2024;8:bvae109.
5. Vaidya A, Hundemer GL, Nanba K, Parksook WW, Brown JM. Primary aldosteronism: State-of-the-art review. *Am J Hypertens* 2022;35:967–88.
6. Young WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med* 2019;285:126–48.
7. Dogra P, Bancos I, Young WF. Primary aldosteronism: A pragmatic approach to diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2023;98:1207–15.

8. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024; ehae178.
9. Faconti L, Kulkarni S, Delles C, Kapil V, Lewis P, Glover M, et al. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 2024;38:8–18.
10. Januszewicz A, Mulatero P, Dobrowolski P, Monticone S, Van der Niepen P, Sarafidis P, et al. Cardiac phenotypes in secondary hypertension: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1480–97.
11. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2023;189:G1–42.
12. Naruse M, Murakami M, Katabami T, Kocjan T, Parasiliti-Caprino M, Quinkler M, et al. International multicenter survey on screening and confirmatory testing in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2023;188:lvac002.
13. Kocjan T. Rational approach to a patient with suspected primary aldosteronism. In: Lew JI, editor. *Clinical management of adrenal tumors* [Internet]. InTech; 2017. Dosegljivo 22. 9. 2024 na URL <http://www.intechopen.com/books/clinical-management-of-adrenal-tumors/rational-approach-to-a-patient-with-suspected-primary-aldosteronism>.
14. Monticone S, Viola A, Rossato D, Veglio F, Reincke M, Gomez-Sanchez C, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:296–303.
15. Lechner B, Lechner K, Heinrich D, Adolf C, Holler F, Schneider H, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Medical treatment of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2019; 181(4):R147–53.
16. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(1):51–9.
17. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386(10008):2059–68.
18. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:689–99.
19. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The expanding spectrum of primary aldosteronism: Implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev* 2018;39:1057–88.
20. Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertens* 2012;60:618–24.
21. Ahmed AH, Gordon RD, Sukor N, Pimenta E, Stowasser M. Quality of life in patients with bilateral primary aldosteronism before and during treatment with spironolactone and/or amiloride, including a comparison with our previously published results in those with unilateral disease treated surgically. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2904–11.
22. Amar L, Lorthioir A, Azizi M, Plouin PF. Progress in primary aldosteronism. Mineralocorticoid antagonist treatment in aldosterone producing adenoma. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R125–9.
23. Reimel B, Zanocco K, Russo MJ, Zarnegar R, Clark OH, Allendorf JD, et al. The management of aldosterone-producing adrenal adenomas--does adrenalectomy increase costs? *Surgery* 2010;148:1178–85.
24. Steichen O, Lorthioir A, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of drug-based and surgical treatments for primary aldosteronism. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:196–203.



ŠČITNICA /
NUKLEARNA MEDICINA

VII

ŠČITNICA IN TELESNA MASA

THYROID AND BODY MASS

KATJA ZALETEL, SIMONA GABERŠČEK

IZVLEČEK

Ščitnični hormoni igrajo ključno vlogo pri regulaciji presnove, porabe energije in termogeneze. Na koncentracijo tirotropina (TSH) in ščitničnih hormonov vpliva več dejavnikov, med katerimi je tudi telesna masa. Čezmerna telesna masa je pogosto povezana z višjo koncentracijo TSH, nižjo koncentracijo tiroksina (T_4) ter višjo koncentracijo trijodtironina (T_3). Poleg tega debelost vpliva tudi na povečanje volumna ščitnice in hipoecho-geni nehomogeni ultrazvočni izgled ščitničnega parenhima. Te spremembe se ob izgubi telesne običajno povrnejo v normalno stanje, kar nakazuje, da so najverjetneje posledica debelosti in ne njen vzrok. Debelost je tudi povezana z večjo pojavnostjo Hashimotovega tiroiditisa in hipotiroze. Pomembno vlogo v interakciji med telesno maso in ščitnico imajo adipociti, ki izločajo hormon leptin. Njegova koncentracija je pri debelosti značilno zvišana zaradi leptinske rezistence. Leptin spodbuja sproščanje tiroliberina in s tem TSH, prav tako pospešuje pretvorbo T_4 v T_3 v perifernih tkivih in stimulira sproščanje vnetnih citokinov, kar povečuje tveganje za avtoimunske bolezni ščitnice. Spremembe v telesni masi so lahko tudi posledica motenj v delovanju ščitnice, ki so v populaciji pogoste. Povezava med telesno maso in ščitnico je zapletena, zato je zaradi zahtevne interpretacije izvidov za odločitve o obravnavi bolnika potrebna celostna tirološka obravnava. Ključne besede: ščitnica, funkcijske motnje, morfološke spremembe, indeks telesne mase, leptin.

ABSTRACT

Thyroid hormones play a crucial role in regulating metabolism, energy expenditure, and thermogenesis. Several factors, including body mass, influence the concentration of thyrotropin (TSH) and thyroid hormones. Excess body mass is often associated with higher TSH levels, lower thyroxine (T_4) levels, and higher triiodothyronine (T_3) levels. Additionally, obesity also affects the increase in thyroid volume and the hypoechoic, heterogeneous ultrasound appearance of thyroid parenchyma. These changes typically return to normal with weight loss, indicating that they are most likely a consequence of obesity rather than its cause. Obesity is also associated with a higher prevalence of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. Adipocytes, which secrete the hormone leptin, play an important role in the interaction between body mass and the thyroid. Its concentration is significantly elevated in obesity due to leptin resistance. Leptin stimulates the release of thyrotropin-releasing hormone (TRH), thereby increasing TSH, as well as promoting the conversion of T_4 to T_3 in peripheral tissues and the release of inflammatory cytokines, which increases the risk of

autoimmune thyroid diseases. Changes in body mass can also be a consequence of thyroid dysfunction, which is common in the population. The relationship between body mass and the thyroid is complex, and due to the challenging interpretation of test results, a comprehensive thyroid evaluation is necessary to make decisions regarding patient management.

Keywords: thyroid, functional disorders, morphological changes, body mass index, leptin.

UVOD

Ščitnični hormoni imajo ključno vlogo pri rasti in razvoju ploda in otroka, poleg tega pa v vseh življenjskih obdobjih uravnavajo bazalni metabolizem, termogenezo, metabolizem glukoze in lipidov, apetit, vnos hranil in oksidacijo maščobnih kislin (1). Zdrava ščitnica izloča približno 90 % tiroksina (T_4) ter 10 % trijodtironina (T_3), pri čemer večina T_3 nastaja z dejodiranjem T_4 na mestu 5' predvsem v jetrih, ledvicah in skeletnih mišicah. T_3 je biološko precej bolj aktiven kot T_4 in se z visoko afiniteto veže na specifične jedrne tiroidne receptorje v celicah. Več kot 99 % ščitničnih hormonov je vezanih na transportne beljakovine, manj kot 1 % pa predstavljata prosti T_4 (pT_4) in prosti T_3 (pT_3), ki sta biološko aktivna (2). Na razmerje med prostima ščitničnima hormonoma vplivata predvsem preskrba z jodom in prisotnost ščitničnih bolezni. V Sloveniji, kjer je vnos joda zadosten, je to razmerje pri ščitnično zdravih posameznikih približno 3 : 1 (3).

Ščitnični hormoni in tirotropin (TSH), hormon hipofize, ki uravnava delovanje ščitnice prek negativne povratne zanke, imajo visoko biološko variabilnost tako pri posamezniku kot med posamezniki. Prav zaradi pomembnih nihanj TSH in ščitničnih hormonov pri ščitnično zdravih posameznikih so referenčna območja, ki veljajo za populacijo, široka. Pri posamezniku pa se koncentracije teh hormonov navadno gibajo znotraj približno polovice tega območja (4). Na koncentracije TSH in ščitničnih hormonov vplivajo genetski dejavniki, starost, spol, etnična pripadnost, čas dneva, letni čas, stres, telesna aktivnost, pa tudi telesna masa posameznika (1, 4, 5).

VPLIV TELESNE MASE NA KONCENTRACIJO TSH IN ŠČITNIČNIH HORMONOV PRI EVTIROTIČNIH POSAMEZNIKI

Raziskave so pokazale, da je pri posameznikih z normalno koncentracijo TSH višji indeks telesne mase (ITM) značilno povezan z višjimi vrednostmi TSH tako pri ženskah kot pri moških, medtem ko se ob znižanju telesne mase koncentracija TSH pomembno zniža (6, 7). Povečanje ITM je značilno koreliralo z zvišanjem koncentracije TSH ne glede na izhodiščno koncentracijo TSH (6). Prav tako je koncentracija TSH pozitivno korelirala z debelino podkožnega maščevja (8).

Višji ITM je bil značilno povezan z nižjimi vrednostmi pT_4 (7). Pri posameznikih z ITM nad 25 kg/m² sta debelina podkožnega maščevja in razmerje med podkožnim in preperitonealnim maščevjem negativno korelirala s koncentracijo pT_4 (8). Primerjava med posamezniki z normalnim ITM, prekomerno telesno maso (ITM 24,0–27,9 kg/m²) ter debelimi posamezniki (ITM nad 28 kg/m²) je v obeh skupinah z višjim ITM pokazala pomembno višjo koncentracijo pT_3 ter višje razmerje med pT_3 in pT_4 (9). Koncentracija T_3 je pozitivno korelirala z debelino podkožnega maščevja in debelino preperitonealnega maščevja, pa tudi z obsegom pasu. Prav tako je razmerje med T_3 in pT_4 je pozitivno koreliralo z debelino podkožnega maščevja in obsegom pasu (8).

Mehanizmi, ki povezujejo telesno maso in zdravo ščitnico, še niso povsem pojasnjeni. Ugotovili so, da zdravljenje evtirotičnih debelih posameznikov s ščitničnimi hormoni ni učinkovito in je povezano z neželenimi učinki (7). Po izgubi telesne mase pa se spremembe v serumskih koncentracijah TSH in ščitničnih hormonov običajno povrnjeno v normalno stanje, kar kaže na reverzibilnost sprememb. Verjetno so pri evtirotičnih posameznikih spremembe serumskih koncentracij TSH in ščitničnih hormonov posledica čezmerne telesne mase in ne njen vzrok (10). Izsledki raziskav kažejo, da ima pomembno vlogo pri tej interakciji maščobno tkivo. Adipociti, zlasti v podkožnem belem maščevju, namreč izločajo hormon leptin, katerega koncentracija je pri posameznikih z visokim ITM zaradi leptinske rezistence zvišana (11).

Leptin zavira vnos hranil in spodbuja porabo energije, obenem pa pomembno vpliva na centralno regulacijo delovanja ščitnice. Deluje na receptorje v hipotalamusu, kjer stimulira sproščanje hormona tiroliberina (TRH), ki nato spodbuja tvorbo in sproščanje TSH (10). Pri debelih posameznikih bi pričakovali, da se bo zaradi povišane koncentracije TSH in posledične stimulacije receptorjev na tirocitih zvišala tudi koncentracija pT_4 . Vendar pa se koncentracija pT_4 pogosto celo zniža, kar pripisujemo povečani aktivnosti dejodaz, ki je povezana z debelostjo. To aktivnost dodatno spodbuja leptin, ki ga pri debelih posameznikih maščevje proizvaja v višjih koncentracijah. Povečana pretvorba T_4 v T_3 , ki predstavlja nekakšen obrambni mehanizem pred debelostjo, vodi do nižjih koncentracij T_4 v perifernih tkivih, višjih koncentracij T_3 in zvišanega razmerja med T_3 in T_4 . T_3 namreč zavira kopičenje maščevja, povečuje bazalni metabolizem in pospešuje večjo porabo energije (12).

TELESNA MASA IN MORFOLOGIJA ZDRAVE ŠČITNICE

Čezmerna telesna masa je povezana s povečanjem volumna ščitnice in spremembami v ultrazvočnem izgledu ščitničnega parenhima (12). Pri posameznikih z visokim ITM, ki sicer nimajo bolezni ščitnice, je ultrazvočni vzorec žleze pogostejše hipoeohogen in nehomogen, kar je podobno izgledu žleze pri Hashimotovem tiroiditisu. Zaradi tega ultrazvočna preiskava ščitnice pri populaciji s čezmerno telesno maso ni zanesljiva metoda za oceno prisotnosti avtoimunske bolezni ščitnice (14). Izsledki kažejo, da izraženost sprememb v ultrazvočnem vzorcu žleze narašča z ITM, medtem ko se z izgubo telesne mase te spremembe pogosto povrnejo v normalno stanje (12). Domnevajo, da so te morfološke spremembe ščitničnega parenhima posledica nekakšne steatoze ščitnice in delovanja vnetnih citokinov, ki jih izloča maščobno tkivo (11, 12).

Raziskave na živalskih modelih so pokazale pomembne morfološke spremembe v tkivu ščitnice, povezane z debelostjo, ki je bila posledica večtedenskega vnosa visokokaloričnih hranil. V primerjavi s ščitničnim tkivom pri normalno hranjenih živalih so pri debelih živalih prevladovali povečani ščitnični folikli z obilnim koloidom, sploščenimi tirociti s piknotičnimi jedri, vakuolami v citoplazmi ter poškodbami bazalne membrane. Vezivno tkivo med folikli je bilo infiltrirano z mastociti. Po zdravljenju čezmerno hranjenih živali z metforminom se je zgradba ščitničnih foliklov skoraj povsem normalizirala, s folikli, ki so vsebovali zmerno količino koloida, kuboidnimi tirociti s sferičnimi jedri in brez infiltracije mastocitov med folikli (13).

TELESNA MASA IN POJAVNOST AVTOIMUNSKIH BOLEZNI ŠČITNICE

Višji ITM je povezan z večjo pojavnostjo avtoimunskih bolezni ščitnice. Izsledki večje meta-analize kažejo, da debelost poveča tveganje za pojav Hashimotovega tiroiditisa za 91 %,

povezave z bazedovko pa niso potrdili. Tveganje za pojav protiteles proti tiroidni peroksidazi (antiTPO) se pri debelosti poveča za 93 %, medtem ko niso ugotovili pomembne povezave med ITM in pojavnostjo protiteles proti tiroglobulinu (antiTg). Tveganje za razvoj hipotiroze pri debelih posameznikih naraste za 86 %, pri tistih z ITM nad 28 kg/m² pa je tveganje za klinično hipotirozo več kot trikrat večje. Prav tako je debelost povezana s 70 % večjim tveganjem za subklinično hipotirozo (15). Povečana pojavnost avtoimunske bolezni pri debelosti je posledica kroničnega vnetnega stanja, ki nastane zaradi motenega delovanja adipocitov, zlasti v visceralnem maščevju, in prekomernega sproščanja adipokinov in citokinov, kot so interleukin-1, interleukin-6 in tumor nekrotizirajoči faktor alfa (15, 16).

Med ključne adipokine spada leptin, ki stimulira sproščanje vnetnih citokinov, zavira delovanje regulatornih limfocitov T in usmerja imunski odziv proti tipu Th-1. V eni izmed raziskav so primerjali skupino z normalnim ITM in skupino debelih posameznikov, pri čemer so imeli slednji pomembno višjo koncentracijo leptina, hkrati pa tudi značilno višjo koncentracijo protiteles antiTPO in antiTg. Ugotovili so, da koncentracija leptina pomembno korelira s pojavnostjo Hashimotovega tiroiditisa, debeli posamezniki s to boleznijo pa so imeli pomembno višjo koncentracijo leptina kot tisti brez avtoimunske bolezni (17). Hashimotov tiroiditis je najpogostejši vzrok za hipotirozo, pri debelih posameznikih pa dodatni dejavniki, kot so neposredni učinki leptina in citokinov, še dodatno vplivajo na tvorbo ščitničnih hormonov. Leptin in citokini namreč zavirajo ekspresijo natrij-jodidnega simporterja na površini tirocitov, kar ovira vstop joda, ki je bistven za sintezo ščitničnih hormonov (15).

VPLIV MOTENJ DELOVANJA ŠČITNICE NA TELESNO MASO

Spremembe v telesni masi so lahko posledica motenj v delovanju ščitnice, ki predstavljajo manifestacijo različnih ščitničnih bolezni, pogostih v populaciji. Pojavnost hipotiroze na področjih z zadostnim vnosom joda znaša približno 5 %, medtem ko je pojavnost hipertiroze okrog 1 % (18).

Hipotiroza se manifestira s številnimi nespecifičnimi simptomi in znaki, med katerimi je tudi povečanje telesne mase, ki ga opazi približno polovica bolnikov klinično hipotirozo. K povečanju telesne mase prispeva predvsem kopičenje maščobnega tkiva, kar odraža upočasnen bazalni metabolizem in zmanjšano telesno aktivnost. Poleg tega se poveča tudi vsebnost vode v telesu, kar je posledica zmanjšane izločanja in višje ravni glikozaminoglikanov, ki zadržujejo vodo (10). Ugotovili so, da stopnja hipotiroze korelira z ITM in pojavnostjo debelosti (2). Tudi naša analiza večje skupine bolnikov, ki smo jih prvič obravnavali v Ambulanti za bolezni ščitnice Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, je potrdila značilno višji ITM pri hipotirotičnih bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom v primerjavi s ščitnično zdravimi preiskovanci. ITM je bil pomembno višji tudi pri evtirotičnih bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom, ki so imeli koncentracijo TSH značilno višjo in koncentraciji prostih hormonov značilno nižji kot zdravi preiskovanci, čeprav so bile vse vrednosti laboratorijskih izvidov še znotraj referenčnih območij (19).

Pri hipertirozi, pri kateri sta najpogostejša vzroka bazedovka in avtonomno tkivo v ščitnici, je klinična slika običajno burnejša. Podobno kot pri hipotirozi so simptomi in znaki nespecifični, med njimi je tudi izguba telesne mase. Zaradi učinkovanja predvsem pT₃ se kljub večjemu vnosu hrane zmanjšata pusta telesna masa in količina maščobnega tkiva v telesu, poveča se poraba energije. Pospeši se katabolizem proteinov, kar povzroči atrofijo skeletnih mišic, kostna gostota pa se zniža (20). Učinki hipertiroze so odvisni od stopnje in trajanja hipertiroze (10).

ZAKLJUČEK

Pojavnost ščitničnih bolezni in debelosti je visoka, povezava med telesno maso, koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov, spremembami v morfologiji ščitnice ter avtoimunostjo pa je zapletena. Tirolška obravnava bolnikov s čezmerno telesno maso je zahtevna predvsem zaradi otežene interpretacije laboratorijskih izvidov in ultrazvočnega videza žleze. Za pravilno oceno, ali ima bolnik avtoimunsko bolezen ščitnice in potrebuje nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, je nujna celostna tirolška obravnava. Neustrezna uvedba nadomestnega zdravljenja pri bolnikih, kjer so laboratorijske spremembe posledica čezmerne telesne mase in ne dejanske ščitnične bolezni, bi namreč lahko povečala tveganje neželenih učinkov brez koristnega vpliva na telesno maso bolnika.

LITERATURA

1. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3614–7.
2. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725–35.

3. Grmek J, Gaberšček S, Biček A, Zaletel K. Usefulness of free thyroxine to free triiodothyronine ratio for diagnostics of various types of hyperthyroidism. *Zdrav Vestn* 2015;84:366–72.
4. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068–72.
5. Hoermann R, Midgley JE. TSH measurement and its implications for personalised clinical decision-making. *J Thyroid Res* 2012;2012:438037.
6. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008;168:587–92.
7. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4019–24.
8. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C, Stamatelopoulous K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol* 2009;161:459–65.
9. Fu J, Zhang L, An Y, Duan Y, Liu J, Wang G. Association between body mass index and thyroid function in euthyroid Chinese adults. *Med Sci Monit* 2021;27:e930865.
10. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R137–52.
11. Vilariño-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2024;25:2338.
12. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:Suppl 1: 40–4.
13. El-Sayed SM, Ibrahim HM. Effect of high-fat diet-induced obesity on thyroid gland structure in female rats and the possible ameliorating effect of metformin therapy. *Folia Morphol (Warsz)* 2020;79:476–88.
14. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, et al. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4749–54.
15. Song RH, Wang B, Yao QM, Li Q, Jia X, Zhang JA. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2019;10:2349.
16. Baranowska-Bik A, Bik W. The Association of obesity with autoimmune thyroiditis and thyroid function-possible mechanisms of bilateral interaction. *Int J Endocrinol* 2020;2020:8894792.
17. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3965–72.
18. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer LE, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
19. Žitko Krhin M. Vpliv nadomestnega zdravljenja z L-tiroksinom na razmerje med prostim tiroksinom in prostim trijodtironinom pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom: magistrska naloga. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; 2013. p. 27–33.
20. Lovejoy JC, Smith SR, Bray GA, DeLany JP, Rood JC, Gouvier D, et al. A paradigm of experimentally induced mild hyperthyroidism: effects on nitrogen balance, body composition, and energy expenditure in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:765–70.

POMEN ODKRIVANJA ŠČITNIČNIH BOLEZNI

THE IMPORTANCE OF DETECTING THYROID DISEASES

SIMONA GABERŠČEK

IZVLEČEK

Hashimotov tiroiditis, ki napogosteje povzroči premajhno delovanje ščitnice (hipotirozo), ima več kot 20 % žensk, starejših od 50 let. Pomembno je, da bolezen pravočasno prepoznamo in hipotirozo ustrezno obvladujemo s primernim odmerkom levotiroksina. Neprepoznana ali neustrezno zdravljena hipotiroza poveča umrljivost ter neugodno vpliva na potek nosečnosti in razvoj ploda. Bazedovka, ki povzroči čezmerno delovanje ščitnice (hipertirozo), ni tako pogosta bolezen kot Hashimotov tiroiditis. Še redkeje povzroči hipertirozo avtonomno tkivo v ščitnici. Neprepoznana ali neustrezno zdravljena hipertiroza ima lahko zapleten potek z motnjami srčnega ritma, srčnim popuščanjem in celo smrtjo. Odkrivanje motenj v delovanju ščitnice je zato pomembno, saj zagotovi pravočasno zdravljenje, ki izboljša kakovost življenja in podaljša njegovo trajanje. Ščitnični nodus je najpogostejša ščitnična bolezen. Z aktivnim iskanjem bi našli ščitnične noduse pri skoraj polovici populacije, klinično pomembnih nodusov pa je relativno malo. Običajno jih lahko odkrijemo z anamnezo in kliničnim pregledom, ki vključuje inspekcijo in palpacijo ščitnice. Pri kliničnem sumu na nodus v ščitnici lahko bolnika brez predhodnih slikovnih preiskav napotimo k tirologu. Pri odkrivanju ščitničnih nodusov se moramo zavedati nevarnosti prediagnosticiranja, s katerim povzročimo prekomerno zdravljenje in zaradi njega pojav zapletov, ki lahko pomembno poslabšajo kakovost življenja bolnikov.

Ključne besede: hipotiroza, Hashimotov tiroiditis, hipertiroza, bazedovka, avtonomno tkivo v ščitnici, ščitnični nodus, rak ščitnice, prediagnosticiranje.

ABSTRACT

More than 20% of women over 50 have Hashimoto's thyroiditis, which most commonly causes an underactive thyroid gland (hypothyroidism). It is important to recognize the disease in time and to properly manage hypothyroidism with an appropriate dose of levothyroxine. Unrecognized or inadequately treated hypothyroidism increases mortality and adversely affects the course of pregnancy and the development of fetus. Graves' disease, which causes an overactive thyroid gland (hyperthyroidism), is not as common as Hashimoto's thyroiditis. Even more rarely, hyperthyroidism is caused by autonomously functioning thyroid tissue. Unrecognized or inadequately treated hyperthyroidism can have a complicated course with arrhythmias, heart failure and even death. Detection of

thyroid disorders is therefore important, as it ensures timely treatment that improves the quality of life and prolongs its duration. Thyroid nodule is the most common thyroid disease. With active search, thyroid nodules would be found in almost half of the population. However, there are relatively few clinically significant nodules. They can usually be detected by patient history and clinical examination, which includes inspection and palpation of the thyroid gland. In case of clinical suspicion of thyroid nodule, the patient can be referred to a thyroid specialist without prior imaging tests. When detecting thyroid nodules, we must be aware of the danger of overdiagnosis, which leads to overtreatment and, as a result, to the occurrence of complications that can significantly worsen the quality of life of patients.

Keywords: hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, hyperthyroidism, Graves' disease, thyroid autonomy, thyroid nodule, thyroid cancer, overdiagnosis.

UVOD

Ščitnične bolezni so zelo pogoste, saj bi z aktivnim iskanjem nekatere odkrili pri skoraj polovici odrasle populacije. V prispevku se bom osredotočila na motnje v delovanju ščitnice in ščitnične noduse. Najpogostejša ščitnična bolezen je nodus v ščitnici, ki je redko klinično pomemben. Manj pogoste so motnje v delovanju ščitnice, ki lahko poslabšajo zdravstveno stanje in kakovost življenja posameznika. Če jih ne prepoznamo pravočasno, lahko povzročijo celo smrt.

POGOSTNOST MOTENJ V DELOVANJU ŠČITNICE

Hipotiroza

Splošna populacija

Približno 3–5 % svetovne populacije ima hipotirozo, motnjo v delovanju ščitnice, ki nastane zaradi nezadostne sinteze ščitničnih hormonov (1). Nižja kot je serumska koncentracija pT_4 (prostega tiroksina oziroma tetrajodtironina) in/ali pT_3 (prostega trijodtironina), višja je serumska koncentracija tirotropina (*angl.* thyroid-stimulating hormone, TSH). Izsledki velike ameriške epidemiološke raziskave NHANES III (*angl.* National Health and Nutrition Examination Survey III) so pokazali, da prevalenca TSH, višjega od 4,5 mIU/l, narašča s starostjo in doseže pri starosti 40 let 5 %, pri starosti 70 let pa 12 % (2). Najpogostejši vzrok za hipotirozo je avtoimunska bolezen ščitnice Hashimotov tiroiditis, ki glede na izsledke raziskav NHANES III in Whickham prizadene četrtno do tretjino žensk, starejših od 70 let (3). Pogostnost protiteles antiTPO (protitelesa proti ščitnični peroksidazi) in antiTg (protitelesa proti tiroglobulinu) narašča s starostjo in preseže 20 % pri ženskah, starejših od 50 let (2). Hashimotov tiroiditis nastane zaradi prepleta genetske dovzetnosti ter okoljskih in endogenih dejavnikov (4). Nimajo vsi bolniki s Hashimotovim tiroiditisom zvišane serumske koncentracije antiTPO ali antiTg. Približno 90 % jih ima zvišano koncentracijo antiTPO, 80 % pa zvišano koncentracijo antiTg. Pri nekaterih bolnikih z zvišano koncentracijo TSH lahko s celovitim specialističnim pregledom ugotovimo samo hipoehogen ultrazvočni vzorec in/ali manjšo ščitnico, ne pa tudi zvišane koncentracije antiTPO in/ali antiTg. Na reprezentivnem vzorcu slovenske populacije s povprečno starostjo 60 let smo zvišano raven protiteles antiTPO in/ali antiTg ugotovili pri 17,9 % preiskovancev, od tega pri 26,8 % žensk in 7 % moških (v postopku objave).

Rodna doba

V slovenski raziskavi smo pri ženskah brez znane ščitnične bolezni ugotovili zvišana protitelesa antiTPO in/ali antiTg v 17 % (v postopku objave). Če bi vključili v raziskavo tudi ženske z znano ščitnično boleznijo, bi bil odstotek še višji. Ugotavljajo, da imajo zelo mlade ženske s sindromom policističnih jajčnikov (*angl.* polycystic ovary syndrome, PCOS) Hashimotov tiroiditis veliko pogosteje (v 27 %) kot ženske brez PCOS (v 8 %) (5). Metaanaliza, ki je vključila 18 raziskav, je potrdila povečano tveganje za Hashimotov tiroiditis pri bolnicah s PCOS (6). Ženske s PCOS imajo povečano tveganje za TSH nad 4 mIU/l (7). Menim, da bi morali pri ženskah s PCOS, ki načrtujejo nosečnost, potrditi/izključiti Hashimotov tiroiditis, tega pa ne moremo le z meritvijo koncentracije TSH, ampak je za zanesljivo diagnozo potreben pregled pri tirologu.

Nosečnost

V skupini 2.000 nosečnic so v prvem trimesečju ugotovili klinično hipotirozo (zvišana koncentracija TSH, znižana koncentracija pT_4 in/ali pT_3) pri 1,9 %, subklinično hipotirozo (zvišana koncentracija TSH in normalna koncentracija pT_4 in pT_3) pa pri 3,6 % (8). V slovenski raziskavi smo pri nosečnicah ugotovili zvišano koncentracijo protiteles antiTPO in antiTg pri 6,4 %, kar je bilo precej manj kot pri nenosečih ženskah, čeprav so bile te mlajše (v postopku objave). V prvem trimesečju smo ugotovili pomembno višji delež nosečnic z zvišano koncentracijo protiteles kot v drugem in tretjem trimesečju. Verjetno je to posledica neke vrste imunospresije med nosečnostjo, med katero se koncentracija regulatornih celic T povečuje, koncentracija protiteles pa se znižuje (4). Nosečnice imajo zato verjetno nižjo koncentracijo protiteles, kot bi jo imele, če ne bi bile noseče. Verjetno na raven protiteles med nosečnostjo vplivajo še drugi dejavniki. Zato menimo, da obdobje nosečnosti ni primerno za odkrivanje Hashimotovega tiroiditisa. Hipotiroza negativno vpliva na potek in izid nosečnosti, zato je pomembno ugotoviti Hashimotov tiroiditis pred nosečnostjo.

Hipertiroza

Pogostnost hipertiroze v splošni populaciji je 1,3 % (2). V starosti 40 let ima hipertirozo 3 %, v starosti 70 let pa 5 % populacije (2). Hipertirozo najpogosteje povzroči avtoimunska bolezen basedovka, ki ima vrh pojavljanja v srednjih letih in jo lahko spremljajo tudi spremembe na očeh (ščitnična orbitopatija). Pri starejših je najpogostejši vzrok za hipertirozo avtonomno tkivo v ščitnici. V skupini 2.000 nosečnic je imelo klinično hipertirozo (znižana koncentracija TSH, zvišana koncentracija pT_4 in/ali pT_3) in subklinično hipertirozo (znižan TSH, normalna pT_4 in pT_3) manj kot 1 % žensk (8). Približno 5 % nosečnic ima znižan TSH zaradi stimulirajočega učinka humanega horijevega gonadotropina (*angl.* human chorionic gonadotropin, hCG) na receptor za TSH na ščitnični celici. Najvišjo vrednost hCG ugotavljamo med 7. in 11. tednom nosečnosti. Takrat so vrednosti TSH najnižje tudi pri nosečnicah z zdravo ščitnico.

POMEN MOTENJ V DELOVANJU ŠČITNICE

Hipotiroza

Bolniki z nezdravljeno klinično in celo subklinično hipotirozo imajo povečano tveganje umrljivosti (9). Bolniki z zdravljeno hipotirozo imajo povečano tveganje umrljivosti, če je njihov TSH znižan ali zvišan več kot šest mesecev (9). Zato mora biti raven TSH pri bolnikih z zdravljeno hipotirozo v območju normalnih vrednosti. Za ženske v rodni dobi je pomembna ugotovitev, da delovanje ščitnice vpliva na postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo. Z zviševanjem koncentracije TSH se zmanjšuje učinkovitost oploditve z biomedicinsko pomočjo, kar se odraža v nižji koncentraciji anti-Müllerjevega hormona in nižjem številu bilateralnih

antralnih foliklov (10). Pri ženskah, ki so v postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo, je zato treba zdraviti tudi subklinično hipotirozo. Tudi pri nosečnicah je pomembno vedeti, ali imajo Hashimotov tiroiditis. Ščitnica mora med nosečnostjo povečati sintezo ščitničnih hormonov za 25–50 %, česar žleza, prizadeta zaradi Hashimotovega tiroiditisa, vedno ne zmore, zato se lahko hipotiroza pojavi ali poslabša prav med nosečnostjo, kar ima škodljive posledice za potek nosečnosti in razvoj ploda. Zato moramo pri ženskah z znanim Hashimotovim tiroiditisom pogosto preverjati raven TSH.

Hipertiroza

Že desetletja je znano, da je znižana raven TSH povezana s povečanim tveganjem za atrijsko fibrilacijo (11). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo sta tako rahlo znižana kot rahlo zvišana raven TSH povezani s povečanim tveganjem za umrljivost zaradi vseh in zaradi srčno-žilnih vzrokov (12). Nižji kot je TSH, krajša je življenjska doba (13). TSH pod 0,1 mIU/l poveča tveganje za nizko mineralno kostno gostoto pri postmenopavzalnih ženskah, operiranih zaradi raka ščitnice (14).

Odkrivanje motenj v delovanju ščitnice je zato pomembno, saj zagotovi pravočasno zdravljenje, ki izboljša kakovost življenja in podaljša njegovo trajanje.

ODKRIVANJE MOTENJ V DELOVANJU ŠČITNICE

Motnje v delovanju ščitnice običajno niso klinično očitne. Simptomi iz znaki so izraženi šele pri kliničnih oblikah, pri subkliničnih pa običajno ne. Na moteno delovanje ščitnice moramo pomisliti pri bolnikih z značilnimi simptomi in znaki hipo- in hipertiroze, pri posameznikih z družinsko anamnezo Hashimotovega tiroiditisa, pri ženskah s PCOS, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali drugimi avtoimunskimi boleznimi, pri posameznikih s palpatorno čvrsto ščitnico, zvišanimi serumskimi lipidi ali atrijsko fibrilacijo. Pri sumu na moteno delovanje ščitnice izmerimo raven TSH. Laboratoriji izmerijo tudi raven pT_4 in pT_3 , če TSH ni v območju normalnih vrednosti. Pri vrednotenju TSH je pomembno poznati cirkadiani ritma TSH, ki ima najvišje vrednosti med 20.30 in 8.30 (15). Ob prezgodnjem odvzemu krvi lahko zato dobimo preveč lažno povišanih vrednosti, čemur sledi preveč nepotrebnih naporitev k tirologu.

POGOSTNOST ŠČITNIČNIH NODUSOV

Z epidemiološko raziskavo smo na reprezentativnem vzorcu slovenske populacije odkrili noduse pri 45 % preiskovancev, starih 56 let, od tega en nodus pri 25,4 % in dva ali več nodusov pri 19,5 % (v postopku objave). Pri slovenskih ženskah v rodni dobi je pogostnost ščitničnih nodusov naraščala s starostjo: s 4,1 % pri mlajših od 24 let na 31,2 % pri starejših od 35 let (v postopku objave). Starost je torej pomemben dejavnik pri pojavnosti ščitničnih nodusov. V Sloveniji smo sicer v letu 2009 odkrili 1.000 novih bolnikov z enim ali več nodusi na 1.000.000 prebivalcev (16). Priliv bolnikov se je zelo povečal od leta 1999, ko smo jih odkrili 600 na 1.000.000 prebivalcev. To je verjetno posledica pogostejših ultrazvočnih pregledov vratu in s tem večje pojavnosti naključnih najdb v ščitnici. V zadnjih letih pa opazamo vedno večji priliv bolnikov, pri katerih ščitnične noduse opazijo nevrologi ali internisti pri ultrazvočnem pregledu vratnih žil. Vprašati se je treba o smiselnosti odkrivanja ščitničnih nodusov, ki jih ima skoraj polovica odrasle populacije.

POMEN ŠČITNIČNIH NODUSOV

Znano je, da je le 5–10 % ščitničnih nodusov malignih. Z retrospektivno raziskavo, v kateri smo pregledali medicinsko dokumentacijo več kot 6.000 bolnikov, smo ugotovili, da ima 15,2 % bolnikov z žariščnim kopičenjem na pozitronski emisijski tomografiji z računalniško tomografijo z ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (*angl.* positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) raka ščitnice (17). Povprečna starost prebivalcev Slovenije je 43,9 leta, kar pomeni, da imamo v Sloveniji veliko število nodusov. Zanima nas, ali je res treba odkriti vse noduse in jih diagnostično opredeliti in ali moramo biti zaskrbljeni, če spregledamo raka ščitnice. Diferencirani rak ščitnice, ki vključuje papilarni in folikularni rak ter rak Hürthlovih celic, predstavlja 90 % vseh rakov ščitnice. Pri veliki skupini bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice, manjšim od 4 cm, so ugotovili 20-letno kumulativno stopnjo umrljivosti 0,6 % zaradi raka ščitnice, 4,6 % zaradi drugih malignomov in 3,9 % zaradi srčno-žilnih bolezni. Stopnja umrljivosti zaradi diferenciranega raka ščitnice je torej nizka (18). Če je papilarni rak ščitnice odkrit naključno, je tveganje za specifično umrljivost manjše (19). Zaradi velike stopnje prediagnosticiranja bi bilo zagotovo koristno ugotoviti, katerim bolnikom koristijo obsežnejše in katerim bolj zadržane strategije zdravljenja (20). V Združenih državah Amerike se je med letoma 2003 in 2017 skupna stopnja incidence papilarnega raka ščitnice povečala z 9,9 na 16,1/100.000. Leta 2009 se je začela upočasnjevati. Vrh je dosegla leta 2015, nato je začela upadati za 2,8 % letno. Leta 2015 so smernice Ameriškega tirološkega združenja priporočile citološko punkcijo nodusov, večjih od 1 cm, prej je bila ta meja 5 mm. To je bil eden od razlogov za zmanjšanje incidence. Drugi razlog je bila sprememba klasifikacije neinvazivne inkapsulirane variante papilarnega raka ščitnice (*angl.* encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma, EFVPTC). Izsledki raziskav so pokazali, da imajo bolniki z EFVPTC zelo nizko tveganje za neugoden izid in morajo biti klasificirani kot karcinom *in situ* in ne kot malignom. Sprememba v klasifikaciji lahko pomembno zmanjša klinične posledice, povezane z diagnozo, in pomaga zmanjšati strah, ki ga doživljajo bolniki (20). Med letoma 1998 in 2012 sta se v Južni Koreji povečevala pojavnost in prediagnosticiranje raka ščitnice, bolj pri ženskah kot pri moških. Južna Koreja je bila država z najvišjo stopnjo pojavnosti in prediagnosticiranja raka ščitnice, ker so bolezen aktivno iskali. Zaključili so, da lahko prediagnosticiranje povzroči prekomerno zdravljenje in nepotrebne zaplete, zato ga je treba omejiti (21). V Južni Koreji se je začela pojavnost raka ščitnice zmanjševati leta 2012, verjetno zaradi spremenjenih smernic za obravnavo ščitničnih nodusov. Pojavnost se je začela zniževati že pred intenzivnim razpravljanjem o pomenu prediagnosticiranja, ki se je začelo leta 2014, po tem letu pa se je zniževala še hitreje (22).

ODKRIVANJE ŠČITNIČNIH NODUSOV

Klinično pomembne ščitnične noduse lahko odkrijemo že z anamnezo in kliničnim pregledom, ki vključuje inspekcijo in palpacijo ščitnice ter vratu. Pri anamnezi moramo biti pozorni na podatek o raku ščitnice v družini, o morebitnem obsevanju vratu ali glave v otroštvu zaradi neke druge bolezni, o pojavu zatrdline na vratu, rasti zatrdline na vratu, hripavosti, težavah s požiranjem ali dihanjem. Pri kliničnem pregledu postanemo bolj pozorni, če zatipamo nodus v ščitnici ali bezgavke nad ščitnico. Če zdravnik posumi, da ima bolnik ščitnični nodus, ga lahko napoti k tirologu brez predhodnih slikovnih preiskav. Obstajajo nekatere ultrazvočne značilnosti, ki so povezane z večjim tveganjem za raka ščitnice. Ultrazvočno so bolj sumljivi nodusi, ki so višji kot širši na prečnem prerezu, imajo neraven rob ali kalcinacije. Tirologi moramo opredeliti, kateri nodusi so sumljivi in potrebujejo ultrazvočno vodeno tankoigeln

biopsijo s citološko analizo punktata oziroma citološko punkcijo, ki je zlati standard obravnave nodusov. Pri tem nam je lahko v pomoč scintigrafija ščitnice. Avtonomni (scintigrafsko vroči) nodusi, ki izotop kopičijo močneje kot okolno tkivo, običajno niso maligni in pri njih ni potrebna ultrazvočno vodena tankoigelnna biopsija. Scintigrafsko hladne noduse z ultrazvočnimi značilnostmi, povezanimi z večjim tveganjem za raka ščitnice, pa moramo punktirati. Medularni rak ščitnice je posebna oblika raka, ki izhaja iz parafolikularnih celic C in ima lahko tudi precej neugoden potek, zato ga ne želimo spregledati. Za medularni rak ščitnice je značilen označevalec kalcitonin, katerega koncentracija je pri medularnem raku ščitnice povišana. Smernice ne priporočajo rutinskega merjenja kalcitonina pri vseh bolnikih s ščitničnimi nodusi predvsem zato, ker je bolezen redka in ni povsem opredeljen način obravnave pri mejnih vrednostih kalcitonina. Z metaanalizo so ugotovili, da verjetnost medularnega raka ščitnice narašča pri koncentracijah kalcitonina nad 20 pg/ml (23).

ZAKLJUČEK

Motnje v delovanju ščitnice so povezane s številnimi škodljivimi posledicami, zato je njihovo pravočasno odkrivanje zelo pomembno, še zlasti pri ženskah v rodni dobi. Nanje lahko posumimo na podlagi kliničnih simptomov in znakov, a le če so dovolj izraženi. Pri subkliničnih oblikah pa moramo pomisliti nanje, na primer pri bolnikih z družinsko anamnezo motenj v delovanju ščitnice, s palpatorno čvrsto ščitnico, pri bolnicah s PCOS, sladkorno boleznijo tipa 1 ali drugimi avtoimunskimi boleznimi, pri bolnikih z zvišano ravniyo lipidov, z atrijsko fibrilacijo. Aktivno iskanje ščitničnih nodusov z ultrazvočno preiskavo ščitnice ni ne smiselno ne koristno, saj lahko povzroči prediagnosticiranje in s tem prekomerno zdravljenje, zaplete zdravljenja in zato slabšo kvaliteto življenja, umrljivosti pa ne zmanjša. Seveda pa ne smemo spregledati klinično pomembnih nodusov, za kar pa pogosto zadoščata že anamneza ter klinični pregled z inspekcijo in palpacijo ščitnice ter vratu.

LITERATURA

1. Gaberšček S. Najpogostejše bolezni ščitnice. *Farm Vestn* 2019;70:75–9.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer LE, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
3. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:1–15.

4. Zaletel K, Gabersček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics* 2011;12:576–88.
5. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:363–9.
6. Hu X, Chen Y, Zhou S, Fei W, Yang Y, et al. Correlation between Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fron Endocrinol (Lausanne)* 2022;31:1025267.
7. Ding X, Yang L, Wang J, Tang R, Chen Q, Oan J, et al. Subclinical hypothyroidism in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:700.
8. Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suárez P, Delgado E, Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:121–6.
9. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Løvendahl Jørgensen H, 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.
10. Li N, Lu Y, Si P, Li Z, Qin Y, Jiao X. The impact of moderately high preconception thyrotropin levels on ovarian reserve among euthyroid infertile women undergoing assisted reproductive technology. *Thyroid* 2022;32: 841–48.
11. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249–52.
12. Zhu P, Lao G, Chen C, Luo L, Gu J, Ran J. TSH levels within the normal range and risk of cardiovascular and all-cause mortality among individuals with diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:254.
13. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;358: 861–5.
14. Kwak D, Ha J, Won Y, Kwon Y, Park S. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e43007.
15. Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP, et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2300–6.
16. Zaletel K, Gabersček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011;52:615–21.
17. Jamsek J, Zagar I, Gabersček S, Grmek M. Thyroid lesions incidentally detected by (18)F-FDG PET-CT – a two-centre retrospective study. *Radiol Oncol* 2015;49:121–7.
18. Tran TVT, Schonfeld SJ, Pasqual E, Haymart MR, Morton LM, Kitahara CM. All-cause and cause-specific mortality among low-risk differentiated thyroid cancer survivors in the United States. *Thyroid* 2024;34:215–24.
19. Wu L, Vaccarella S, Feng CY, Maso LD, Chen Y, Liu WW, et al. Mortality among papillary thyroid cancer patients by detection route: a hospital-based retrospective cohort study. *Eur Thyroid J* 2023;12:e230127.
20. Li Y, Che W, Yu Z, Zheng S, Xie S, Chen C, et al. The incidence trend of papillary thyroid carcinoma in the United States during 2003–2017. *Cancer Control* 2022;29: 10732748221135447.
21. Lin Ym Wu Y. Trends in incidence and overdiagnosis of thyroid cancer in China, Japan, and South Korea. *Cancer Sci* 2023;114:4052–62.
22. Oh CM, Jung YS, Kim Y, Jung KW, Hong S, Won YJ. Decreasing trends in thyroid cancer incidence in South Korea: what happened in South Korea? *Cancer Med* 2021;10:4087–96.
23. Piticchio Z, Frasca F, Trimboli P. Prevalence and significance of indeterminate calcitonin values in patients with thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2023;24:685–94.

MOLEKULARNA SLIKOVNA DIAGNOSTIKA TUMORJEV HIPOFIZE

MOLECULAR IMAGING OF PITUITARY TUMOURS

LUKA LEŽAIĆ

IZVLEČEK

Molekularno slikanje tumorjev hipofize temelji na podlagi procesov presnove in izraženosti receptorjev na površini tarčnih tkiv, ki jih prikažemo z radioaktivno označenimi molekulami. Kot klinično uporabne so se molekularne slikovne metode sprva uveljavile pri napovedi odgovora na nekatera tarčna zdravila, posebno v zadnjem času pa pri lociranju tumorjev hipofize, ki jih na morfološkem slikanju pred izhodiščnim ali ponovnim kirurškim ali obsevalnim zdravljenjem ne uspemo potrditi. Razvoj molekularnih slikovnih diagnostičnih metod bo v prihodnosti pomembno razširil diagnostično točnost in dostopnost diagnostike tumorjev hipofize.

Ključne besede: tumor hipofize, molekularno slikanje, PET, PET/CT, radioaktivno označene aminokisline, radioaktivno označeni analogi somatostatina, fluorodeoksiglukoza.

ABSTRACT

Molecular imaging of pituitary tumors is based on metabolic processes and the expression of receptors on the surface of target tissues, which are displayed with radioactively labelled molecules. Molecular imaging methods were initially established as clinically useful in predicting the response to certain targeted therapies, and especially recently in locating pituitary tumors that cannot be confirmed on morphological imaging before initial or repeated surgical or radiation treatment. The development of molecular imaging diagnostic methods will significantly expand the diagnostic accuracy and availability of pituitary tumor diagnostics in the future.

Keywords: pituitary tumour, molecular imaging, PET, PET/CT, radiolabelled amino acids, radiolabelled somatostatin analogs, fluorodeoxyglucose.

UVOD

Tumorji hipofize so po pojavnosti eni najpogostejših tumorjev centralnega živčnega sistema: poročana letna incidenca znaša okoli 5/100.000 prebivalcev (1), prevalenca pa je najverjetneje precej višja: podatki iz opravljenih obdukcij (16,7 % (2)) se ujemajo s prevalenco asimptomatskih najdb ob preiskavah z magnetno resonanco (MRI) (okoli 15 % (3)). Najnovejša klasifikacija WHO (2021) jih po novem na podlagi patohistologije, biokemičnih in kliničnih značilnosti opredeljuje kot nevroendokrine neoplazme hipofize (hipNEN) (4). Glede na proizvodnjo in izločanje hormonov hipofize jih delimo na *nefunkcionalne* (ne izločajo biološko

aktivnih substanc, okoli 60 % hipNEN) in *funkcionalne* (izločanje hormonov hipofize, okoli 40 % hipNEN), slednje glede na izločanje hormonov delimo na hipNEN, ki izločajo rastni hormon (hipNEN-STH, okoli 20 %), prolaktin (hipNEN-PRL, okoli 10 %), adrenokortikotropin (hipNEN-ACTH, okoli 5 %), gonadotropin in prolaktin (hipNEN-GH-PRL, okoli 5 %), gonadotropin (hipNEN-GH, okoli 1 %) in tiotropin (hipNEN-TSH, okoli 1 %) (4). Glede na velikost jih delimo na *mikroadenome* (pod 1 cm) in *makroadenome* (nad 1 cm). Klinična slika je odvisna od proizvodnje in izločanja biološko aktivnih substanc, velikosti tumorja in kompresije ali invazije priležnih struktur (prekomerno ali znižano izločanje hormonov, motnje vida, glavobol idr.).

Slikovna diagnostika je sestavni del obravnave in vključuje MRI kot preiskavo izbora (4). Zdravljenje je odvisno od klinične slike in vključuje zdravlila, kirurško zdravljenje ali obsevanje. Kirurško in obsevalno zdravljenje zahteva natančno lociranje in zamejitev procesa (4–6), ki pa je na podlagi MRI lahko negativno, nepopolno ali nepovedno (posebno po predhodnem kirurškem posegu ali pri nekaterih oblikah hipNEN – pri hipNEN-ACTH mikroadenomih celo do 40 % primerov) (3). V tem primeru prihaja v poštev molekularna slikovna diagnostika hipNEN.

Molekularna slikovna diagnostika temelji na uporabi radiofarmakov – radioaktivno označenih molekul, ki se v tkivih in organih razporejajo v skladu s svojimi biološkimi lastnostmi. Z izbiro različnih radiofarmakov lahko prikažemo številne biološke procese – presnovo različnih substratov, privzem in proizvodnjo biološko aktivnih substanc, izraženost receptorjev na površini patoloških struktur kot tudi normalnih tkiv.

MOLEKULARNO SLIKANJE HIPNEN S FLUORODEOKSIGLUKOZO

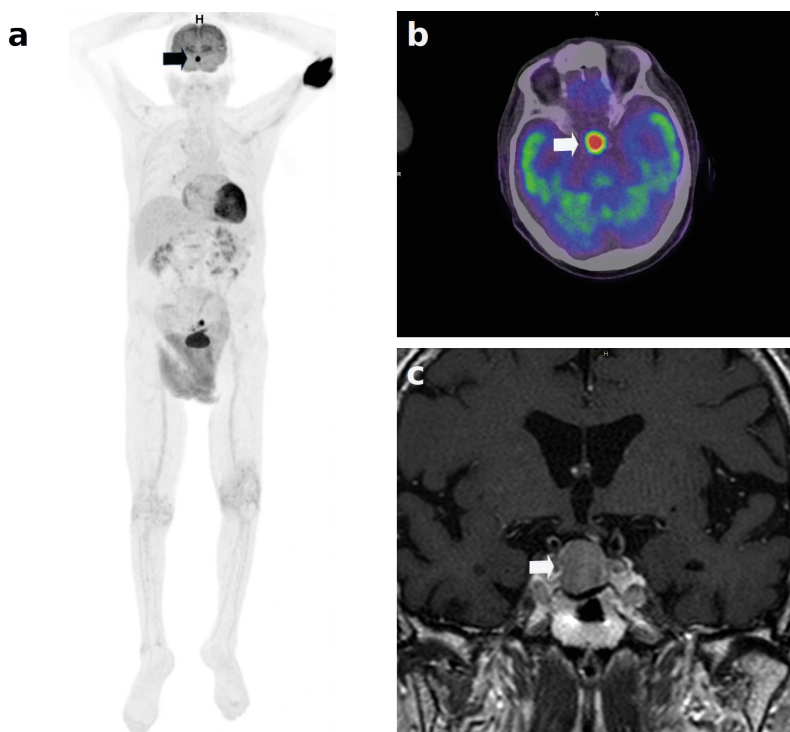
Pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT) z uporabo s fluorom-18 označene deoksiglukoze ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) je najpogostejše uporabljana molekularna slikovna preiskava PET. Privzem in presnova glukoze potekata pospešeno pri številnih patoloških procesih, zato je preiskava uporabna v onkologiji, nevrologiji, kardiologiji, v diagnostiki inflamatornih in infektivnih procesov. Povišan privzem radiofarmaka v hipofizi je dokaj pogost – glede na podatke iz literature pri 0,1 do 1 % bolnikov (3). Pozitivna napovedna vrednost preiskave je visoka (slika 1; manj kot 1 % lažno pozitivnih najdb), je pa vendarle treba upoštevati nespecifičnost mehanizma privzema radiofarmaka – gre lahko za primarni ali sekundarni (metastatski) neoplastični proces, redkeje sistemsko (na primer infiltrativno ali inflamatorno) bolezen. Pri znanem novoodkritem hipNEN ali ponovitvi po izhodiščnem zdravljenju je povišana presnova prisotna pri večini makroadenomov in pri približno 50 % mikroadenomov (7). Največ izkušenj v molekularnem slikanju hipNEN z $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ je bilo pridobljenih pri hipNEN-ACTH (občutljivost okoli 50 % (8); v neposredni primerjavi pomembne diagnostične prednosti pred preiskavo MRI niso ugotavljali (občutljivost okoli 60 % pri obeh modalnostih) (9).

Pri hipNEN z neugodnim kliničnim potekom je preiskava uporabna za oceno agresivnosti procesa, področno in sistemsko zamejitev pred ustreznim zdravljenjem (8).

MOLEKULARNO SLIKANJE HIPNEN Z RADIOAKTIVNO OZNAČENIMI ANALOGI SOMATOSTATINA

Molekularno slikanje hipNEN z radioaktivno označenimi analogi somatostatina omogoča prikaz somatostatinskih receptorjev (SSTR) na površini tarčnih tkiv. Od petih podtipov SSTR so na površini hipNEN izraženi predvsem podtipi 2, 3 in 5, ki pa so z visoko gostoto fiziološko izraženi tudi na površini normalnega tkiva hipofize; radiofarmaki v klinični uporabi so usmerjeni predvsem k podtipoma 2 in 5 (10). Večje število raziskav v molekularnem slikanju

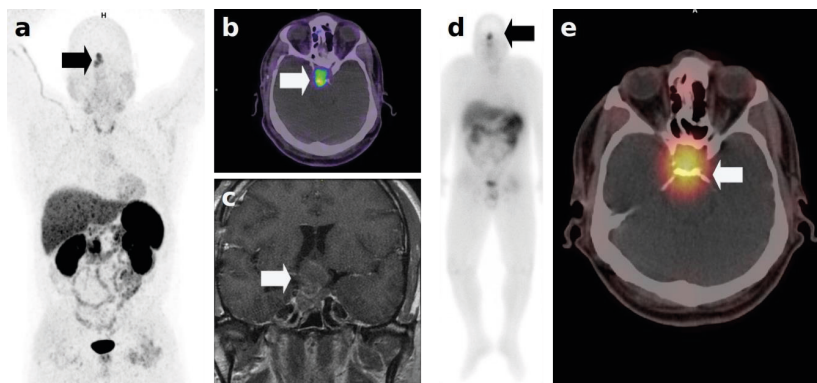
hipNEN z radioaktivno označenimi analogi somatostatina je potekalo pred več kot dvema desetletjema z uporabo enofotonskih radiofarmakov (*angl.* single-photon emission computed tomography, SPECT), ki omogočajo precej slabšo prostorsko ločljivost v primerjavi s pozitronskimi (PET) radiofarmaki (okoli 8 mm pri SPECT, okoli 4 mm pri PET). Pri ustrezno velikih spremembah znaša občutljivost preiskave za lociranje tumorskega tkiva okoli 50 % pri hipNEN-GH in nefunkcionalnih hipNEN in okoli 70 % pri hipNEN-STH (11). Pri hipNEN-ACTH celo z uporabo radiofarmakov PET – z galijem-68 (^{68}Ga) označeni DOTATOC ali DOTA-TATE – ni mogoče jasno razločevati med privzemom v tumorju in fiziološkim privzemom v hipofizi (12, 13), ki je lahko celo višji od privzema v tumorju. Omejitev je morda mogoče preseči z dodatno uporabo [^{18}F]FDG; presnova glukoze v tumorskem tkivu je praviloma nekoliko višja kot v normalnem tkivu hipofize, s kvantitativno primerjavo (količnikom) privzema obeh radiofarmakov pa je morda mogoče razločevati tkivo tumorja od ozadja (7, 14).



Slika 1. Bolnik z vročino neopredeljenega izvora, napoten na slikovno diagnostiko (PET/CT z [^{18}F]FDG) za lociranje žarišča (ki je ostalo neopreeljeno). V projekciji lobanjske baze je na slikanju PET celega telesa (a) vidna izrazito povišana metabolna aktivnost (puščica), za katero je na tomografskem fuzijskem slikanju (PET/CT, b, aksialni rez) razvidno, da je locirana v področju turškega sedla (puščica). Na slikanju MRI (c, koronarni rez) je bil potrjen tumor hipofize (puščica), po biokemičnem testiranju potrjen kot nefunkcionalni adenom.

Izraženost somatostatinskih receptorjev v tumorskem tkivu bi lahko imela napovedno vrednost za zdravljenje s hladnimi somatostatinskimi analogi, vendar pa so podatki o učinkovitosti preiskave za ta namen nasprotujoči (15, 16) in preiskava v ta namen ni v rutinski uporabi; raziskave so bile sicer opravljene v času, ko objektivna kvantifikacija privzema v tarčnem tkivu z uporabo enofotonskih (SPECT) radiofarmakov ni bila na voljo, kar bi lahko vplivalo na diagnostično vrednost.

Redka indikacija za preiskavo je ocena izraženosti somatostatinskih receptorjev pred tarčnim radionuklidnim zdravljenjem (peptidna receptorska radionuklidna terapija, PRRT), običajno ob izčrpanih ali neugodnih drugih modalnostih zdravljenja. Pristop, pri katerem uporabimo isti vektor z različnima radionuklidoma – enega za diagnostiko, drugega za zdravljenje –, imenujemo teranostika. Peptid, ki se z visoko afiniteto veže na somatostatinske receptorje in je za diagnostiko označen s pozitronskim sevalcem (običajno ^{68}Ga), za namen zdravljenja označimo s sevalcem beta (najpogosteje lutecij-177, ^{177}Lu), ki oddaja bistveno več energije na mestu vezave z omejenim dosegom (nekaj milimetrov) in tako na mestu vezave ciljano obseva tumorsko tkivo (slika 2). Klinični odgovor pričakujemo pri približno četrtini bolnikov (17).



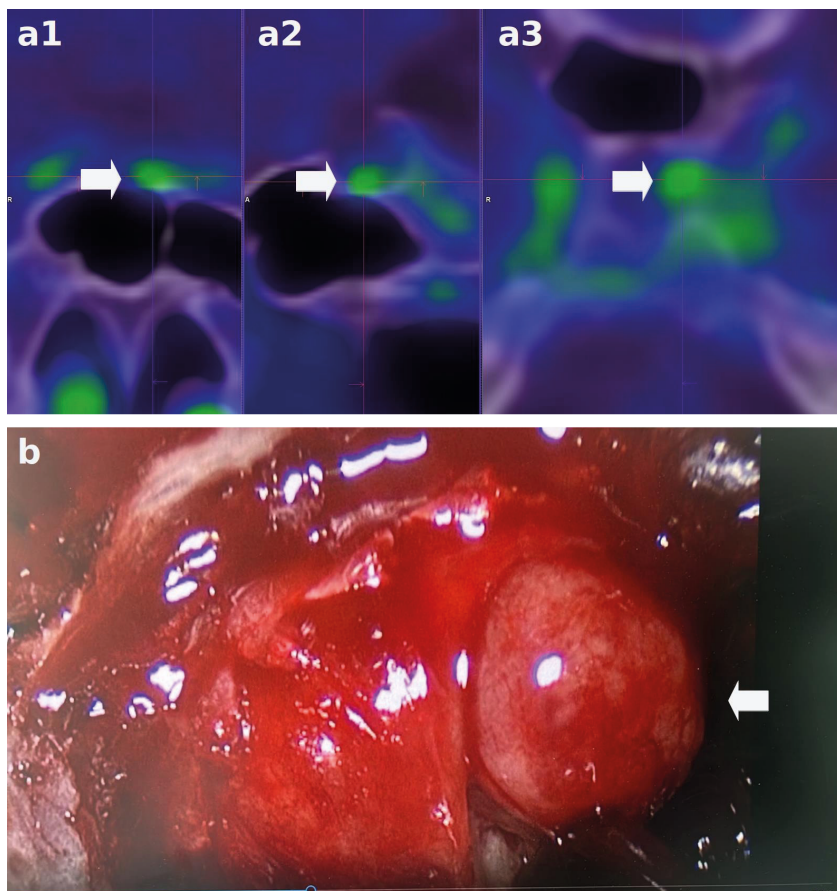
Slika 2. Bolnik s somatotropnim adenomom hipofize z lokalno agresivno rastjo in napredovanjem po operativnem in obsevalnem zdravljenju ter zdravljenju s kemoterapijo. S scintigrafijo PET somatostatinskih receptorjev z [^{68}Ga]Ga-DOTATATE (a, slikanje PET celega telesa, puščica) je bila potrjena ustrezna izraženost/gostota somatostatinskih receptorjev v adenomu hipofize (b, fuzijsko slikanje PET/CT, aksialni rez, puščica), ki je glede na strukturno slikanje (c, MRI, koronarni rez, puščica) lokalno napredoval in povzročal motno vida. Bolnik je prejel tarčno radionuklidno zdravljenje (peptidna receptorska radionuklidna terapija s sevalcem beta [^{177}Lu]Lu-DOTATATE), pri čemer je po 24 urah vidno ustrezno kopičenje terapevtskega radiofarmaka v tumorju hipofize (d, planarno slikanje celega telesa, puščica), ki je tudi kvantitativno ustrezno in primerljivo s kopičenjem na slikanju PET/CT (e, SPECT/CT slikanje, fuzija, aksialni rez, puščica).

MOLEKULARNO SLIKANJE HIPNEN Z RADIOAKTIVNO OZNAČENIMI AMINOKISLINAMI

Najpogosteje uporabljena radioaktivno označena aminokislina za prikaz hipNEN je z ogljikom-11 označeni metionin ([^{11}C]MET). Privzem v tumorskem tkivu in tkivu hipofize (kjer pa je intenzivnost kopičenja primerljivo nižja) poteka preko prenašalca LAT in odraža privzem aminokislin ter sintezo beljakovin. Z uporabo PET/CT z [^{11}C]MET uspemo prikazati večino hipNEN; pri hipNEN-ACTH znaša občutljivost preiskave okoli 85 % (8). Čeprav je prostorska ločljivost PET višja kot pri SPECT, so fizikalne lastnosti ^{11}C (višja energija oddanega pozitrona) manj ugodne kot pri ^{18}F s posledično slabšo prostorsko ločljivostjo, poleg tega pa je zaradi kratke razpolovne dobe (okoli 20 minut) klinična uporaba [^{11}C]MET možna le v ustanovah, ki imajo v neposredni bližini ciklotron, kjer poteka sinteza radiofarmaka – dostopnost preiskave je zato močno omejena.

Kot alternativni radiofarmak (^{11}C)MET se šele pred kratkim uveljavlja s ^{18}F označeni etil-tirozin ([^{18}F]FET), ki se v tumorskem tkivu in tkivu hipofize kopiči po enakem mehanizmu in odraža enake procese. Prednost radiofarmaka je boljša prostorska ločljivost zaradi ugodnejših fizikalnih lastnosti ^{18}F v primerjavi z ^{11}C ter možnost dostave radiofarmaka centrom brez neposrednega dostopa do ciklotrona zaradi daljše razpolovne dobe ^{18}F (okoli 2 uri). Prvi

klinični podatki so odlični z občutljivostjo do 100 % (18, 19), vendar na napravah, ki združujejo slikanje PET na detektorjih z izboljšano prostorsko ločljivostjo s slikanjem MRI (PET/MR), kar naj bi pripomoglo k višji diagnostični vrednosti preiskave; tovrstne naprave v Republiki Sloveniji nimamo. Od leta 2024 preiskavo uporabljamo v sklopu terciarnega projekta tudi na Kliniki za nuklearno medicino UKC Ljubljana, kjer smo protokol slikanja prilagodili namenu zaznave strukturno manjših lezij s primerljivimi rezultati (slika 3).



Slika 3. Bolnica s Cushingovo boleznijo, pri kateri preiskava MRI ni uspela locirati kortikotropnega adenoma hipofize. Opravila je slikanje PET/CT z aminokislinskim analogom [18F]FET (a), pri katerem je na fuzijskem koronarnem (a1), sagitalnem (a2) in aksialnem (a3) rezu videti fokalno kopičenje v hipofizi levo (a1) inferiorno (a2) in nekoliko bolj anteriorno (a3). Ob operativnem posegu (posnetek po prijaznem posredovanju - prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med., Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika UKC Ljubljana) je bila na tem mestu prisotna tumorska formacija velikosti okoli 3 mm (b, puščica), ki je bila histološko potrjena kot kortikotropni adenom hipofize. Po posegu je bolnica biokemično pozdravljena.

NOVI PRISTOPI V MOLEKULARNEM SLIKANJU HIPNEN

Novi, obetavni tarči za molekularno slikanje hipNEN predstavljata kemokinski receptor podtipa 4 (eden od z G-proteinom spojenih receptorjev, na katerega se veže pozitronski radiofarmak [^{68}Ga] Ga-pentiksafor) (20) ter receptor za kortikotropin sproščajoči hormon CRH1 (na katerega se veže pozitronski radiofarmak [^{68}Ga]Ga-DOTA-CRH) (21). Klinične izkušnje so zaenkrat omejene.

MOLEKULARNO SLIKANJE HIPNEN V KLINIČNEM KONTEKSTU

Med radiofarmaki, ki jih uporabljamo za prikaz hipNEN, je najbolj validiran [^{11}C]MET; izkušnje obsegajo nekaj desetletij (sicer v majhnih skupinah bolnikov), diagnostična vrednost preiskave je ustrezno visoka; veliko omejitev predstavlja dostopnost [^{11}C]MET, ki za ustrezno izvedbo zahteva izvajanje preiskave v centrih z lastnim ciklotronom (razpolovni čas okoli 20 minut). Bistveno manj težav prinaša uporaba [^{18}F]FET z razpolovno dobo okoli dveh ur in uporabe ne omejuje z bližino ciklotrona; preiskava bo ob vseh naštetih prednostih postopoma nadomestila radiofarmake, označene z ^{11}C . Kot alternativa ob nedostopnosti radioaktivno označenih aminokislin se ponuja kombinacija preiskave PET/CT z [^{18}F]FDG in somatostatinskih receptorjev, ki pa še ni izdatno validirana.

ZAKLJUČEK

Molekularna slikovna diagnostika je v diagnostiki hipNEN uveljavljena diagnostična modalnost, posebno PET/CT z [^{11}C]MET, ki pa je omejeno dostopna; v prihodnosti bo omejitev presegla preiskava PET/CT z [^{18}F]FET. Preiskava bo prva izbira ob negativni ali nepovedni preiskavi MRI v lociranju adenomov hipofize. Alternativne molekularne slikovne modalnosti (kot je kombinacija [^{18}F]FDG PET/CT in somatostatinskih receptorjev PET/CT) bodo (sicer omejeno) uporabne ob nedostopnosti molekularnega slikanja z radioaktivno označenimi aminokislinami. Nove, obetavne modalnosti molekularnega slikanja (slikanje PET/CT kemojskega receptorja podtipa 4 in receptorja za kortikotropin sproščajoči hormon) še potrebujejo klinično validacijo.

LITERATURA

1. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49:347–55.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101:613–9.
3. Bashari WA, Senanayake R, MacFarlane J, Gillett D, Powlson AS, Kolias A, et al. Using Molecular Imaging to Enhance Decision Making in the Management of Pituitary Adenomas. *J Nucl Med* 2021;62:Suppl 2:57S–62S.
4. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications-part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. *Jpn J Radiol* 2023;41:789–806.
5. Brain Tumor Registry of Japan (2005–2008). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2017;57:9–102.
6. Swearingen B. Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1073–81.
7. Wang H, Hou B, Lu L, Feng M, Zang J, Yao S, et al. PET/MRI in the Diagnosis of Hormone-Producing Pituitary Microadenoma: A Prospective Pilot Study. *J Nucl Med* 2018;59(3):523–8.
8. Slagboom TNA, Stenvers DJ, van de Giessen E, Roosendaal SD, de Win MML, Bot JCJ, et al. Continuing Challenges in the Definitive Diagnosis of Cushing's Disease: A Structured Review Focusing on Molecular Imaging and a Proposal for Diagnostic Work-Up. *J Clin Med* 2023;12:2919.
9. Alzahrani AS, Farhat R, Al-Arifi A, Al-Kahtani N, Kanaan I, Abouzied M. The diagnostic value of fused positron emission tomography/computed tomography in the localization of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenoma in Cushing's disease. *Pituitary* 2009;12:309–14.
10. Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJ. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015;44:73–87.
11. Petersenn S. Management of Aggressive Pituitary Tumors – A 2019 Update. *Horm Metab Res* 2019;51:755–64.
12. Novruzov F, Aliyev A, Wan MYS, Syed R, Mehdi E, Aliyeva I, et al. The value of (68Ga)Ga-DOTA-TATE PET/CT in diagnosis and management of suspected pituitary tumors. *Eur J Hybrid Imaging* 2021;5:10.
13. Tjörnstrand A, Casar-Borota O, Heurling K, Schöhl M, Gjertsson P, Ragnarsson O, et al. Pre- and postoperative 68 Ga-DOTATOC positron emission tomography for hormone-secreting pituitary neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;94:956–67.
14. Zhao X, Xiao J, Xing B, Wang R, Zhu Z, Li F. Comparison of (68)Ga DOTATATE to 18F-FDG uptake is useful in the differentiation of residual or recurrent pituitary adenoma from the remaining pituitary tissue after transphenoidal adenomectomy. *Clin Nucl Med* 2014;39:605–8.
15. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Feelders RA, van Aken MO, Lamberts SW, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005;28:11 Suppl International:132–6.
16. Wang JW, Li Y, Mao ZG, Hu B, Jiang XB, Song BB, et al. Clinical applications of somatostatin analogs for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:43–51.
17. Giuffrida G, Ferrau F, Laudicella R, Cotta OR, Messina E, Granata F, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive pituitary tumors: a monocentric experience. *Endocr Connect* 2019;8:528–35.
18. Berkmann S, Roethlisberger M, Mueller B, Christ-Crain M, Mariani L, Nitzsche E, et al. Selective resection of cushing microadenoma guided by preoperative hybrid 18-fluoroethyl-L-tyrosine and 11-C-methionine PET/MRI. *Pituitary* 2021;24:878–86.
19. Prujs IJ, Verburg FA, Balvers RK, Harteveld AA, Feelders RA, Vernooij MW, et al. ((18)F)FET PET/MRI: An Accurate Technique for Detection of Small Functional Pituitary Tumors. *J Nucl Med* 2024;65:688–92.
20. Ding J, Tong A, Hacker M, Feng M, Huo L, Li X. Usefulness of 68 Ga-Pentixafor PET/CT on Diagnosis and Management of Cushing Syndrome. *Clin Nucl Med* 2022;47:669–76.
21. Walia R, Gupta R, Bhansali A, Pivonello R, Kumar R, Singh H, et al. Molecular Imaging Targeting Corticotropin-releasing Hormone Receptor for Corticotropinoma: A Changing Paradigm. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e1816–26.



KLINIČNE POTI

VIII

ZAKAJ POTREBUJEMO IN OBLIKUJEMO KLINIČNE POTI

WHY DO WE NEED AND DESIGN CLINICAL PATHWAYS

ZLATKO FRAS

IZVLEČEK

Klinične poti so sistematično oblikovani in organizirani načrti zdravstvene oskrbe, ki izhajajo iz znanstveno utemeljenih smernic in se v zdravstvenih ustanovah izvajajo z namenom standardizacije obravnave specifičnih kliničnih stanj. Pomenijo vodila zdravstvenim delavcem pri zagotavljanju pravočasne, dosledne in večdisciplinarne oskrbe s cilji izboljševanja kliničnih izidov, zmanjševanja variabilnosti v protokolih zdravljenja in zagotavljanja stroškovno učinkovite rabe razpoložljivih virov. V prispevku obravnavamo sestavine in prednosti kliničnih poti, pa tudi z njihovo uporabo povezane izzive. Povzemamo izsledke nekaterih raziskav, ki so dokazale pozitiven vpliv kliničnih poti na izide diagnostične in terapevtske obravnave, učinkovitost bolnišnic in interdisciplinarno sodelovanje. Poleg tega se bežno dotaknemo tudi nekaterih sodobnih orodij, kot so na primer dejavnosti personalizirane medicine in digitalne zdravstvene tehnologije, ki lahko pomembno pripomorejo k uspešnemu udejanjanju kliničnih poti v praksi. Čeprav nam v vsakodnevni praksi uporaba kliničnih poti ponuja znatne prednosti glede kakovosti in učinkovitosti, je treba upoštevati tudi z njimi povezane dileme, še zlasti s posodobljanjem smernic skladno z nujnostjo ohranjanja prožnosti tako glede vsebine obravnave kot tudi dodeljevanja virov. Le tako je namreč mogoče optimizirati uspešno integracijo kliničnih poti v klinično prakso.

Ključne besede: klinične poti, standardizirana oskrba, z znanstvenimi izsledki podprta klinična praksa, večdisciplinarna oskrba, klinični izidi, učinkovitost zdravstvene oskrbe, digitalno zdravje, personalizirana medicina.

ABSTRACT

Clinical pathways are systematically organized, evidence-based care plans implemented within healthcare settings to standardize patient management for specific clinical conditions. These pathways provide guidance for healthcare professionals in providing timely, consistent and multidisciplinary care, with the objectives of improving patient outcomes, minimizing variability in treatment protocols, and ensuring cost-effective resource utilization. This article examines the components, advantages, and challenges associated with clinical pathways, using recent studies to emphasize their influence on patient outcomes, hospital efficiency, and interdisciplinary collaboration. In addition, we shortly evaluate emerging innovations such as digital health technologies and personalized medicine, which are influencing the trajectory of the implementation of the clinical pathway. Altho-

ugh clinical pathways offer substantial benefits regarding quality and efficiency, challenges such as maintaining flexibility, updating guidelines, and managing resource allocations must be effectively addressed to optimize their integration into clinical practice.

Keywords: clinical pathways, standardized care, evidence-based practice, multidisciplinary care, patient outcomes, healthcare efficiency, digital health, personalized medicine.

UVOD

Znotraj dinamičnega in nenehno razvijajočega se področja zdravstvenega varstva, za posameznika in družbo najpomembnejše dejavnosti javnega sektorja, ostaja večer izziv kar najbolj dosledno, pravično in solidarno zagotavljanje visokokakovostne oskrbe, ki temelji na znanstvenih izsledkih oziroma dokazih. Klinične poti (KP), imenovane tudi poti zdravstvene oskrbe ali integrirane poti oskrbe, so se s standardizacijo procesov obravnave pojavile kot eden izmed bistvenih mehanizmov za obvladovanje tega izziva (1, 2). KP zagotavljajo strukturirane okvire, ki razmejujejo bistvene korake pri obvladovanju specifičnih kliničnih stanj in tako sistematično vodijo zdravstvene delavce skozi faze diagnostike, zdravljenja in nadaljnje dolgoročne oskrbe (3). Na podlagi najboljših razpoložljivih dokazov razvite KP si prizadevajo ublažiti nepotrebne razlike v oskrbi, izboljšati rezultate bolnikov, okrepiti interdisciplinarno sodelovanje in spodbujati učinkovito uporabo zdravstvenih virov (4).

Ne glede na uporabljen terminologijo je koncept KP opredeljen z značilnostmi in vsebino strategije upravljanja kakovosti in varnosti zdravstvene oskrbe. Na podlagi sinteze objavljenih definicij in opisov je bila predlagana operativna definicija KP, po kateri KP predstavlja strukturiran večdisciplinarni načrt zdravstvene oskrbe z naslednjimi značilnostmi (5–7):

1. KP se uporablja za »prevajanje« znanstveno utemeljenih smernic v dejavnost znotraj sistemsko opredeljene strukture določenega »lokalnega« okolja (npr. določene zdravstvene ustanove).
2. KP podrobno opisuje korake v poteku diagnostike in zdravljenja oziroma celostne oskrbe v obliki načrta, poti, algoritma, smernice, protokola ali drugačnega »popisa ukrepov« (potrebni postopki imajo dovolj natančno opredeljene časovne okvire in stopnjevanje (napredovanje) obravnave na podlagi vnaprej določenih meril kakovosti in varnosti).
3. Namen KP je standardizirati oskrbo za določen (specifični) klinični problem, postopek ali epizodo zdravstvene oskrbe pri določeni populaciji.

Teoretično bi lahko KP izvajali na katerem koli področju zdravstvene oskrbe, tj. v okvirih preventivne, akutne, kronične in paliativne oskrbe (8). Poudarjajo zlasti procese v zvezi z učinkovitostjo in varnostjo in/ali osredotočenostjo na bolnika. KP so tesno povezane s priporočili iz kliničnih smernic, če so te na voljo za specifično stanje.

Glede na vse večjo zapletenost (z)možnosti zagotavljanja dostopnega, kakovostnega in varnega zdravstvenega varstva, ki ga zaznamuje množica zdravljenj, postopkov in ponudnikov oskrbe, so KP dandanes verjetno pomembnejše kot kadar koli prej. Zagotavljajo namreč, da vsakodnevna klinična praksa v zdravstvenih ustanovah kar najbolj dosledno upošteva znanstveno utemeljene smernice, in obenem omogoča, da bolniki prejmejo hitro in ustrezno oskrbo (9).

Poleg tega vse večji poudarek na zdravstveni oskrbi, ki temelji na »vrednosti« (iz *angl.* value based care), v sistemih zdravstvenega varstva izpostavlja potrebo po optimizaciji kliničnih izidov in uporabe razpoložljivih virov (kadrovskih, infrastrukturnih in finančnih). KP so oblikovane tako, da izpolnjujejo te cilje s skrajševanjem bolnišnične obravnave, zmanjševanjem števila (morebiti) nepotrebnih posegov in izboljševanjem koordinacije oskrbe med različnimi zdravstvenimi timi (10).

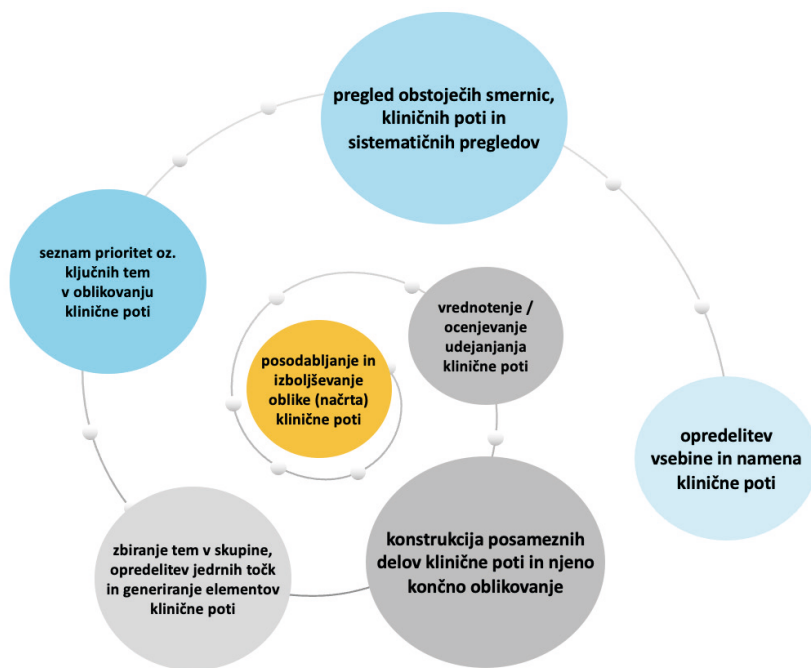
Kljub vsem prepoznanim in opisanim prednostim pa se pri oblikovanju in izvajanju KP še vedno soočamo s številnimi izzivi oziroma udejanjanjem povezanih dilem (11, 12). Skrbi še zlasti nuja po ohranjanju prožnosti pri oskrbi bolnikov, ki jih seveda ni mogoče vedno spraviti v določen metodološki okvir. Dosledno posodabljanje poti, tako da nenehno odražajo najnoveše izsledke raziskav, ohranjajo prožnost oskrbe zaradi potrebe po prilagajanju posameznemu bolniku (individualizacija), in premagovanje odpora izvajalcev zdravstvenega varstva zahtevajo zelo skrbno upravljanje s KP in predvsem nenehno in odprto komunikacijo med vsemi izvajalci zdravstvenega varstva, bolniki in upravljalci (4). Poleg tega se zdravstveno varstvo nenehno razvija z integracijo digitalnih tehnologij in postopkov personalizirane medicine, zato naj bi se klinične poti oblikovale in razvijale tako, da tovrstne inovacije vključujemo, kolikor je mogoče hitro, kar lahko pomembno poveča njihov vpliv na izboljšanje kliničnih izidov obravnavanih bolnikov (13).

Prispevek ponuja zgoščen pregleden prikaz in do določene mere tudi analizo trenutne vloge KP v vsakdanji klinični praksi. Naštete in opisane so temeljne sestavine (komponente) KP, njihove koristi, pa tudi izzivi, ki temeljijo na nedavnih raziskavah o oblikovanju, izvajanju in učinkih tovrstnega izvajanja zdravstvene oskrbe. V članku obravnavamo tudi prospektivne usmeritve KP, vključno z integracijo digitalnih zdravstvenih orodij in premiku v smeri personalizirane, na bolnika osredotočene obravnave, ki temelji na vrednosti. Z vrednotenjem prednosti in omejitev KP prispevek zagotavlja osnovno razumevanje njihovega pomena v sodobnem zdravstvenem varstvu in njihovega potenciala, da vplivajo na prihodnje poti klinične prakse.

SESTAVNI DELI KLINIČNIH POTI

Metodološko so KP zasnovane z namenom standardizacije poti zdravstvene oskrbe. Zagotavljajo, da diagnostična in terapevtska obravnava bolnikov potekata v skladu s protokoli, ki izhajajo iz priporočil znanstveno utemeljenih smernic (14). Klinično pot oblikujemo z namenom neoviranega zagotavljanja najsodobnejše klinične prakse in usmeritvi k nenehnemu zagotavljanju oziroma izboljševanju kakovosti celovite zdravstvene oskrbe. Proces razvoja/oblikovanja klinične poti shematsko prikazuje slika 1 (15).

Temeljni sestavni deli KP so ključnega pomena za optimizacijo zagotavljanja oskrbe in spodbujanje doslednosti med izvajalci zdravstvenih storitev (16, 17). Mogoče jih je razdeliti na več ključnih področij: a) časovni okvir, b) kategorije (vrste) zdravstvene oskrbe in z njimi povezane intervencije, c) kriteriji za vrednotenje vmesnih in dolgoročnih izidov ter č) zaznavanje, beleženje in sledenje variabilnosti (variance), ki vsako zase, zlasti pa povezano podpirajo uveljavljeno vlogo KP pri doseganju optimalnih izidov zdravstvene oskrbe.



Slika 1. Proces oblikovanja klinične poti in njenega vrednotenja. Postopek se ponavlja, s čemer je omogočeno njeno izboljševanje in doseganje kar najboljšega učinka na izbrane parametre (klinični izidi, standardizacija oskrbe, optimizacija porabe virov itd.) (prirejeno po (15)).

1. **Smernice, ki temeljijo na znanstvenih izsledkih (dokazih).** Osrednji (izhodiščni) del vsake KP so kakovostne in vselej najsodobnejše na znanstvenih izsledkih oblikovane smernice klinične prakse. Priporočila, ki izhajajo iz dokazov najnovejših raziskav, kliničnih preskušanj in/ali soglasja strokovnjakov, tvorijo temeljno podlago, na kateri so oblikovani oziroma strukturirani procesi oskrbe. Z vključevanjem izkušenj najboljših možnih (dostopnih) praks nam tako KP olajšujejo zagotavljanje zdravstvene oskrbe, ki je skladna z zanesljivimi in verodostojnimi znanstvenimi dokazi. Tak pristop zmanjšuje variabilnost pri kliničnem odločanju in zagotavlja, da vsi bolniki z določeno diagnozo prejmejo najboljšo možno in dostopno diagnostiko in zdravljenje, ki je potrjeno učinkovito in varno (13, 18). Kot zgled lahko navedemo, da so na primer KP za zdravljenje različnih vrst raka vedno izdelane z uporabo protokolov, ki temeljijo na vseh najnovejših kakovostnih raziskavah režimov kemoterapije, imunoterapije in uporabe kirurških posegov (4).
2. **Standardizirane intervencije in procesi.** Ena glavnih funkcij KP je standardizacija procesov (postopkov in dejavnosti), ki se uporabljajo pri zdravstveni oskrbi bolnikov. To vključuje oblikovanje kar najbolj natančnega zaporedja korakov oziroma načrta obravnave, ki določajo, katere posege je treba izvesti v vsaki izmed opredeljenih faz bolnikovega zdravstvenega stanja. Proces vključuje diagnostične postopke, zdravljenje, pa tudi nadaljnjo oskrbo in rehabilitacijo (9). Kot zgled lahko navedemo primer KP za zdravljenje možganske kapi, v kateri so praviloma natančno določeni postopki slikovne diagnostike, časovno okno za dajanje trombolitika, pa tudi nadaljnja oskrba, ki vključuje tudi začetni protokol rehabilitacijske terapije. S standardizacijo procesov KP zmanjšajo

neupravičene razlike v oskrbi, to pa ima za posledico boljše rezultate zdravljenja in manj zapletov.

3. **Opredelitev časovnic in merila uspešnosti in učinkovitosti.** Časovnice so bistveni element KP in imajo ključno vlogo pri zagotavljanju pravočasne oskrbe. Vsaka faza znotraj KP je običajno povezana s časovnim okvirom, ki odraža optimalno trajanje za izvajanje določenega posega ali dokončanje določenega diagnostičnega testa. Ti časovni načrti so oblikovani na podlagi dokazov, ki so povezani z naravnim napredovanjem bolezni ali časovno učinkovitostjo zdravljenja (10). Časovnice vključujejo tudi merila uspešnosti, ki klinikom pomagajo oceniti, ali bolnik napreduje po pričakovanjih. Če stanje bolnika odstopa od pričakovanih rezultatov, je zdravstveni tim opozorjen na nujnost prilagoditve načrta zdravljenja. Kot zgled lahko navedemo, da na primer pri kirurških poteh faze okrevanja po operativnem posegu takšna merila lahko obsegajo pričakovane stopnje bolečine ali mejnike mobilnosti (na primer bolnikovo sposobnost samostojne hoje v določenem časovnem okviru po operaciji). Če bolnik ne izpolnjuje opredeljenih meril uspešnosti, lahko zdravstveni tim kar najhitreje razišče možne zaplete in ustrezno prilagodi oziroma spremeni načrt oskrbe (19).
4. **Večdisciplinarno sodelovanje.** KP olajšajo sodelovanje med različnimi zdravstvenimi delavci in tako zagotavljajo, da so v celoti upoštevani vsi vidiki oskrbe bolnikov. Večdisciplinarne ekipe so običajno sestavljene iz zdravnikov, medicinskih sester, farmacevtov, fizioterapevtov in drugih strokovnjakov, ki sodelujejo pri zagotavljanju integrirane oskrbe. Tovrstna skupna metodologija je ključnega pomena za učinkovito obvladovanje zapletenih zdravstvenih stanj, ki zahtevajo sodelovanje strokovnjakov različnih specialnosti (4). Vsaki disciplini je dodeljena posebna vloga znotraj KP, ki sama po sebi spodbuja nenehno komunikacijo in usklajevanje. Na primer pri obvladovanju kroničnih bolezni, kot sta srčno popuščanje ali sladkorna bolezen, je sodelovanje zdravnikov in negovalnega osebja, dietetikov in fizioterapevtov nepogrešljivo za celostno obvladovanje stanja. KP s spodbujanjem sodelovanja izboljšujejo klinične izide, na najmanjšo možno mero pa zmanjšujejo tudi morebitno zanemarjanje posebnosti bolnikovega stanja (19).
5. **Na bolnika osredotočeni izidi.** KP so strateško zasnovane in poudarjajo ter sledijo specifične izide oziroma rezultate zdravstvene obravnave. Učinkovitost KP merimo z njeno uspešnostjo pri doseganju vnaprej opredeljenih sledenih izidov, ki so v splošnem dovolj dobro merljivi in poudarjajo predvsem izboljševanje kakovosti življenja, zmanjševanje pojavljanja zapletov, zmanjševanje števila ponovnih sprejemov v bolnišnico in pospeševanje okrevanja bolnikov (9). Rezultati, osredotočeni na bolnika, vključujejo tudi vidike oskrbe, ki neposredno vplivajo na bolnikovo osebno izkušnjo, vključno z obvladovanjem bolečine, funkcionalnim statusom in psihološkim stanjem. Ker morajo biti KP osredotočene tudi na te vrste rezultatov, zagotavljajo, da nudena oskrba ni le učinkovita, temveč je tudi skladna z bolnikovimi željami in pričakovanji. Takšna strategija ne nazadnje spodbuja skupno odločanje, pri čemer so bolniki dejavno vključeni v svojo oskrbo, kar lahko posledično privede do večjega zadovoljstva in skladnosti z opredeljenimi načrti zdravstvene obravnave.
6. **Spremljanje in vrednotenje.** Med osrednjimi komponentami KP je tudi stalno spremljanje in vrednotenje bolnikovega napredka. Redno ocenjevanje stanja je v KP vključeno zato, da lahko ugotavljamo, ali bolniki dosegajo pričakovane mejnike na vsaki stopnji njihove oskrbe. Takšno spremljanje izvajalcem zdravstvenega varstva omogoča, da odkrijejo morebitna odstopanja od pričakovane poti okrevanja in po potrebi izvedejo

korektivne ukrepe (10). V okvirih KP za obvladovanje sepse na primer zdravstveni delavci nenehno opazujejo vitalne znake in rezultate laboratorijskih preiskav, s čimer opredeljujejo bolnikov odziv na zdravljenje. Vsako poslabšanje bolnikovega stanja sproži vnaprej določen niz odzivov, kot na primer spremembo protokola antibiotičnega zdravljenja ali začetek izvajanja bolj agresivnih posegov. Z vključitvijo nadzora v pot oskrbe lahko zdravniki tudi hitreje obravnavajo morebitne zaplete, s čimer je mogoče izboljševati izide obravnave in varnost bolnikov.

7. **Prilagodljivost za personalizirano (individualizirano) oskrbo.** Čeprav KP poudarjajo pomen standardizacije, morajo biti hkrati prilagodljive za upoštevanje in zadovoljevanje posebnih potreb posameznih bolnikov. Strukturirane so tako, da obsegajo določeno raven prožnosti, ki izvajalcem omogoča, da prilagodijo načrt oskrbe glede na posebne klinične okoliščine (19). V primerih, ko gre za bolnike z več sočasnimi boleznimi ali tiste, pri katerih se pojavijo nepredvideni zapleti, bo zdravstveni tim ob sledenju KP morda hitreje ugotovil, da se bo moral s svojim ukrepanjem v določenem trenutku tudi oddaljiti od ustaljene poti. To nenehno iskanje in sledenje ravnovesju med standardizacijo in personalizacijo je ključno za učinkovitost KP. Kljub temu da je upoštevanje KP bistvenega pomena za ohranjanje doslednosti in enakosti obravnave, klinike venomer spodbujamo, da v praksi ukrepajo skladno s svojo najboljšo avtonomno strokovno presojo, če bolnikovo stanje zahteva prilagojen pristop.

Z integracijo standardiziranih posegov, jasno določenimi časovnimi okviri, interdisciplinarnim sodelovanjem in opredelitvijo izidov, osredotočenih na bolnika, KP zagotavljajo, da bolniki prejmejo pravočasno in učinkovito zdravljenje, hkrati pa omogočajo prilagodljivost individualnim potrebam bolnikov. Rezultate je mogoče izboljševati s stalnim spremljanjem in ocenjevanjem opravljenega in doseženega v okvirih posamezne KP, kar olajšuje takojšnje obravnavo odstopanj od na primer pričakovane poti okrevanja. Da bi bili pri tem uspešni, je nujno, da so KP natančno zasnovane, redno posodabljanje in izvajane na način, ki je usklajen s specifičnim kontekstom izvajanja zdravstvene oskrbe (20, 21).

KORISTI IN PREDNOSTI KLINIČNIH POTI

Izvajanje procesov zdravstvene oskrbe skladno z natančno oblikovanimi in opredeljenimi KP v splošnem omogoča pomembne prednosti, ki obsegajo standardizacijo obravnave, izboljševanje kliničnih izidov, spodbujanje interdisciplinarnega sodelovanja in optimizacijo uporabe virov (22–24). Zasnovane so z namenom povečevanja učinkovitosti ob ohranjanju ali izboljševanju kakovosti oskrbe, s čimer prvenstveno koristijo bolnikom, pa tudi izvajalcem zdravstvenih storitev in ustanovam. Naslednji razdelki podrobneje obravnavajo glavne prednosti kliničnih poti.

1. **Standardizacija zdravstvene oskrbe.** Temeljna prednost KP je standardizacija izvajanja zdravstvene oskrbe. Z integracijo znanstveno utemeljenih smernic v rutinsko klinično prakso KP zagotavljajo, da vsak bolnik z določeno boleznijo prejme primerljivo visok standard oskrbe ne glede na izvajalca ali ustanovo. Ta standardizacija zmanjšuje tudi variabilnost pri kliničnem odločanju, kar lahko vodi do boljših izidov obravnave. Večja enotnost zagotavlja, da je oskrba vsakega bolnika vedno usklajena z najnovejšimi dokazi, s čimer se zmanjša tveganje za odstopanja od najboljših praks zaradi individualnih preferenc ali zastarelega znanja (19). Poleg tega se je izkazalo, da večja doslednost pri zdravljenju, ki ga omogoča uporaba KP, zmanjšuje pojavnost oziroma ublaži medicinske napake, še zlasti pri obravnavi zapletenejših zdravstvenih stanj, za katera je

značilnih več vozlišč odločanja in možnosti zdravljenja. Za kirurške posege oblikovane KP na primer zmanjšujejo verjetnost pojavljanja zapletov z upoštevanjem vseh potrebnih predoperativnih, intraoperativnih in pooperativnih postopkov (9). To zmanjšanje variabilnosti prispeva k varnejši in predvidljivejši oskrbi.

2. **Izboljšani izidi oziroma rezultati obravnave.** S poenostavljenimi in poenotenimi postopki oskrbe in zagotavljanjem upoštevanja kliničnih praks, ki temeljijo na najnovejših znanstvenih izsledkih, KP močno vplivajo na izboljšanje izidov oziroma rezultatov zdravstvene obravnave. Empirično je bilo dokazano, da imajo bolniki, zdravljeni skladno s KP, pogosto boljše klinične izide v primerjavi s tistimi, ki prejemajo nestandardizirano oskrbo. Z uporabo KP povezane koristi vključujejo zmanjšanje umrljivosti, števila zapletov, pospešeno okrevanje in večje zadovoljstvo bolnikov (13). V zelo ilustrativni raziskavi so Reid in sod. (10) razkrili, da je uvedba KP na urgentnih oddelkih izrazito skrajšala čas do začetka zdravljenja bolnikov s sepsa, posledično se je znižala stopnja umrljivosti in izboljšalo splošno preživetje bolnikov. V kirurškem kontekstu je bilo dokazano, da KP zmanjšujejo pojavnost pooperativnih zapletov, kot so na primer okužbe ali tromembolični dogodki, zlasti zaradi zagotavljanja dosledne uporabe profilaktičnih ukrepov, zgodnje mobilizacije in ustrezne nadaljnje oskrbe. Poleg tega KP omogočajo boljše obvladovanje kroničnih bolezni, vključno s sladkorno boleznijo, srčnim popuščanjem in kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Z zagotavljanjem rednega spremljanja bolnikov, pravočasnih intervencij in usklajene oskrbe več zdravstvenih delavcev, nam KP pomagajo preprečevati hitro napredovanje bolezni in zmanjševati število prvih (in ponovnih) sprejemov v bolnišnico. KP za obvladovanje sladkorne bolezni na primer zagovarjajo redno presejanje na morebitno prisotnost zapletov (npr. nefropatija, retinopatija), kar ima za posledico zgodnje odkrivanje in ukrepanje, ki lahko upočasni napredovanje in prepreči hujše izide (19).
3. **Klinična in stroškovna učinkovitost.** Ena od ključnih prednosti KP je njihova zmožnost izboljšanja učinkovitosti obravnave (izidov) in sočasnega zniževanja stroškov zdravstvene oskrbe. Z optimizacijo procesov oskrbe olajšajo odpravo morebitnih nepotrebnih testov, postopkov in zdravljenj, s čimer zmanjšajo porabo virov brez ogrožanja zaželenih ravni kakovosti oskrbe. Ta prednost je še posebno pomembna v luči nenehno naraščajočih stroškov zdravstvenega varstva in vse večjega povpraševanja po zdravstvenih storitvah. KP izboljšujejo učinkovitost tudi tako, da skrajšajo čas bivanja v bolnišnici, zmanjšujejo zamude pri zdravljenju in preprečijo ponovne sprejeme. Guerrero in sod. (9) so na primer ugotovili, da je uporaba KP ob popolni artroplastiki kolka znatno skrajšala čas bivanja v bolnišnici s standardizacijo pooperativne oskrbe in rehabilitacijskih protokolov. Podobno navajajo tudi v študiji Reida in sod. (10): uvedba KP v okolju nujne zdravstvene obravnave je povzročila hitrejšo odpuščanje in manj ponovnih sprejemov, kar je znatno prispevalo k zmanjšanju skupnih bolnišničnih stroškov. Poleg tega KP blažijo prekomerno uporabo (pogosto neupravičenih) diagnostičnih in terapevtskih postopkov, saj ponujajo kar najbolj jasna priporočila o utemeljenih indikacijah za takšne postopke. Pri obvladovanju pljučnice lahko na primer KP opredelijo indikacije za naročanje naprednih slikovnih ali dodatnih laboratorijskih preiskav, s čimer zmanjšamo nepotrebne izdatke oziroma preprečimo prekomerno porabo virov v bolnišnicah (19). Z zmanjšanjem variabilnosti oskrbe in optimizacijo porabe virov KP spodbujajo stroškovno učinkovito oskrbo, kar koristi zdravstvenemu sistemu v celoti, hkrati pa omogoča, da bolniki prejmejo pravočasno in ustrezno zdravljenje.

4. **Izboljšano sodelovanje in komunikacija.** KP opredeljujejo in omogočajo ustreznejše večdisciplinarno sodelovanje in izboljševanje komunikacije med izvajalci zdravstvenih storitev, kar je bistvenega pomena zlasti za obvladovanje kompleksnih stanj, ki zahtevajo vključevanje strokovnjakov različnih specialnosti. Določajo vloge in odgovornosti članov tima, kar zagotavlja celovitejšo pokritost vseh vidikov oskrbe. Eksplicitnejša dodelitev vlog spodbuja izboljševanje koordinacije med zdravniki, medicinskimi sestrami, farmacevti, terapevti in drugimi zdravstvenimi delavci (4). Pri obravnavi bolnikov z rakom, na primer, kirurgi, onkologi, radiologi in drugi strokovnjaki sodelujejo, da zagotovijo, da bolnik prejme celovito oskrbo od diagnoze do zdravljenja in nadaljnjega spremljanja. Takšna strategija, ki temelji na principu široke vključenosti, preprečuje vrzeli v oskrbi in zagotavlja, da vsi člani tima ravna skladno z načrtom zdravstvene obravnave posameznega bolnika. Posledično so manjše tudi komunikacijske napake, bolnik pa ima koristi od kohezivnega in usklajenega procesa oskrbe (19). Dodatna prednost KP je tudi izboljšana komunikacija med izvajalci zdravstvenih storitev in bolniki. KP pomagajo zagotoviti, da bolniki prejmejo kar najbolj celostne in dosledne informacije o svojem zdravstvenem stanju, možnostih zdravljenja in pričakovanih izidih. S ponudbo strukturiranih in predvidljivih načrtov oskrbe KP bolnikom olajšajo razumevanje poti zdravljenja, krepijo zaupanje in izboljšujejo njihovo zadovoljstvo.
5. **Zmanjšanje števila ponovnih sprejemov v bolnišnico in zapletov zdravljenja.** KP s strukturiranim pristopom k oskrbi pomagajo zmanjševati število tako prvih kot tudi ponovnih sprejemov v bolnišnice in zapletov celovite obravnave, ki sicer vedno prvenstveno poudarja preventivne ukrepe in zgodnje posege. Na primer, pri kirurških KP je glede pooperativne oskrbe natančno opredeljeno, naj ta vključuje zgodnjo mobilizacijo, obvladovanje bolečine in ukrepanje po protokolih za nadzor okužb. Upoštevanje teh standardiziranih postopkov omogoča bolnišnicam, da znatno zmanjšajo tveganje za pooperativne zaplete, kot so na primer globoka venska tromboza, okužbe ali dolgotrajna nepokretnost, ki so najpogostejši vzroki za ponovne sprejeme (9). Pri obvladovanju kroničnih bolezni KP poudarjajo rutinsko spremljanje, sodelovanje in vztrajanje pri uporabi zdravil in priporočenih spremembah življenjskega sloga, kar pomaga preprečevati poslabšanja in zmanjšati število sprejemov v bolnišnico. Kot zgled lahko navedemo, da na primer pri bolnikih s srčnim popuščanjem KP pogosto vključujejo priporočila za zgodnje odkrivanje poslabšanja vodilnih simptomov, optimizacijo medicinske terapije in izobraževanje bolnikov o praksah samooskrbe, kar vse prispeva k preprečevanju oziroma zmanjševanju števila sprejemov v bolnišnico (10).
6. **Vključenost, sodelovanje in zadovoljstvo bolnikov.** Z zagotavljanjem jasnih, strukturiranih in preglednih načrtov oskrbe KP povečujejo tudi zadovoljstvo bolnikov. Če so bolniki natančno in dobro obveščeni o postopkih lastne diagnostične obravnave in zdravljenja, pričakovanem času okrevanja in možnih rezultatih, obstaja večja verjetnost, da se bodo počutili vključene in zadovoljne s svojo oskrbo. Z vključevanjem bolnikov v proces odločanja KP spodbujajo občutek nadzora nad lastnim zdravjem, kar je še posebno pomembno pri obvladovanju kroničnih bolezni (19). Poleg tega imajo bolniki koristi od bolj predvidljive in usklajene izkušnje zdravljenja. Pri elektivnih kirurških poteh so na primer bolnikom običajno na voljo predoperativna izobraževalna srečanja, predstavitev načrta pooperativne nege in priporočila za rehabilitacijo. Tovrsten celoviti pristop pomaga bolnikom natančneje vedeti, kaj lahko pričakujejo na vsaki stopnji oskrbe, zmanjšuje njihovo tesnobo in povečuje zaupanje v zdravstveni sistem (9).

Da klinične poti v splošnem zagotavljajo pomembno dodano vrednost, so potrdili v številnih raziskavah in sistematičnih pregledih. Vedno znova ugotavljajo, da je mogoče s pomočjo uporabe KP občutno zmanjšati pojavnost zapletov zdravstvene oskrbe, skrajšati trajanje hospitalizacij, zmanjšati število ponovnih sprejemov v bolnišnico ter izboljšati kakovost zdravstvene dokumentacije (25–28).

Tabela 1. Stadiji (faze) oblikovanja znanstveno utemeljenih kliničnih poti; v vsaki je mogoče identificirati dejavnike, ki proces spodbujajo, pa tudi take, ki ga ovirajo (povzeto po (33)).

	Načrtovanje/ oblikovanje		Udejanjanje/izvajanje		Vrednotenje/ ocenjevanje		
SPODBUJEVALCI/ POSPEŠEVALCI	- Vključenost zdravstvenega in upravljalškega osebja - Jasen jezik in sporočila - Specifičnost (glede na kontekst) - Postopki specifično omogočajo merjenje izidov	⇒	- Podpora uprave in vključenost osebja - Zagotovljeno financiranje – spodbude - Omogočanje prožnosti - Usposabljanje osebja	⇒	- Vključenost in podpora kliničnega osebja in uprave - Spremljanje vpliva potencialnih ovir v fazah oblikovanja oziroma izvajanja kliničnih poti - Proučitev potrebnih sistemskih in organizacijskih sprememb - Vključuje procesna merila in merila za oceno izidov	⇒	USPEŠNO UDEJANJANJE / IZVAJANJE KLINIČNIH POTI
OVIRE	- Slaba vključenost osebja - Pomanjkanje osveženosti/seznanjenosti - Pomanjkanje uporabnosti za določene klinike - Nasprotujoče si informacije - Mešani občutki glede standardizacije – umetniški pristop k oskrbi - Medikalizirani jezik, ki odvrta druge discipline - Časovne stiske/omejitve - Nezadostna razpoložljivost virov/sredstev - Pomanjkanje osebja - Povečanje stroškov	⇒	- Pomanjkanje pričakovanih pozitivnih izidov – inertnost dosedanje prakse - Neprepričanost v smisel kliničnih poti - Prekomerno »predpisovanje«, ki ima za posledico dodatno delo, togost - Aktivno upiranje zaradi premajhne vključenosti v postopkih oblikovanja – prepričanje, da so lahko klinične poti škodljive za obravnavo bolnika »Izigravanje« s strani zdravstvenega sistema - Občutljivost za pritožbe postopke (ob uporabi/neuporabi) kliničnih poti - Časovne stiske/omejitve - Nezadostna razpoložljivost virov/sredstev - Pomanjkanje in fluktuacija osebja - Nezadostno plačevanje storitev - Pomanjkanje usposabljanja za izvajanje kliničnih poti	⇒	- Časovne stiske/omejitve - Nezadostna razpoložljivost virov/sredstev - Fluktuacija osebja - Pomanjkanje vrednotenja/ocenjevanja - Pomanjkanje povratnih informacij - Pomanjkanje vključenosti osebja - Podpora na vseh ravneh	⇒	NEUSPEŠNO IZVAJANJE / UDEJANJANJE KLINIČNIH POTI

Končno se lahko vprašamo, ali učinkovitost KP sploh merimo na ustrezen način in kakšni so izsledki raziskav izkušenj njihove uporabe. Dejstvo je, da se KP kot take, pa tudi merilna orodja njihove učinkovitosti ponavadi osredotočajo predvsem na klinične vidike in izide zdravstvene oskrbe, ob tem pa (pre)pogosto spregledajo širše psihosocialne dejavnike, ki lahko vplivajo na adherenco bolnikov. Že Rotter in sod. (6) so se tako v svojem vseobsežnem sistematičnem pregledu kritično spraševali, ali je na primer trajanje bolnišničnega zdravljenja sploh mogoče oziroma primerno obravnavati kot indikator kakovosti zdravstvene oskrbe in ga uporabljati kot merilo/rezultat učinkovitosti KP. Bueschner in sod. (29) v nedavnem sistematičnem pregledu predlagajo, da bi bilo treba skoraj petnajst let kasneje ponovno in

poglobljeno razmisliti o tem, ali bi veljalo parametre, s katerimi merimo učinkovitost kliničnih poti, bolj ali celo popolnoma (pre)usmeriti k bolnikom. Stališča bolnikov so namreč vedno bolj obravnavana kot politično pomembna in pridobivajo vse večji pomen pri zagotavljanju kakovosti zdravstvene oskrbe. Nemški Inštitut za zagotavljanje kakovosti in transparentnosti v zdravstvu (IQTIG, iz nem. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) je leta 2019 začel več na bolnike usmerjenih raziskav; obravnavajo na primer bolnike, ki so jim opravili koronarno angiografijo, opravili balonsko širjenje koronarnih arterij oziroma vstavili žilno opornico (30). Tudi vse večja uporaba meril, kazalnikov oziroma izidov, o katerih poročajo bolniki (PROMs, iz *angl.* Patients' Related Outcome Measures), kaže, da postaja kot merilo vse pomembnejše subjektivno doživljanje zdravstvenega stanja in zadovoljstva bolnikov (31). S tem bi lahko bile v prihodnosti meritve učinkovitosti kliničnih poti bolj osredotočene na bolnika in bi vključevale zadovoljstvo s kakovostjo zdravljenja z njegovega vidika.

Tabela 2. Izkušnje, ki bi jih veljalo v praksi upoštevati pri oblikovanju in udejanjanju kliničnih poti (prirejeno po (32)).

Priporočila za uporabo kliničnih poti

Uporabljamo jih pri obravnavi stanj s kratko ležalno dobo, ki so dobro strukturirana in jih je lažje standardizirati
Klinične poti naj vsebujejo (ko je to smiselno) več opcij

Ključni elementi za uspešno udejanjanje/izvajanje

Notranji promotorji (pospeševalci)
Potrditev na vseh ravneh vodenja
Prilagojenost na lokalne zahteve (posebnosti)
Ponavljajoče preverjanje potrebe po posodabljanju in ustvarjanju koristi
Udejanjanje (uporaba) smernic znanosti o obnašanju (vedenju)
Imenovanje skupine za oblikovanje klinične poti z veliko verjetnostjo uspešnosti (več disciplinarnost, seznanjenost z notranjimi potrebami in lokalnimi okoliščinami, visoka stopnja predanosti)
Oprezno dojemanje koristnosti kliničnih poti in udeležba v vseh fazah cikla oblikovanja in izvajanja klinične poti
Zagotavljanje koristi kliničnih poti in njihova redna komunikacija → uporabno v medsebojnem razmerju koristi in dolžine uporabe

Rezultati (izidi), povezani z uporabo in izvajanjem kliničnih poti

Finančni: precej omejeni potencialni prihranki (raziskav je sicer malo!) → za izračune in komunikacijo koristi je nujno zagotavljanje preglednosti stroškov
Nematerialni: izboljšanje upravljanja s tveganji in varnost bolnikov, večje zadovoljstvo zaposlenih, hitrejša in boljše uvajanje na novo zaposlenih
Če so majhni: razmislimo o opustitvi klinične poti

NEKATERI S KLINIČNIMI POTMI POVEZANI IZZIVI

Kljub temu da izvajanje zdravstvene oskrbe v skladu s KP ponuja številne prednosti, se ob njihovi uporabi in izvajanju v klinični praksi v zdravstvenih ustanovah soočamo tudi s številnimi izzivi (33). Ti običajno izhajajo iz potrebe po uravnovešanju standardizacije ukrepov s potrebnimi prilagoditvami oskrbe glede na individualne značilnosti bolnikov, nujnostjo nenehnega prilagajanja novim znanstvenim izsledkom in zagotavljanjem sodelovanja izvajalcev zdravstvenih storitev. Uporabo KP dodatno otežujejo določena togost pri obravnavi zapletenih primerov, izzivi v zvezi s spremljanjem in skladnostjo ter neupoštevanje želja oziroma izbiri bolnikov. Učinkovito uporabo KP lahko poleg tega otežijo najrazličnejši logistični, organizacijski in tehnološki dejavniki, zlasti v povezavi z zagotavljanjem in integracijo potrebne podporne infrastrukture za zbiranje in spremljanje podatkov.

1. **Ravnovesje med standardizacijo in individualizirano oskrbo.** Pomemben izziv znotraj KP je iskanje ustreznega ravnovesja med standardizacijo oskrbe in omogočanjem prilagodljivosti glede na potrebe posameznih bolnikov. Čeprav so KP oblikovane tako, da standardizirajo obravnavo na podlagi smernic, ki temeljijo na znanstvenih izsledkih, morda ne omogočajo vedno potrebnega upoštevanja kompleksnosti in variabilnosti realnega kliničnega stanja posameznih bolnikov. V scenarijih, v katerih imajo bolniki več sočasnih bolezni oziroma kažejo netipične simptome in znake, je lahko dosledno upoštevanje KP tudi neustrezno (13). Kot primer lahko navedemo KP za obvladovanje pljučnice. Ta kot enega bistvenih elementov predvideva določen režim zdravljenja z antibiotiki; če pa ima bolnik alergijo ali se pri njem med zdravljenjem pojavijo določene interakcije z uporabljenimi zdravili ali med njimi, bodo izvajalci morda morali skreniti s predvidene poti. V takšnih primerih morajo zdravniki po svoji presoji prilagoditi načrt zdravljenja, hkrati pa zagotoviti primerljivo kakovost in ohraniti doslednost oskrbe. Takšno »nasprotje« med standardizacijo in personalizacijo predstavlja pomemben izziv, saj zahteva zadostno mero prožnosti, da KP prilagodimo glede na individualne razlike, ne da bi pri tem ogrozili prednosti strukturiranega pristopa (19). Poleg tega lahko nekateri bolniki potrebujejo bolj niansiran pristop zaradi kulturnih, socialnih ali psiholoških dejavnikov, ki v določeni KP niso izrecno obravnavani. Na primer, bolniki iz različnih kulturnih okolij imajo lahko različna pričakovanja ali želje glede zdravljenja, kar otežuje strogo upoštevanje standardiziranih poti (9).
2. **Posodabljanje kliničnih poti z novimi znanstvenimi izsledki in dokazi.** Zdravstveno varstvo je kompleksno in nenehno razvijajoče se področje, za katerega je značilno nenehno izvajanje temeljnih in kliničnih raziskav, pojavljanje novih zdravljenj in posodabljanje zdravstvenih tehnologij. Pomemben izziv pri uporabi KP je tako tudi zagotavljanje njihovega nenehnega posodabljanja, s čimer omogočamo uporabo najnovejših, z znanstvenimi dokazi utemeljenih praks. Pri KP, ki jih ne pregledujemo redno, tvegamo, da bodo precej hitro zastarele, kar lahko povzroči neoptimalno oskrbo zaradi nezmožnosti vključevanja novejših in učinkovitejših diagnostičnih postopkov in zdravljenj (10). Posodabljanje KP zahteva precejšen vložek časa in sredstev. Zdravstvene ustanove morajo vzpostaviti mehanizme za stalno pregledovanje in vključevanje novih dokazov v obstoječe poti. Ta proces zahteva opredelitev skrbnikov kliničnih poti in afirmativno sodelovanje več zainteresiranih strani, vključno s kliniki, raziskovalci, upravitelji in oblikovalci politik. Pri zdravljenju raka, na primer, so pogosto odobrena nova zdravila in terapije, zaradi česar je za obstoječe KP pomemben izziv, da ostanejo na tekočem z najučinkovitejšimi možnostmi zdravljenja. Če KP ne pregledujemo redno, lahko bolniki zgrešijo oziroma zamudijo zdravljenje, ki bi jim sicer morebiti lahko rešilo življenje in je mogoče kje drugje že postalo nov standard oskrbe (13). Izziv je še večji zaradi potrebe po sinhronizaciji posodobitev poti z institucionalnimi postopki odobritve, ki so lahko nemalokrat precej počasni in birokratski.
3. **Odpor izvajalcev zdravstvenih storitev.** Pomembna ovira pri uveljavljanju in izvajanju KP je lahko tudi odpor izvajalcev. Nekateri zdravniki na primer menijo, da so KP omejujoče, saj domnevno posegajo v njihovo poklicno avtonomijo in (svobodno) klinično presojo. Številni zdravniki in drugi zdravstveni delavci se pri odločanju o postopkih obravnave bolnika tako (pre)pogosto raje zanašajo le na lastne izkušnje in strokovno znanje, kar lahko povzroči odpor do upoštevanja standardiziranih protokolov (4). Ta odpor je praviloma bolj razširjen v medicinskih specialnostih, ki zahtevajo zelo individualizirane

odločitve o zdravljenju, kot sta na primer kirurgija ali psihiatrija, pri katerih zapletenost bolnikovega stanja morda ne sovпада popolnoma s postopki, kot so opredeljeni v določeni klinični poti. V teh disciplinah lahko zdravniki dojemajo KP kot pretirano predpisujoče, saj se ne prilagajajo dovolj razlikam med obravnavanimi bolniki (19). Poleg tega so nekateri zdravstveni delavci glede učinkovitosti KP skeptični, ker menijo, da dajejo prednost učinkovitosti pred oskrbo, osredotočeno na bolnika. Obravnava tovrstnega odpora zahteva učinkovite strategije za njegovo premagovanje, vključno z izobraževanjem, spodbujanjem k sodelovanju in potrjevanjem vrednosti KP z ažurnimi podatki in rezultati obravnave. Tudi kar najširše vključevanje izvajalcev v oblikovanje in vrednotenje KP lahko ublaži odpor, še zlasti s spodbujanjem občutka lastništva in zagotovili, da so KP zares vredne, praktične in dejansko uporabne v rutinski klinični praksi.

4. **Logistične omejitve in omejitve virov.** Izvajanje zdravstvene obravnave skladno s KP zahteva precejšnje organizacijske vire, vključno s časom, kadri in tehnologijo. Logistični izzivi njihovega vključevanja v vsakodnevno klinično prakso so lahko ogromni, zlasti v okoljih z omejenimi viri, kjer prevladujejo omejitve v zvezi z razpoložljivostjo osebja, tehnološko infrastrukturo ali finančnimi viri (9). Procesi razvoja in oblikovanja, testiranja in izvajanja KP pogosto zahtevajo interdisciplinarno sodelovanje in usklajevanje, kar je včasih težko doseči celo v kadrovsko zadostnih kliničnih okoljih. Manjše zdravstvene ustanove morda nimajo potrebnih virov za celovito izvajanje KP, kot je na primer dostop do kliničnih informacijskih sistemov, integracije elektronskih zdravstvenih kartotek (EHR) ali ustreznega osebja za spremljanje in ocenjevanje upoštevanja in izidov kliničnih poti. V takšnih okoliščinah lahko torej zaradi nezadostne podpore ali infrastrukture ponudniki zdravstvenih storitev naletijo na težave pri vztrajanju na KP. Tudi v večjih zdravstvenih ustanovah so lahko stroški in napor, povezani z izvajanjem in vzdrževanjem poti, vključno z usposabljanjem osebja in pobudami za stalno izboljšanje kakovosti, previsoki. Poleg tega uvedba KP v okoljih nujne ali akutne oskrbe predstavlja edinstvene logistične izzive, saj dinamična in hitro razvijajoča se narava teh okolij otežuje dosledno upoštevanje standardiziranih protokolov (10).
5. **Omejena prilagodljivost za zapletene ali nepredvidljive primere.** Čeprav so KP zasnovane tako, da zagotavljajo strukturirano izvajanje, je njihova prilagodljivost morda nezadostna za uporabo pri bolnikih s kompleksnejšimi, redkimi ali nepredvidljivimi stanji. V takšnih primerih KP verjetno nima zadostnih možnosti za prilagajanje obravnave posebnim potrebam vsakega posameznega bolnika, kar ima lahko za posledico tudi neoptimalne rezultate. Pri bolnikih z redkimi genetskimi motnjami ali številnimi sočasnimi bolezenskimi stanji morda s standardnimi KP ne bomo uspeli zajeti celotne zapletenosti stanja, zaradi česar bodo izvajalci na določeni točki morda ostali brez ustreznih navodil (19). Poleg tega so KP običajno izdelane na podlagi podatkov na ravni celotne populacije, ki morda ne upoštevajo posameznih variacij v klinični izražnosti bolezni, odzivu na zdravljenje ali izbira bolnikov. Nefleksibilen pristop po načelu »ena velikost za vse« (v *angl.* one-size-fits all) je lahko omejujoč, še zlasti v kliničnih scenarijih, ki opravičujejo prilagojene ali pristope precizne medicine (13). Tudi v takih situacijah bodo morali zdravniki morda skreniti s predvidene KP.
6. **Zbiranje podatkov, spremljanje in skladnost.** Za učinkovitost KP sta nujna stalno zbiranje in spremljanje podatkov. Izvajalci zdravstvenih storitev morajo spremljati upoštevanje opredeljenih korakov na poti, rezultate/izide in morebitna odstopanja od protokola obravnave bolnikov. Zbiranje in analiziranje takšnih podatkov lahko pomeni velik

izziv, še zlasti v zdravstvenem sistemu, ki nima potrebne tehnološke infrastrukture ali pa je zanj značilna nedoslednost glede vnašanje podatkov (10). Zagotavljanje skladnosti s KP zahteva tudi dosledno spremljanje in vzpostavljene povratne mehanizme za morebiti potrebne korekcije oziroma prilagoditve. Dejstvo je, da se zdravstvene ustanove pogosto soočajo s težavami pri izgradnji infrastrukture, ki je potrebna za podporo tej ravni nadzora. Sledenje skladnosti obravnave s KP lahko vključuje njihovo integracijo s sistemom elektronskih zdravstvenih kartotek (EHR), kar je lahko stroškovno in časovno zahtevno (9). Poleg tega je naloga nadzora nad upoštevanjem KP tudi delovno intenzivna, zahteva ne le dodatno osebje, ampak obremeni tudi organizacijske (in upravljalске) vire.

7. **Nesodelovanje bolnikov.** Z izvajanjem KP povezan pomemben izziv je tudi slabo sodelovanje bolnikov. Tudi v primerih, ko so KP natančno zasnovane in podprte z zanesljivimi dokazi, je njihova učinkovitost odvisna od bolnikovega upoštevanja priporočenih načrtov zdravljenja. K bolnikovemu (ne)sodelovanju lahko prispeva več dejavnikov, vključno s pomanjkanjem razumevanja strokovne vsebine in navodil, finančnimi omejitvami in osebnimi izbirami (preferencami). Za bolnike s kroničnimi boleznimi, kot sta na primer sladkorna bolezen ali arterijska hipertenzija, je lahko (pre)velik izziv že doslednost pri upoštevanju priporočenih sprememb življenjskega sloga, pa seveda tudi režimov jemanja zdravil ali potrebnih (predvidenih) dodatnih oziroma kontrolnih pregledov, ki so opredeljeni na KP (19). Poleg tega lahko na bolnikovo pripravljenost ali sposobnost, da sledi predpisanemu načrtu oskrbe, vplivajo kulturni, psihološki ali družbenoekonomski dejavniki. Zmanjševanje teh ovir zahteva učinkovito komunikacijo med izvajalci zdravstvenega varstva in bolniki ter zagotavljanje izobraževanja in podpore za samooskrbo.

NAPREDNE TEHNOLOGIJE IN DIGITALIZACIJA

Na razvoj in izvajanje KP pomembno vplivata tudi nenehno naraščajoča ponudba in vključevanje naprednih medicinskih in drugih tehnologij v zdravstveni sektor.

Oblikovanje bolj individualiziranih KP olajšuje uporaba za posameznega bolnika specifičnih podatkov, ki zajemajo genomiko, proteomiko in metabolomiko ter iz njih izviračim dodatnim podatkom (individualno) prilagojeno medicinsko prakso. Takšne personalizirane poti ne upoštevajo le splošnih smernic, ki temeljijo na klasičnih znanstvenih izsledkih kakovostnih temeljnih in kliničnih raziskav, temveč tudi značilnosti posameznih bolnikov, vključno z genetskimi predispozicijami in dejavniki življenjskega sloga, kar omogoča bolj prilagojeno oskrbo (13).

Za avtomatizacijo oblikovanja in udejanjanja KP vse pogosteje uporabljamo digitalna orodja, kot so na primer elektronski zdravstveni zapisi (EHR, iz. *angl.* Electronic Health Records) in sistemi za podporo kliničnemu odločanju (CDSS, iz. *angl.* Clinical Decisions Support Systems), s čimer izboljšamo njihovo dostopnost kliničnim zdravnikom v realnem času (19). Poleg tega so ti sistemi sposobni ponuditi podatkovno analitiko za pomoč pri spremljanju upoštevanja izvajanja dejavnosti skladno s KP in z njimi povezanih rezultatov.

ZAKLJUČKI

Klinične poti so nepogrešljiv instrument za izboljševanje kakovosti in učinkovitosti izvajanja zdravstvenih storitev.

S standardizacijo procesov zdravstvene oskrbe se zmanjšujejo razlike in izboljšujejo izidi obravnave ter zadovoljstvo bolnikov, spodbuja se učinkovitejša poraba virov ter interdisciplinarno sodelovanje.

Da se zagotovi uspešno udejanjanje kliničnih poti, je treba premagovati izzive, povezane zlasti s posodabljanjem navodil in prožnostjo vsakodnevne klinične prakse, odpornostjo proti spremembam in omejitvami virov.

Integracija nastajajočih tehnologij in personalizirane medicine v klinične poti bo bistvenega pomena za ohranitev njihove ustreznosti in učinkovitosti pri zagotavljanju na bolnika osredotočene, celovite in visokokakovostne zdravstvene oskrbe.

LITERATURA

1. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ* 1998;316(7125):133.
2. Van Herck P, Vanhaecht K, Sermeus W. (2004). Effects of clinical pathways: do they work? *J Integ Care Path* 2004;8:95–105.
3. Vanhaecht K, Panella M, van Zelm R, Sermeus W. An overview on the history and concept of care pathways as complex interventions. *Int J Care Pathw* 2006;10:18–23.
4. Kinsman L, Rotter T, James E, Snow P. Evidence-based clinical pathways: Enhancing quality and efficiency in healthcare delivery. *Healthcare Manag Forum* 2019;32:157–65.
5. Kinsman L, Rotter T, James E, Snow P, Willis J. What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate. *BMC Medicine* 2010;8:31.
6. Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Gothe H, Willis J, van der Weijden T. Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay, and hospital costs. *Cochrane Database of System Rev* 2010;17:CD006632.
7. Rotter T et al. Clinical pathways for primary care: effects on professional practice, patient outcomes, and costs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;8:CD010706.
8. Wiley M. From the origins of DRGs to their implementation in Europe. In: Busse R, Geissler WQ, eds. *Diagnosis-related groups in Europe*. Copenhagen: Open University Press & WHO Regional Office for Europe; 2011. p. 3–7.
9. Guerrero M, Andrews J, Wong J. The impact of clinical pathways on hospital length of stay and readmission rates in total hip arthroplasty patients. *J Orthop Surg Res* 2020;15:74.
10. Reid R, Hancock M, Patterson R. Implementation of clinical pathways in emergency departments: Impact on patient flow and hospital costs. *Emerg Med J* 2021;38:293–8.
11. Rotter T, Baatenburg de Jong R, Evans Lacko S, Ronellenfitch U, Kinsman L. Clinical pathways as a quality strategy. In: Busse R, Klazinga N, Panteli D, Quentin W, eds. *Improving healthcare quality in Europe. Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies*. Brussels, Copenhagen: The European Observatory on Health Systems and Policies; OECD & WHO Regional Office for Europe; 2019. p. 309–30.
12. Chawla A, Westrich K, Matter S, Kaltenboeck A, Dubois R. Care pathways in US healthcare settings: current successes and limitations, and future challenges. *Am J Manag Care* 2016;22:53–62.
13. Kernick DP, Ahmed S, O'Brien R. The role of clinical pathways in optimizing patient outcomes: A review of current evidence. *BMC Health Serv Res* 2022;22:134.
14. Scott I. What are the most effective strategies for improving quality and safety of health care? *Intern Med J* 2009;39:389–400.

15. Luo S, Wu C, Luo Q, Ran M, Liu Y, Lei F, et al. The design and evaluation of clinical pathway for disease management to maximize public health benefit. *Risk Manag Healthcare Policy* 2021;14:5047–57.
16. Lawal AK, Rotter T, Kinsman L, Machotta A, Ronellenfitsch U, Scott SD, et al. What is a clinical pathway? Refinement of an operational definition to identify clinical pathway studies for a Cochrane systematic review. *BMC Medicine* 2016;14:35.
17. Panella M, Marchisio S, Di Stanislao F. Reducing clinical variations with clinical pathways: do pathways work? *Int J Qual Health Care* 2003;15:509–21.
18. Vanhaecht K, De Witte K, Panella M, Sermeus W. Do pathways lead to better organized care processes? *J Eval Clin Pract* 2009;15:782–8.
19. Butler M, Gibson D, McGowan M, Hogg W. Implementation and evaluation of a clinical pathway for managing patients with multimorbidity: A primary care perspective. *Can Fam Phys* 2021;67:389–96.
20. Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Gothe H, Willis J, Kugler J. Clinical pathways, effects on professional practise, patient outcome, length of stay and hospital costs. Review. CDSR; 2010. Dosegljivo 27. 9. 2024 na URL <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006632.pub2>.
21. Vanhaecht K, Bollmann M, Bower K, Gallagher C, Gardini A, Guezo J, et al. Prevalence and use of clinical pathways in 23 countries—an international survey by the European Pathway Association. *J Integr Pathw* 2006;10:28–34.
22. Baumbusch JL, Kirkham SR, Khan KB, McDonald H, Semeniuk P, Tan E, et al. Pursuing common agendas: a collaborative model for knowledge translation between research and practice in clinical settings. *Res Nurs Health* 2008;31:130–40.
23. Proctor E, Silmere H, Raghavan R, Hovmand P, Aarons G, Bunger A, et al. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges, and research agenda. *Admin Policy Ment Health* 2011;38:65–76.
24. De Bleser L, Depreitere R, Waele KD, Vanhaecht K, Vlayen J, Sermeus W. Defining pathways. *J Nurs Manag* 2006;14:553–63.
25. Plishka C, Rotter T, Penz E, Hansia M, Shana-Kay A, Marciniuk M. Effects of clinical pathways for COPD on patient, professional, and systems outcomes: a systematic review. *Chest J* 2019;156:864–77.
26. Pucetti F, Wijnhoven BPL, Kuppusamy MK, Hubka M, Low DE. Impact of standardized clinical pathways on esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2022;35:1–10.
27. Tyson M, Chang S. Enhanced recovery pathways versus standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. *Eur Urol* 2016;70:995–1003.
28. Romiti GF, Patori D, Rivera-Carvaca JM, Yew Ding W, Xuan Gue Y, Menichelli D, et al. Adherence to the 'atrial fibrillation better care' pathway in patients with atrial fibrillation: impact on clinical outcomes—a systematic review and meta-analysis of 285,000 patients. *Thromb Haemost* 2022;122:406–14.
29. Büscher A, Kugler J. The effectiveness of clinical pathways in inpatient settings - an umbrella review. *J Public Health (Berl)* 2024. Dosegljivo 29. 9. 2024 na URL <https://doi.org/10.1007/s10389-024-02227-w>.
30. IQTIG. Tätigkeitsbericht 2019. Dosegljivo 27. 9. 2024 na URL https://iqtig.org/dateien/berichte/2020/IQTIG-Taetigkeitsbericht_2019_barrierefrei.pdf.
31. Manteufel L. Rehabilitation: Messbarer Patientennutzen als Ziel. *Dtsch Arztebl* 2020;117: A-434/ B-380/C-366.
32. Noehammer E, Ponweiser M, Romeyke T, Eibinger F. Benefits, Barriers and determinants of clinical pathway use in Germany, Austria and Switzerland. A pilot study. *Health Services Manag Res* 2023;36: 119–26.
33. Evans-Lacko S, Jarrett M, McCrone P, Thornicroft G. Facilitators and barriers to implementing clinical care pathways. *BMC Health Serv Res* 2010;10:182.

PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEZEN – KLINIČNA POT

PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE – CLINICAL PATHWAY

VINKO BOC, ALEŠ BLINC

IZVLEČEK

V prispevku je predstavljena klinična pot bolnikov s periferno arterijsko boleznijo (PAB), ki je odvisna od klinične oblike bolezni in prisotnosti kroničnih razjed. Predstavljen je tudi diagnostični algoritem za PAB.

Ključne besede: periferna arterijska bolezen, klinična pot, kronična kritična ishemija.

ABSTRACT

The article outlines the clinical pathway of patients with peripheral arterial disease (PAD), noting that it varies based on the disease's clinical presentation and the presence of chronic wounds. It also introduces a diagnostic algorithm for PAD.

Keywords: peripheral arterial disease, clinical pathways, chronic limb-threatening ischemia.

OPREDELITEV PERIFERNE ARTERIJSKE BOLEZNI

Izraz periferna arterijska bolezen (PAB) označuje kronične motnje arterijske prekrvitve udov, ki jih v večini primerov povzroča ateroskleroza. Najpogostejše so prizadeti spodnji udi. Bolezen se razvija počasi in je lahko dolgo časa asimptomatska. Napredujoče zoženje arterije lahko povzroči razvoj intermitentne klavdikacije, ki se kaže kot ishemična bolečina med hojo, ki izzveni po nekaj minutah mirovanja. V še bolj napredovalih fazah bolezni je ishemična bolečina prisotna tudi med mirovanjem, najpogostejše v stopalu, kjer se ji lahko pridruži nekroza tkiva z gangreno ali razjedo. Takrat govorimo o kronični kritični ishemiji uda (*angl.* chronic limb-threatening ischemia – CLTI) (1–4). Kljub visoki razširjenosti bolezni pa ima le približno 10 % bolnikov s PAB klasične simptome intermitentne klavdikacije ali kronične kritične ishemije, medtem ko jih je 40 % asimptomatskih, preostalih 50 % pa ima neznačilne simptome (5, 6). Zakrita PAD je definirana kot PAB brez izzvane bolečine v okončinah zaradi zmanjšane zmoglosti hoje iz drugih razlogov ali zmanjšane občutljivosti na bolečino (3).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI IN KLINIČNE OBLIKE PERIFERNE ARTERIJSKE BOLEZNI

Diagnostični postopki pri bolniku s sumom na PAB so prikazani na sliki 1.

Kadar posumimo na PAB, moramo bolnike v anamnezi vprašati po prisotnosti za PAB značilnih simptomov, po njihovi fizični zmogljivosti, morebitnih dejavnikih tveganja za aterosklerozo (kajenje, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen, prezgodnja srčno-žilna bolezen pri bližnjih sorodnikih) in morebitnih pridruženih ishemičnih boleznih (koronarna ali možganskožilna bolezen) ali njihovih simptomih (1–4). Pri kliničnem pregledu bolnika je najpomembnejše tipanje pulzov na spodnjih udih ter ugotavljanje morebitnih razjed ali gangrene. Zaradi opredelitve razširjenosti ateroskleroze je potreben tudi klinični pregled ostalih arterij po telesu in srca (1–4). Vsem bolnikom moramo izmeriti krvni tlak za ugotavljanje neprepoznane ali slabo urejene arterijske hipertenzije.

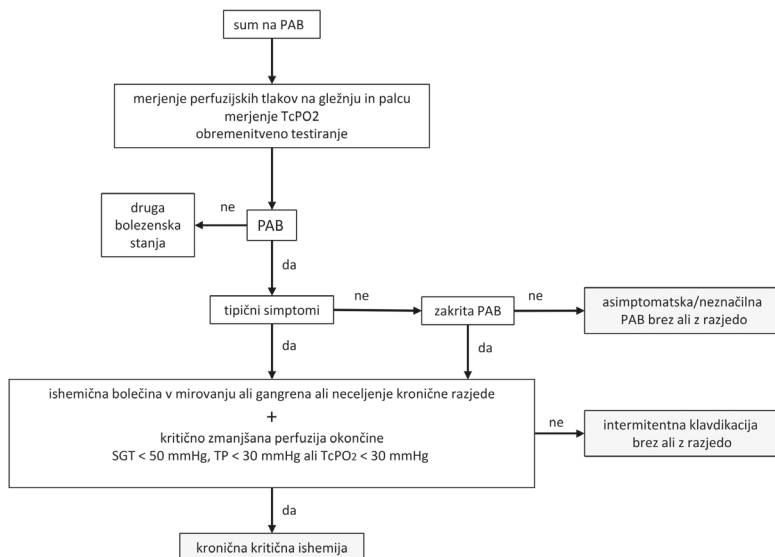
Določanje gleženjskega indeksa (GI) je temeljna objektivna preiskava za potrditev suma na PAB, ki jo praviloma opravimo že na primarni ravni zdravstvene dejavnosti. Diagnoza je potrjena pri $GI < 0,9$. Pri bolnikih z mediokalcinozo, ki je prisotna predvsem pri tistih s sladkorno boleznijo ali napredovalo kronično ledvično odpovedjo (KLO), neinvazivno merjenje gleženjskega tlaka zaradi nestisljivosti golenskih arterij ne da pravih rezultatov in so vrednosti GI nad 1,40. Takrat za potrditev PAB uporabimo pletizmografsko merjenje perfuzijskega tlaka na nožnem palcu, saj mediokalcinoza ne sega v arterije prstov. Upoštevati moramo, da je tlak v arterijah palca za približno 10 mmHg nižji od tlaka v gležnju. Kot alternativo pri bolnikih z mediokalcinozo lahko uporabimo tudi skozikožno oksimetrijo, ki pa jo pogosteje uporabljamo za izključitev kronične kritične ishemije (1–4). Kadar sta klinični status in gleženjski indeks normalna, anamneza pa je značilna za intermitentno klavdikacijo, uporabljamo za razkritje PAB obremenitveno testiranje. Pri pomembnih zožitvah arterije uda se perfuzijski tlak v gležnju takoj po obremenitvi zniža za $> 20\%$ v primerjavi s tlakom med mirovanjem (1–4). Merjenje perfuzijskega tlaka na nožnem palcu, skozikožno oksimetrijo in obremenitveno testiranje opravimo na sekundarni ravni zdravstvene dejavnosti.

Za klinično opredelitev napredovalosti PAB najpogosteje uporabljamo klinični klasifikaciji po Ruthefordu (7) ali Fontaineu (8), prikazani v tabeli 1. Za potrditev kronične kritične ishemije uda mora biti poleg značilne klinične slike izpolnjen vsaj eden od naslednjih hemodinamskih pogojev: sistolični gleženjski tlak < 50 mmHg, tlak na palcu < 30 mmHg ali delni tlak kisika v podkožju < 30 mmHg (3).

Ob potrditvi bolezni opravimo tudi osnovne laboratorijske preiskave: hemogram, lipidogram, določitev ravni glukoze in kreatinina v serumu, v primeru suma na kronično kritično ishemijo uda pa tudi določitev ravni encimov mišične razgradnje (mioglobina, kreatinina kinaze).

Tabela 1. Klinična opredelitev napredovalosti periferne arterijske bolezni (povzeto po slovenskih smernicah (4)).

Kategorije po Ruthefordu		Kategorije po Fontaineu	
Kategorija	Simptomi in znaki	Stadij	Simptomi in znaki
0	Brez simptomov	I	Brez simptomov
1	Blaga klavdikacija	Ila	Dolga klavdikacijska razdalja (> 200 m)
2	Zmerna klavdikacija	Ilb	Krata klavdikacijska razdalja (< 200 m)
3	Huda klavdikacija		
4	Ishemična bolečina med mirovanjem	III	Ishemična bolečina med mirovanjem
5	Majhna izguba tkiva	IV	Ishemična razjeda ali gangrena
6	Obsežna izguba tkiva		

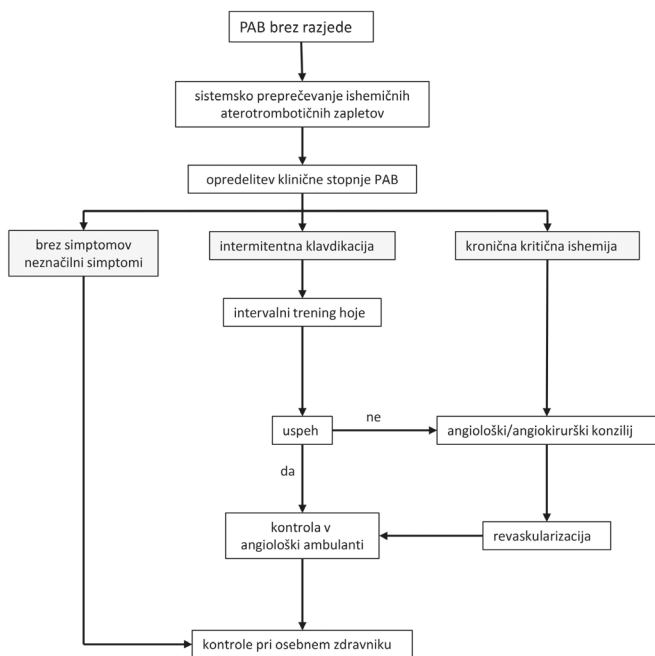


Slika 1. Diagnostični algoritem za periferno arterijsko bolezen. Prirejeno po smernicah ESC PAAD 2024 (3).
 Legenda: PAB – periferna arterijska bolezen, TcPO₂ – skozikožna oksimetrija, SGT – sistolični gleženjski tlak, TP – tlak na palcu.

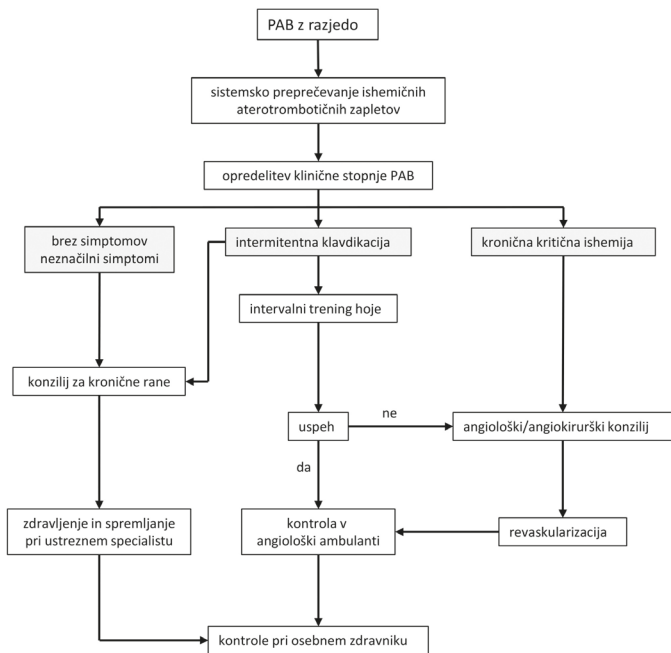
ZDRAVLJENJE PERIFERNE ARTERIJSKE BOLEZNI

Zdravljenje PAB obsega sistemsko preprečevanje srčno-žilnih ishemičnih dogodkov in lokalno usmerjeno zdravljenje klavdikacijskih simptomov ali kronične kritične ishemije (1, 3, 4). Klinična pot bolnika se razlikuje glede na prisotnost kroničnih razjed (sliki 2 in 3).

Na primarni ravni zdravstvene dejavnosti poteka diagnostika PAB, zdravljenje asimptomatskih bolnikov ter spremljanje stabilnih simptomatskih bolnikov po angiološkem zdravljenju in kontrolnem pregledu v angiološki ambulanti. Na sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti je v obravnavo bolnikov s PAB vključenih več zdravnikov različnih specialnosti. Za odločitve o revaskularizaciji sta pomembna angiološki in angiokirurški konzilij. Pri prvem sodelujeta napotni zdravnik (najpogosteje angiolog) in zdravnik, ki izvaja znotrajžilni arterijski poseg (interventni angiolog ali radiolog). Kadar konzilij meni, da je indiciran kirurški in ne znotrajžilni poseg, bolnika predstavimo na angiokirurškem konziliju. Na tem konziliju sodelujejo napotni zdravnik (najpogosteje angiolog), interventni radiolog in žilni kirurg. Pri obravnavi bolnikov z razjedami, ki niso posledica kritične ishemije, je bolnik predstavljen na konziliju za kronične rane. V ta konzilij so vključeni dermatolog, infektolog, diabetolog, kirurg za kirurške infekcije, radiolog in angiolog.



Slika 2. Klinična pot pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo in odsotnimi razjedami (prirejeno po smernicah ESC PAAD 2024 (3)).



Slika 3. Klinična pot pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo in prisotnimi razjedami (prirejeno po smernicah ESC PAAD 2024 (3)).

Preprečevanje srčno-žilnih ishemičnih dogodkov

Bolniki s PAB imajo veliko tveganje za ishemične zaplete v koronarnem in karotidnem povirju. Svetujemo jim zdrav življenjski slog brez kajenja, vzdrževanje primerne telesne mase, prehrano po mediteranskem tipu in če je le mogoče, tudi vsakodnevno gibanje (1, 3, 4).

Vsem bolnikom s PAB predpišemo zdravljenje s statini, s ciljno koncentracijo LDL holesterola $< 1,4$ mmol/l in z zmanjšanjem za več kot 50 % od izhodiščne vrednosti (3). Če ciljna raven LDL-holesterola z maksimalnim toleriranim odmerkom statina ni dosežena, je priporočen dodatek ezetimiba (3). Če pri bolnikih s PAB, ki prejemajo maksimalni prenosljivi odmerek statina in ezetimib, vrednost LDL-holesterola še vedno presegajo 3,6 mmol/l, v terapijo po predstavitvi na lipidnem konziliju dodamo zaviralec PCSK9 na stroške Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. V primeru, da gre za bolnike s PAB, ki so dodatno ogroženi, posegamo po zaviralcih PCSK9 ob predhodnem zdravljenju s statini in ezetimibom že pri vrednosti LDL-holesterola $\geq 2,6$ mmol/l. Dodatno ogroženost pri PAB predstavljajo: a) večžilna aterosklerotična bolezen, npr. kombinacija koronarne bolezni in PAB, b) napredujoča aterosklerotično žilna bolezen, ki se kaže s ponovnim zapletom ali ponovno potrebo po revaskularizacijskem posegu v katerem koli žilnem povirju, c) sladkorna bolezen, č) družinska hiperholesterolemija, d) koncentracija Lp(a) ≥ 500 mg/l. Ne glede na vrednosti LDL-holesterola posegamo po zaviralcih PCSK9 v sekundarni preventivi PAB, kadar Lp(a) presega 1000 mg/l, ob preseganju ciljnih vrednosti LDL-holesterola pa tudi pri dokumentiranem neprenesanju vsaj dveh vrst statinov (9).

Antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom (75–160 mg dnevno) ali klopidoogrelom (75 mg dnevno) je priporočljivo za vse simptomatske bolnike s PAB (3, 4). Aspirin (75–100 mg dnevno) lahko uporabljamo za primarno preventivo tudi pri asimptomatskih bolnikih s PAB in sladkorno boleznijo (3). Kombinirana terapija z rivaroksabanom (2,5 mg dvakrat dnevno) in aspirinom (100 mg dnevno) je priporočena za bolnike s PAB, ki imajo visoko ishemično tveganje (kronična kritična ishemija uda, po amputacijah, revaskularizaciji spodnjih okončin in pri bolnikih s srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo ali večžilno aterosklerotično boleznijo) ter nizko tveganje za krvavitve (3). Visoko tveganje za krvavitve imajo bolniki z ocenjeno stopnjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m², bolniki z anamnezo intrakranialne krvavitve, bolniki z ishemično možgansko kapjo v zadnjih 30 dneh, bolniki z akutnim koronarnim sindromom v zadnjih 30 dneh, bolniki z napredujočo maligno boleznijo, bolniki z aktivno krvavitvijo ali anamnezo velike krvavitve, bolniki z anemijo s hemoglobinom < 100 g/L, bolniki s trombocitopenijo s trombociti $< 100 \times 10^9$ in bolniki z zmerno ali hudo jetrno okvaro s koagulopatijo (10, 11). Kratkoročna dvojna antiagregacijska terapija (DAPT) po revaskularizaciji je priporočljiva, medtem ko dolgotrajna DAPT, monoterapija z oralnimi antikoagulantami in rutinska uporaba tikagrelorja niso priporočene (3).

Pri bolnikih s PAB in arterijsko hipertenzijo je ciljni sistolični krvni tlak 120–129 mmHg, če to bolnik prenaša (3). Prva izbira med antihipertenzivnimi zdravili so zaviralci konvertaze angiotenzina (ACE inhibitorji) ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev (3, 4).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo za merilo urejenosti sladkorne bolezni smatramo vrednost glikiranega hemoglobina (HbA1c) < 7 %. Zaradi dokazane srčno-žilne koristi je priporočljivo predpisovanje zaviralcev natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT2) in agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), ne glede na izhodiščni ali ciljni HbA1c in druga zdravila za zniževanje glukoze (3).

Intervalni trening hoje

Intervalni trening hoje je temelj zdravljenja bolnikov z intermitentno klavdikacijo. Za doseganje optimalnih rezultatov je potrebna vadba pod strokovnim nadzorom, vsaj trikrat tedensko po 30–60 minut, najmanj 12 tednov. Ker večini bolnikov ne moremo zagotoviti nadzorovanega programa vadbe, jim priporočimo, da hodijo v udobni obutvi do pojava zmerne bolečine v mečih, nato pa počivajo, dokler bolečina povsem ne popusti, kar običajno traja nekaj minut. Intervalni trening hoje je treba nadaljevati tudi po revaskularizacijskih posegih (3, 4).

Revaskularizacijsko zdravljenje

Revaskularizacijsko zdravljenje je vedno indicirano pri bolnikih s kronično kritično ishemijo uda. Pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo je revaskularizacijski poseg indiciran, če intervalni trening hoje ne podaljša klavdikacijske razdalje ali kadar se klavdikacijska razdalja krajša (1, 3, 4). Za revaskularizacijski poseg se odločimo tudi pri bolnikih z zelo kratko klavdikacijsko razdaljo (manj kot 50 m), pri katerih je izvajanje treninga zelo oteženo.

Revaskularizacijsko zdravljenje je lahko znotrajžilno, kirurško ali hibridno. Odločitev o načinu revaskularizacije je vedno konziliarna (1, 3, 4). Kadar je na okončini prisotna ishemična razjeda ali gangrena, je potrebna sočasna obravnava bolnika pri kirurgu za kirurške infekcije.

LITERATURA

1. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 2019;48:1–79.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes GR, et al. on behalf of the TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2007;26:81–157.
3. Mazzolai L, Teixeira-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al, on behalf of ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024 Aug 30;ehae179. Dosegljivo 24.09.2024 na URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>.
4. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Boc V, Poredoš P, Flis V, et al. Združenje za žilne bolezni SZD, delovna skupina za periferno arterijsko bolezen. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni. *Zdr Vestn* 2017;86:158–74.
5. Hirsch AT. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA* 2001;286:1317.
6. McGrae McDermott M, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg Symptoms in Peripheral Arterial Disease. *JAMA* 2001;286:1599.
7. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517–38.
8. Fontaine R, Kim M, Kiény R. Die chirurgische behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta* 1954;21:499–533.
9. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. E-gradiva. Spremembe list zdravil in živil. Dosegljivo 8. 12. 2023 na URL <http://www.zzs.si/ZZSZ/info/egradiva.nsf/o/16E523713BFCF5DEC12579F7003BABF6?OpenDocument>.
10. Blinc A, Boc V, Fras Z, Kovačič D, Kozak M, Šabovič M et al. Priporočila za predpisovanje majhnih odmerkov rivaroksabana 2 x 2,5 mg v kombinaciji z acetilsalicilno kislino. *Rev ISIS*. 2019; 37–9.
11. Blinc A, Boc V, Flis V, Gasparini M, Kozak M, Perme R et al. Priporočila za predpisovanje majhnih odmerkov rivaroksabana 2 x 2,5 mg v kombinaciji z acetilsalicilno kislino po revaskularizacijskih posegih na infraingvinalnih perifernih arterijah. *Rev ISIS*. 2021; 42-4.

VENSKI TROMBEMBOLIZMI – KLINIČNA POT

VENOUS THROMBEMBOLISM – CLINICAL PATHWAY

GREGOR TRATAR

IZVLEČEK

Venski trombembolizmi (VTE) so tretji najpogostejši kardiovaskularni sindrom, zato predstavljajo znatno breme za urgentne službe, bolnišnice in specialistične ambulate. Pri potrjevanju diagnoze moramo slediti uveljavljenim diagnostičnim algoritmom. Ob potrjenem VTE je pomembna stratifikacija bolnikov glede na tveganje za zaplete ter opredelitev dejavnikov tveganja in etiologije VTE. Pri bolnikih, pri katerih ne ugotovimo jasnega sprožilnega dejavnika, moramo razmisliti o diagnostiki v smeri odkrivanja prikritega raka. Priporočamo osnovne presejalne strategije (osnovne slikovne, biokemične in presejalne preiskave), saj ni jasnih dokazov, da bi razširjene presejalne strategije (CT ali PET-CT, določanje tumorskih markerjev idr.) bistveno doprinesle k dobrobiti bolnikov. Temeljno zdravljenje VTE je antikoagulacijsko. Za akutno zdravljenje uporabljamo heparine (praviloma nizkomolekularne) ali neposredne oralne antikoagulate, če za to ni zadržkov. Za nadaljnje zdravljenje uporabljamo praviloma le peroralna zdravila. Strukturirana klinična pot ne omogoča le podpore pri strokovnih odločitvah, pač pa tudi sprotno beleženje podatkov. V klinični praksi pa se bo uveljavila le ob ustrezni informacijski podpori, ko bo lahko zmanjšala administrativne obremenitve pri obravnavi bolnikov.

Ključne besede: venska tromboza, pljučna embolija, klinična pot.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is the third most common cardiovascular syndrome, posing a significant burden on emergency services, hospitals, and specialist clinics. Confirming the diagnosis requires adherence to established diagnostic algorithms. Once VTE is confirmed, it's important to stratify patients based on their risk of complications, identify risk factors, and determine the etiology of VTE. In patients without a clear risk factor, screening for occult cancer should be considered. Basic screening strategies (including basic imaging, biochemical tests, and screening investigations) are recommended, as there is no clear evidence that extensive screening strategies (CT or PET-CT scans, tumor marker assays, etc.) significantly improve patient outcomes. The fundamental treatment for VTE is anticoagulation. For acute treatment, heparins (usually low-molecular-weight) or direct oral anticoagulants are used if there are no contraindications. For ongoing treatment, oral medications are used. A structured

clinical pathway not only supports professional decision-making but also facilitates recording of data. However, it will only become established in clinical practice with appropriate information technology support, which can help reduce administrative burden in patient care.

Keywords: venous thrombosis, pulmonary embolism, clinical pathway.

UVOD

Venski trombembolizmi (VTE), med katere štejemo globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo, so razmeroma pogosti, saj se pojavijo pri enem do dveh bolnikih na 1000 prebivalcev letno (1) in veljajo za tretji najpogostejši kardiovaskularni sindrom. Z bolniki s sumom na VTE se pogosto srečamo tako v ambulantah družinske medicine kot v urgentnih centrih in specialističnih ambulantah. Strukturirana obravnava teh bolnikov je pomembna, saj tak pristop omogoča hitro odločanje ter usmerjeno načrtovanje diagnostičnih preiskav in dolgoročnega vodenja bolnikov z VTE. Pri obravnavi so nam v pomoč smernice in priporočila, ki temeljijo na z dokazi podprti medicini. Pogosto pa so klinični napotki v smernicah razpršeni in jih za isto področje izdajajo različna strokovna združenja. Zato jih je smiselno združiti v klinično pot. Na Kliničnem oddelku za žilne bolezni smo že leta 2011 pripravili klinični poti za obravnavi bolnikov z GVT in hemodinamsko stabilnih bolnikov s PE. Klinični poti sta zasnovani tako, da vodita klinika skozi postopek diagnostike in zdravljenja ter omogočata sprotne beleženje izvidov in kliničnih najdb.

DIAGNOSTIKA VTE

Pri diagnostiki VTE moramo upoštevati veljavne smernice in priporočila (2, 3). Pomembno je, da diagnostiko sprožimo le pri tistih bolnikih, pri katerih na podlagi anamneze in telesnega pregleda utemeljeno posumimo, da bi lahko šlo za GVT ali PE. Prvi korak pri diagnostiki je ocena klinične verjetnosti, za katero uporabljamo izključno dobro ovrednotene klinične točkovaalike. Točkovaalnik za oceno klinične verjetnosti pri bolnikih s sumom na GVT je prikazan v tabeli 1 (4), za bolnike s sumom na PE pa v tabeli 2. Če je klinična verjetnost za GVT oz. PE glede na točkovaalnik majhna, se odločimo za določitev D-dimera. Če je ta negativen, bolezen izključimo, če je povišan, pa je potrebna nadaljnja slikovna diagnostika. Pri sumu na GVT je preiskava izbora ultrazvok (UZ) ven, pri sumu na PE pa CT angiografija pljučnih arterij, v zelo redkih primerih lahko uporabimo tudi ventilacijsko in perfuzijsko scintigrafijo pljuč.

Opozoriti je treba zlasti na neselektivno določanje D-dimera v vsakdanji klinični praksi. Gre za razpadne produkte fibrina, katerih koncentracija je lahko povečana pri številnih stanjih (okužbe, vnetja, nosečnost, rak idr.). Preiskava ima sicer visoko selektivnost, a zelo slabo specifičnost, zato jo v diagnostiki VTE uporabljamo izključno zaradi njene negativne napovedne vrednosti in v kombinaciji s predhodno oceno klinične verjetnosti. Pozorni moramo biti tudi, da uporabimo ustrezne mejne vrednosti D-dimera. Pri bolnikih do 50 let je mejna vrednost 500 µg/l, pri starejših bolnikih pa mejno vrednost izračunamo s formulo: starost (v letih) × 10 µg/l (5). Pri ultrazvoku je smiselno, da se omejimo le na UZ proksimalnih ven (iliofemoropoplitalni segment). Pregled ven na goleni zahteva namreč izkušenega preiskovalca, lažno pozitivni izvidi pa lahko vodijo do prekomerne diagnostike in zdravljenja.

Diagnostična algoritma za bolnike s sumom na GVT ali PE sta prikazana na slikah 1 in 2.

Tabela 1. Wellsov točkovalnik za oceno klinične verjetnosti za globoko vensko trombozo (klinična verjetnost je majhna, če bolnik zbere 0 ali 1 točko).

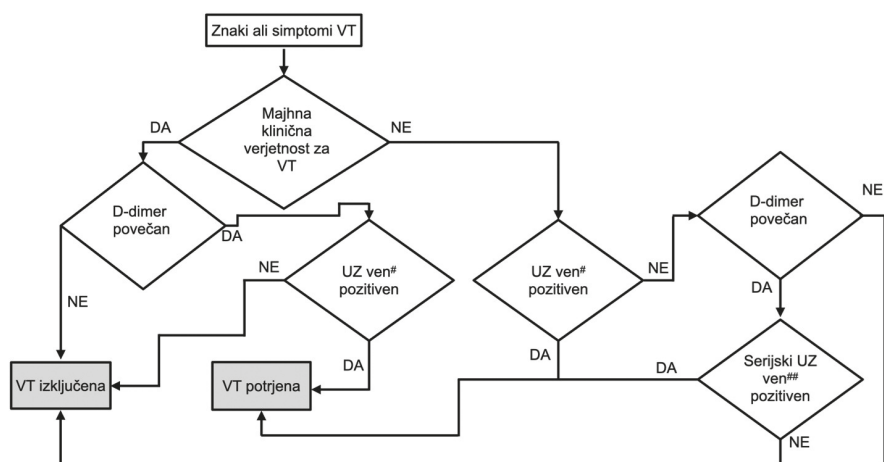
Klinični podatek	Točke
Rak (aktivno ali paliativno zdravljen v zadnjih 6 mesecih)	+1
Paraliza, pareza ali mavčeva imobilizacija spodnje okončine	+1
Ležanje več kot 3 dni ali večji kirurški poseg v zadnjih 4 tednih	+1
Lokalizirana občutljivost v poteku globoke vene	+1
Oteklina celotne spodnje okončine	+1
Oteklina goleni (vsaj 3 cm večji obseg kot na zdravi okončini)	+1
Vtisljiv edem simptomatske spodnje okončine	+1
Povrhnje nevarikozne kolateralne vene	+1
Predhodna VT	+1
Druga diagnoza vsaj tako verjetna kot VT	-2

Legenda: VT – venska tromboza.

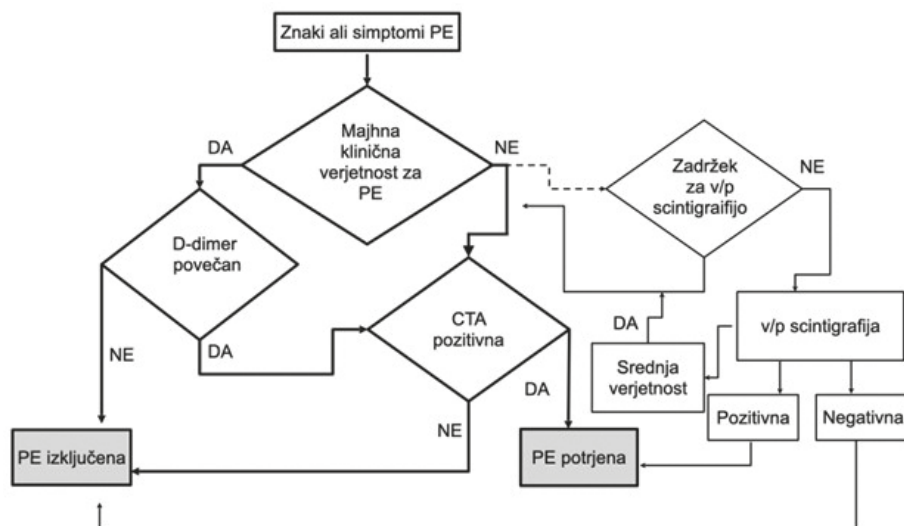
Tabela 2. Wellsov točkovalnik za oceno klinične verjetnosti za pljučno embolijo (klinična verjetnost je majhna, če bolnik zbere do 4 točke).

Klinični podatek	Točke
Klinični znaki in simptomi VT (najmanj bolečnost in oteklina v poteku globokih 3 ven)	3
Druga diagnoza je manj verjetna kot PE	3
Srčna frekvenca > 100/min	1,5
Imobilizacija > 3 dni ali operacija v zadnjih 4 tednih	1,5
Predhodna dokumentirana VTE	1,5
Hemoptiza	1
Rak (zdravljen ali paliativno obravnavan v zadnjih 6 mesecih)	1

Legenda: PE – pljučna embolija; VTE– venska trombembolija.

**Slika 1.** Diagnostični algoritem pri sumu na GVT.

Legenda: # – ultrazvočni pregled praviloma omejimo na pregled femoralne in poplitealne vene; ## – opravimo ga 7–10 dni po prvem ultrazvoku ven, v vmesnem času pa bolniku ne predpišemo zdravljenja.



Slika 2. Diagnostični algoritem pri sumu na pljučno embolijo.

Legenda: UZ – ultrazvok; VT – venska tromboza; CTA – angiografija z računalniško tomografijo; PE – pljučna embolija; v/p scintigrafija – ventilacijska in perfuzijska scintigrafija.

UGOTAVLJANJE SPROŽILNIH DEJAVNIKOV PRI POTRJENI VTE

Pri vseh bolnikih z VTE je potrebna skrbna opredelitev morebitnih sprožilnih dejavnikov z dobro anamnezo in kliničnim pregledom. Kadar potrdimo prisotnost dejavnikov tveganja, govorimo o sproženi VTE, pri bolnikih brez jasnega sprožilnega dejavnika pa o nesproženi VTE. Pri bolnikih z dejavnikom tveganja je pomembna presoja, ali gre za odstranljiv ali stalen dejavnik. To je pomembno zlasti pri odločitvi o vrsti in trajanju antikoagulacijskega zdravljenja. Dejavniki tveganja za VTE so navedeni v tabeli 3.

Tabela 3. Wellsov točkovalnik za oceno klinične verjetnosti za globoko vensko trombozo (klinična verjetnost je majhna, če bolnik zbere 0 ali 1 točko).

Dejavnik tveganja za VTE

Poškodba znotraj treh mesecev

Operacija znotraj treh mesecev

Imobilizacija znotraj treh mesecev

Slaba pokretnost

Nosečnost

Puerperij

Kontraceptivi, hormonsko nadomestno zdravljenje

Akutna bolezen

Predhodna VTE

Debelost

Varikozne povrhnje vene

Centralni kateter ali žice srčnega spodbujevalnika ali defibrilatorja v centralnih venah

VTE v družini

Znana trombofilija

Rak

Kronične bolezni:

– kronična vnetna črevesna bolezen

– nefrotski sindrom

– mieloproliferativne bolezni

– srčno popuščanje

– pljučne bolezni

ISKANJE PRIKRITEGA RAKA

Preiskave za odkrivanje prikritega raka so smiselne le pri bolnikih z nesproženo VTE. Zaenkrat ni dokazov, da bi rutinska razširjena diagnostika, ki vključuje CT trebušnih organov in laboratorijske markerje, doprinesla h klinični dobrobiti teh bolnikov; smernice ne priporočajo razširjenega presejanja (6). Priporočamo le usmerjen nabor preiskav, ki so navedene v tabeli 4.

Tabela 4. Nabor priporočenih preiskav za odkrivanje prikritega raka pri bolnikih z nesproženo vensko trombembolijo.

Preiskava

Laboratorij: hemogram, DKS, elektroliti, retenti, jetrni testi, kalcij, proteinogram, urin;

hematesti blata pri bolnikih med 50. in 70. letom starosti

RTG prsnih organov

UZ trebuha

Ginekolog pri spolno aktivnih ženskah med 18. in 74. letom

PSA pri moških po 40. letu

Mamografija pri ženskah po 50. letu ali po 40. letu ob prisotnih dejavnih tveganja

Legenda: DKS – diferencialna krvna slika; PSA – prostatični specifični antigen; RTG – rentgen; UZ – ultrazvok.

UGOTAVLJANJE TROMBOFILIJE

Na trombofilijo pomislimo samo pri bolnikih po nesproženi VTE. Preiskav za trombofilijo nikoli ne opravljamo v akutni fazi bolezni, saj v tem primeru tvegamo bodisi lažno negativne ali lažno pozitivne izvide. Številne preiskave za trombofilijo temeljijo na koagulacijskih testih (npr. lupusni antikoagulant, določanje proteina C, antitrombina), zato jih ne smemo opravljati, dokler je prisoten učinek antikoagulacijskih zdravil. Le redke trombofilije dolgoročno vplivajo na zdravljenje bolnikov z VTE, zato je rutinsko določanje trombofilije pri vseh bolnikih z VTE kontraindicirano. Nabor preiskav je treba omejiti in ravnati v skladu s priporočili (7).

ZDRAVLJENJE VTE

Temeljno zdravljenje predstavljajo antikoagulacijska zdravila. Zdravljenje je treba uvesti takoj po potrditvi diagnoze. Razdelimo ga na začetno (prvih nekaj dni), nadaljevalno (3, 6 ali 12 mesecev) in dolgotrajno. Za začetno zdravljenje lahko uporabimo nizkomolekularne heparine v ustaljenih terapevtskih odmerkih ali neposredne oralne antikoagulate, medtem ko za nadaljevalno in dolgotrajno zdravljenje uporabljamo peroralna zdravila. Le pri najbolj ogroženih bolnikih (npr. masivna pljučna embolija) je indicirano takojšnje reperfuzijsko zdravljenje (sistemsko ali lokalno trombolitično zdravljenje, mehanična trombektomija). Odmerki antikoagulacijskih zdravil za peroralno antikoagulacijsko zdravljenje VTE in režimi zdravljenja za posamezno zdravilo so navedeni v tabeli 5.

Tabela 5. Režimi zdravljenja bolnikov z VTE s peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili.

Faza zdravljenja	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran	Varfarin
Začetno	15 mg / 12 h 21 dni	10 mg / 12 h 7 dni	NMH vsaj 5 dni	NMH vsaj 5 dni	NMH do porasta INR nad 2
Nadaljevalno	20 mg / 24 h	5 mg / 12 h	60 mg / 24 h 30 mg / 24 h pri: - CrCl < 50 ml/min - TT ≤ 60 kg - inhibitorji P-gp	150 mg / 12 h	INR 2–3
Dolgotrajno	10 mg / 24 h	2,5 mg / 12 h	Nespremenjeno	Nespremenjeno	INR 2–3

Legenda: CrCl – očistek kreatinina; INR – mednarodno umerjeno razmerje; NMH – nizkomolekularni heparin; P-gp – glikoprotein P.

Večino bolnikov z GVT lahko zdravimo na domu, če za tako zdravljenje nimajo zadržkov (tabela 6). Pri bolnikih s PE pa moramo poleg zadržkov za zdravljenje na domu skrbno oceniti tudi komorbidnosti, ob katerih so bolniki resneje ogroženi (3). Točkovnike za oceno resnosti PE prikazujeta tabeli 7 in 8. Algoritem za obravnavo bolnikov s potrjeno PE prikazuje slika 3.

Tabela 6. Zadržki za zdravljenje bolnikov z VTE na domu.**Zadržek**

Aktivna krvavitev ali znana hemorasiška diateza
Nedavna možganska kap ali nevrokirurška operacija (v zadnjem mesecu)
Serumski kreatinin nad 200 mikromol/l ali GFR < 30 ml/min
Nastop venske tromboze ob urejenem antikoagulacijskem zdravljenju
Predhodna HIT
Nezadostno sodelovanje bolnika ali njegovih svojcev pri zdravljenju
Prisotne druge bolezni, ki zahtevajo hospitalizacijo

Legenda: GFR – glomerulna filtracija; HIT – heparinska imunska trombocitopenija.

Tabela 7. Kriteriji HESTIA.

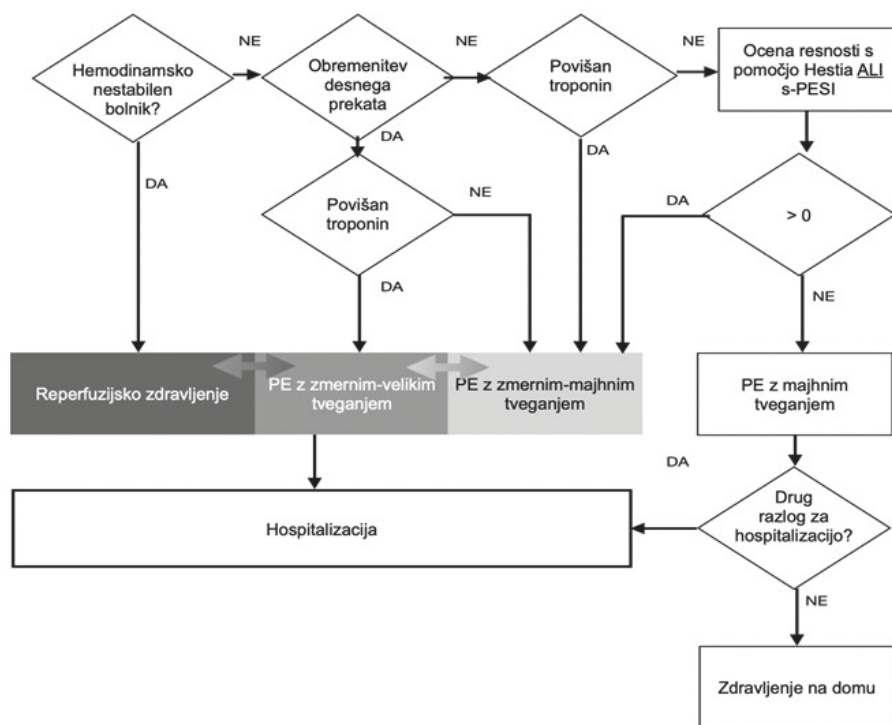
Klinični kriterij	Št. točk
Hemodinamsko nestabilen bolnik	1
Potrebna tromboliza ali embolektomija	1
Aktivna krvavitev ali veliko tveganje za krvavitev	1
Potreba po nadomeščanju kisika več kot 24 ur	1
PE nastopila ob antikoagulacijskem zdravljenju	1
Bolečina, ki zahteva intavenske analgetike > 24 h	1
Medicinski ali socialni razlogi za hospitalizacijo	1
Očistek kreatinina	1
Huda jetrna okvara	1
Nosečnost	1
Znana heparinska imunska trombocitopenija v preteklosti	1

Legenda: PE – pljučna embolija.

Tabela 8. Kriteriji s-PESI.

Parameter	Št. točk
Starost > 80 let	1
Rak	1
Kronična bolezen pljuč ali srca	1
Frekvenca srca $\geq 110/\text{min}$	1
Sistolični KT < 100 mmHg	1
SaO ₂ < 90 %	1

Legenda: KT – krvni tlak; SaO₂ – saturacija s kisikom; s-PESI – angl. Simplified Pulmonary Severity Index.

**Slika 3.** Algoritem za obravnavo bolnikov s pljučno embolijo.

Legenda: PE – pljučna embolija.

Vodenje antikoagulacijskega zdravljenja v začetnem in nadaljevalnem obdobju mora potekati na sekundarni ali terciarni ravni, dolgotrajno zdravljenje pa vodijo antikoagulacijske ambulante na primarni ravni.

Trajanje antikoagulacijskega zdravljenja

Pri bolnikih z jasnim močnim sprožilnim dejavnikom antikoagulacijsko zdravljenje ukinemo po 3–6 mesecih. Pri bolnikih z močnim in še vedno prisotnim sprožilnim dejavnikom zdravljenje podaljšamo s terapevtskimi odmerki zdravil. Če pa je šlo za VTE brez jasnega sprožilca, jih zdravimo s polnimi odmerki antikoagulacijskih zdravil 6–12 mesecev, nato pa nadaljujemo s preprečevalnimi odmerki apiksabana ali rivaroksabana (tabela 5).

ZAKLJUČEK

Klinična pot za VTE je koristen pripomoček, saj vodi obravnavo bolnikov od diagnoze preko opredeljevanja etiologije do zdravljenja. Zasnovana je tako, da poleg usmerjanja obravnave bolnika omogoča tudi sprotno beleženje izvidov in odločitev. Žal pa v vsakdanji klinični praksi zaenkrat še ni polno zaživel. V slovenskem prostoru smo namreč še vedno zlasti v internističnih strokah vajeni zgolj odpustnic esejskega tipa. Tako izpolnjevanje klinične poti žal predstavlja le dodatno obremenitev in ne administrativne razbremenitve, kar naj bi bil eden od poglavitnih razlogov uporabe kliničnih poti. V bodoče načrtujemo razvoj ustrezne informacijske podpore v bolnišničnem informacijskem sistemu, kar bi omogočalo hitrejše izpolnjevanje klinične poti in formiranje strukturiranega poročila o obravnavi bolnika z vsemi relevantnimi kliničnimi podatki.

LITERATURA

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
2. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdravn Vestn* 2016;85:443-58.
3. 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.
4. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326-30.
5. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
6. Patel SS, Tao D, McMurry HS, Shatzel JJ. Screening for occult cancer after unprovoked venous thromboembolism: Assessing the current literature and future directions. *Eur J Haematol* 2023;110:24-31.
7. Mavri A, Vižintin - Cuderman T, Štalc M, Božič M, Tratar G, Gubenšek M, et al. Priporočila za določanje testov trombofilije pri bolnikih z vensko trombembolijo. *Zdravn Vestn* 2013;82:65-79.

POSLABŠANJE KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI – KLINIČNA POT

*EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE –
CLINICAL PATHWAY*

MATEVŽ HARLANDER

IZVLEČEK

Poslabšanje KOPB znatno poslabša kakovost življenja bolnikov, povzroča upad pljučne funkcije, vpliva na smrtnost in je pogost vzrok za nujne hospitalizacije. Bolniki s poslabšanjem KOPB so pogosto napoteni v urgentni center, kjer prejmejo začetno terapijo in se opravi presoja o potrebi po bolnišničnem zdravljenju. Predstavljena klinična pot opisuje korake tipične obravnave takšnega bolnika in je tako lahko podlaga za optimizacijo in standardizacijo procesa.

Ključne besede: KOPB, poslabšanje, klinična pot.

ABSTRACT

Exacerbation of COPD significantly impairs the quality of life of patients, causes a decline in lung function, affects mortality and is a frequent cause of emergency hospitalizations. Patients with worsening COPD are often referred to an emergency center, where they receive initial therapy and assessment of the need for inpatient treatment. The presented clinical pathway describes the steps of typical treatment of such a patient and can thus be the basis for optimizing and standardizing the process.

Keywords: COPD, exacerbation, clinical pathway.

UVOD

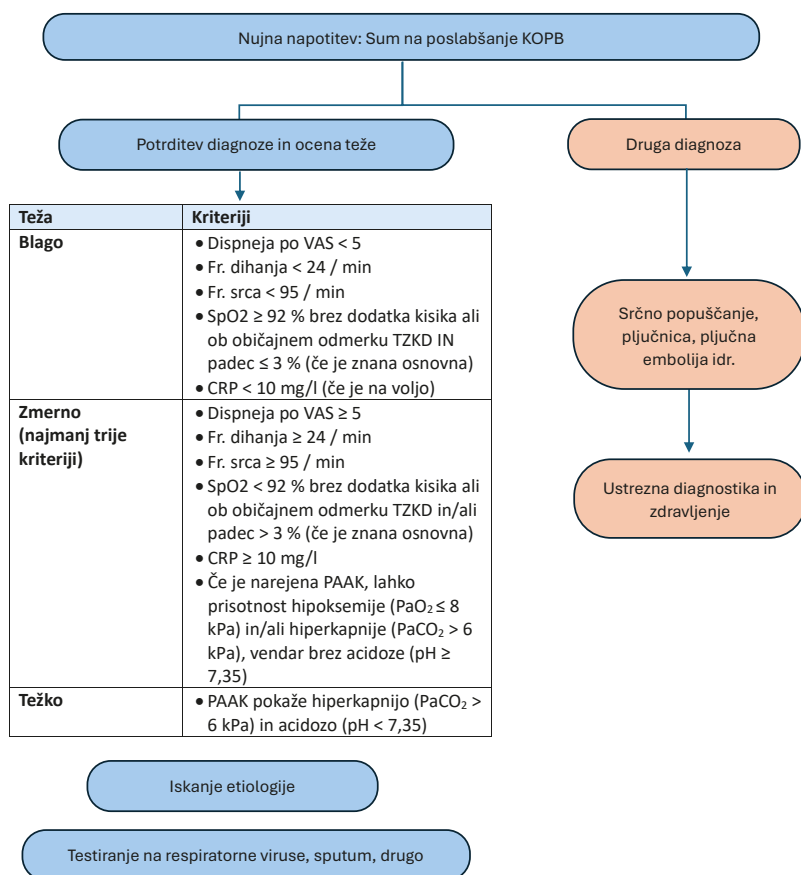
Poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) so kritičen dogodek v življenju bolnikov s KOPB. Vplivajo na kvaliteto življenja, napredovanje bolezni in smrtnost (1). Z ustreznim obvladovanjem poslabšanja KOPB lahko izboljšamo klinične izhode in zmanjšamo število hospitalizacij. Teža poslabšanja je lahko zelo različna – bolnika s poslabšanjem KOPB lahko zdravi družinski zdravnik v domačem okolju z malo uporabe diagnostičnih metod ali pa je sprejet v enoto intenzivne terapije. Ocena teže poslabšanja pogosto poteka v urgentnem centru. Predstavljena klinična pot je tako namenjena optimizaciji obravnave bolnika s poslabšanjem KOPB v urgentnem centru.

DEFINICIJA POSLABŠANJA KOPB

O poslabšanju KOPB govorimo, kadar pri bolniku z znano diagnozo KOPB v manj kot 14 dneh pride do poslabšanja respiratornih simptomov, zlasti dispneje, kašlja in pojava sputuma (1).

Diagnozo postavimo klinično. Laboratorijske, radiološke ali druge preiskave lahko potrdijo alternativno diagnozo, ne moremo pa z njimi potrditi diagnoze poslabšanja KOPB. V času poslabšanja bolnikom s KOPB ne merimo spirometrije.

Težo poslabšanja lahko opredelimo šele po dogodku, saj jo definiramo glede na potrebo po zdravljenju: blago – potrebni so bili večji odmerki inhalacijskih zdravil; zmerno – potrebni so bili sistemski glukokortikoidi in/ali antibiotiki; težko – potrebno je bilo zdravljenje v urgentnem centru > 24 ur ali hospitalizacija (2). Za prospektivno objektivizacijo so lahko v pomoč rimski kriteriji (slika 1), ki kažejo dobro korelacijo s posledično težo poslabšanja (3), a potrebujejo še širšo validacijo.



Slika 1. Rimski kriteriji za oceno teže poslabšanja KOPB (prirejeno po Celli et al. (2)).

KLINIČNA POT BOLNIKA S POSLABŠANJEM KOPB V URGENTNEM CENTRU

V urgentni center naj bo napoten bolnik z dejavniki tveganja za težek potek poslabšanja KOPB ali zaradi potrebe po izključitvi diferencialne diagnoze. Cilj obravnave je izvedba nujnih terapevtskih ukrepov in opredelitev, ali je potrebna hospitalizacija.

Anamneza	
Predhodno znana diagnoza KOPB	☐ Da ☐ Ne
Zadnji FEV ₁ , če je na voljo	____ L, ____ %
Klinična slika ustreza poslabšanju KOPB	☐ Da ☐ Ne
Predhodna poslabšanja KOPB?	☐ Da ☐ Ne
Simptomi	
Dispneja	☐ Da ☐ Ne
Kašelj	☐ Da ☐ Ne
Povečana količina sputuma	☐ Da ☐ Ne
Bolj gnojen sputum	☐ Da ☐ Ne
Vzdrževalna terapija (dolgodelujoči bronhodilatatorji, inhalacijski kortikosteroidi)?	☐ Da ☐ Ne
Uporablja TZKD?	☐ Da ☐ Ne

Pri jemanju anamneze je pomembno, da preverimo, ali je bolnik prehodno že imel postavljeno diagnozo KOPB. Če je ni imel, je kljub značilni klinični sliki potrebna dodatna pozornost na možne alternativne diagnoze (npr. akutni bronhitis, bronhiektazije, astma). Bolniki s predhodnimi poslabšanji, hudo zaporo dihalnih poti in/ali TZKD imajo višje tveganje za težek potek poslabšanja (4). Pomembno je tudi, da opredelimo, ali je se povečala količina in gnojnost sputuma, saj na tem temelji odločitev za antibiotično zdravljenje (5).

Telesni pregled	
Povišana telesna temperatura	☐ Da ☐ Ne
Krvni tlak	____ mmHg
Frekvenca dihanja	____ /min
Srčna frekvenca	____ /min
SpO ₂	____ %
Cianoza	☐ Da ☐ Ne
Motnja zavesti	☐ Da ☐ Ne
Prisotnost perifernih edemov	☐ Da ☐ Ne
Podhranjenost/kaheksija	☐ Da ☐ Ne

Pri telesnem pregledu se osredotočimo na iskanje dejavnikov, ki označujejo težo poslabšanja (slika 1, kriteriji za sprejem v bolnišnico) (1).

EKG	
Prisotnost pomembne aritmije?	☐ Da ☐ Ne

Poslabšanje KOPB je dejavnik tveganja za pojav različnih aritmij. Pogosti so paroksizmi atrijske fibrilacije, ki so lahko posledica poslabšanja KOPB ali pa tudi vzrok za poslabšanje dispneje (1). V času poslabšanja in tudi še v mesecih po poslabšanju je povišano tveganje za kardiovaskularne dogodke (vključno z miokardnim infarktom), najbolj pri bolnikih s težkim poslabšanjem (6).

Rentgenogram pljuč	
Alternativna diagnoza glede na RTG?	☐ Da ☐ Ne

Na rentgenogramu pljuč lahko vidimo znake emfizema (kot so hiperinflacija, emfizemske bule) ali poudarjeno bronhovaskularno risbo. Pri poslabšanju KOPB rentgenogram ne pokaže novih sprememb, lahko pa RTG prikaže dodatne najdbe, kot so pljučnica, zastoj ali plevralni izliv.

Plinska analiza arterijske krvi	
Kisik	___ l/min / ___ % VM
pH	___
pO ₂	___ kPa
pCO ₂	___ kPa
HCO ₃	___ mmol/l

Plinska analiza arterijske krvi je bistvena za oceno dihalnega popuščanja. Priporočljivo jo je opraviti vsem bolnikom s SpO₂ < 92 % brez dodatka kisika in pri vseh bolnikih, ki jih sprejmemo v bolnišnico (1). Če je ni mogoče napraviti (anatomske posebnosti bolnika, bolečina pri odvzemu), je za oceno acido-baznega ravnovesja v pomoč venska plinska analiza (7).

Laboratorijske preiskave	☐ Da ☐ Ne
CRP	___ mg/l
Eozinofilci	___ celic/μl / ___ %

Laboratorijske preiskave niso nujne za postavitve diagnoze KOPB. Z njimi predvsem iščemo druge vzroke za sliko poslabšanja KOPB oziroma zaplete poslabšanja KOPB. V pomoč pri odločanju o zdravljenju sta nam lahko CRP in število eozinofilcev v krvi. Belo krvno sliko lahko spremenijo glukokortikoidi, če jih je bolnik pred odvzemom krvi že prejel.

Soboleznost	
Pljučnica	☐ Da ☐ Ne
Poslabšanje srčnega popuščanja	☐ Da ☐ Ne
Miokardni infarkt	☐ Da ☐ Ne
Pljučna embolija	☐ Da ☐ Ne

Pridružena akutna stanja so lahko vzrok za klinično sliko poslabšanja KOPB ali pa so njegova posledica.

Potreben je sprejem v bolnišnico?	☐ Da ☐ Ne
Sprejem na bolniški oddelek? Izrazita simptomatika (huda dispneja, fr. dih. > 30, zmedenost, zaspanost) Akutno dihalno popuščanje / poslabšanje kroničnega Nov pojav bolezenskih znakov (cianoza, periferni edemi) Neuspešno začetno zdravljenje poslabšanja Prisotnost pomembnih sočasnih bolezni Zdravljenje v domačem okolju ni možno zaradi socialnih razmer	☐ Da ☐ Ne
Sprejem v intenzivno enoto? Vztrajajoča zelo huda dispneja po inicialni terapiji Sprememba mentalnega statusa (zmedenost, zaspanost, koma) Vztrajajoča/poslabšujoča se hipoksemija ($pO_2 < 5,3$ kPa) in/ali huda/poslabšujoča se respiratorna acidoza ($pH < 7,25$) kljub dodajanju kisika in NIV Potreba po mehanski ventilaciji Hemodinamska nestabilnost / potreba po vazopresorjih	☐ Da ☐ Ne

V bolnišnico sprejmemo bolnike, ki imajo enega izmed naštetih kriterijev. Pred sprejemom na bolniški oddelek je pomembno oceniti, ali je akutno dihalno popuščanje stabilizirano s predpisano terapijo. Kadar ni, je smiselni neposredni sprejem v polintenzivno ali intenzivno enoto. Bolnika, pri katerem klinična slika kaže na blago ali zmerno poslabšanje KOPB, zdravimo izven bolnišnice z inhalacijskimi in oralnimi zdravili.

Začetno zdravljenje v urgentnem centru	
Medikamentozno zdravljenje Bronhodilatatorji Glukokortikoidi Poslab. dispneje, eozinofilci > 300/μl / > 2 % v DKS Predpis antibiotika Bolj gnojen sputum, več sputuma, povišan CRP	☐ Da ☐ Ne ☐ Da ☐ Ne ☐ Da ☐ Ne
Respiratorna podpora Kisik Tarčna SpO_2 88–92 %, če je hiperkapnija Odmerek kisika Potrebna je NIV? Respiratorna acidoza ($pCO_2 > 6,0$ kPa in $pH \leq 7,35$) Huda dispneja z znaki utrujenosti respiratornih mišic in/ali povečano dihalno delo (aktivacija pomožnih mišic, paradokso gibanje prepone, ugrezanje interkostalnih prostorov) Vztrajajoča hipoksemija kljub dodatku kisika Zdravljenje z visokim pretokom kisika (HFNC)?	☐ Da ☐ Ne ____ l/min / ____ % VM ☐ Da ☐ Ne ☐ Da ☐ Ne
Kontrolna plinska analiza arterijske krvi po prilagoditvi respiratorne podpore?	☐ Da ☐ Ne
Kisik pH pO_2 pCO_2 HCO_3	____ l/min / ____ % VM ____ ____ kPa ____ kPa ____ mmol/l

Zdravljenje v domačem okolju	
Pojačanje bronhodilatatorne terapije	☐ Da ☐ Ne
Predpis glukokortikoidov	☐ Da ☐ Ne
Poslab. dispneje, eozinofilci > 300/ μ l / > 2 % v DKS	
Predpis antibiotika?	☐ Da ☐ Ne
Bolj gnojen sputum, več sputuma, povišan CRP	
Predpisano vzdrževalno zdravljenje / komplanca?	☐ Da ☐ Ne
Prilagoditev odmerka TZKD?	☐ Da ☐ Ne
Svetovano cepljenje (gripa, pnevmokok, RSV)?	☐ Da ☐ Ne
Svetovani prehranski dodatki?	☐ Da ☐ Ne
Je obravnavan v pulmološki ambulanti?	☐ Da ☐ Ne

Poglavitna zdravila so bronhodilatatorji, glukokortikoidi in antibiotiki. Indikacije za njihovo uporabo so enake pri bolnikih, ki se zdravijo v domačem okolju, in pri hospitaliziranih bolnikih.

Kratkodelujoči bronhodilatatorji (beta-2-adrenergični agonisti in antiholinergiki) so začetna oblika zdravljenja. Apliciramo jih lahko s pršilnikom ali nebulizatorjem – učinkovitost obeh oblik aplikacij je primerljiva, je pa pri težko bolnih aplikacija z nebulizatorjem lažja (1). Smotno je uporabiti kombinacijo dveh bronhodilatatorjev, saj tako dosežemo največji učinek na pljučno funkcijo.

Sistemiški glukokortikoidi skrajšajo trajanje poslabšanja, izboljšajo pljučno funkcijo, oksigenacijo in zmanjšajo število relapsov (1). Več raziskav kaže, da so koristni predvsem pri bolnikih, ki imajo ob poslabšanju KOPB > 2 % eozinofilcev v beli krvni sliki (oziroma več kot 300 eozinofilcev na mikroliter) (8, 9).

Predpis antibiotikov izboljša klinične izhode pri ustrezno izbranih bolnikih s poslabšanjem KOPB (1). Indiciran je, kadar bolnik izkašljeje bolj gnojen sputum oziroma se poveča količina sputuma. Kadar je povišan CRP (okvirno nad 50 mg/l), je verjetnost, da bo za zdravljenje poslabšanja KOPB potreben antibiotik, visoka, in obratno, verjetnost, da bo koristen, je nizka pri bolnikih z nizko vrednostjo (10).

Bolnikom s poslabšanjem KOPB s hipoksemijo je treba predpisati dodatek kisika k vdihanemu zraku. Zaradi večje predvidljivosti je preferenčna uporaba Venturijeve maske, zlasti če je bolnik tudi hiperkapničen (1). Pri bolnikih z vztrajajočo respiratorno acidozo, znaki utrujenosti dihalnih mišic ali refraktarno hipoksemijo je indicirano zdravljenje z neinvazivno ventilacijo (NIV). Številne randomizirane raziskave so pokazale, da NIV zmanjšuje potrebo po intubaciji in zmanjšuje smrtnost (11). Uporaba HFNC zaradi pomanjkanja ustreznih raziskav še ni jasno umeščena v zdravljenje poslabšanja KOPB. Pri nekaterih bolnikih lahko izboljša oksigenacijo in zmanjša hiperkapnijo. Po priporočilih ERS je prva izbira zdravljenja pri hiperkapničnem dihalnem popuščanju NIV, HFNC pa alternativa pri bolnikih, ki NIV ne prenašajo, ali kot korak pri zmanjševanju terapije (12).

Poleg predpisane medikamentozne terapije je smiselno tudi preveriti dejavnike, ki pogosto privedejo do poslabšanj KOPB. Neredko bolniki ne uporabljajo ustreznega vzdrževalnega zdravljenja (slaba tehnika inhalacij zdravil, nesodelovalost), kar je povezano z večjim številom poslabšanj (13). Mnogi so tudi podhranjeni in potrebujejo navodila za ustrežnejšo prehrano in/ali prehranske dodatke.

ZAKLJUČKI

Predstavljeni osnutek klinične poti za bolnika s poslabšanjem KOPB zajema ključne točke, ki so pomembne za čim bolj ustrezno obravnavo bolnika v urgentnem centru. Nadaljnji izziv bo pripraviti klinično pot za obravnavo bolnikov na bolniškem oddelku, še zlasti ob upoštevanju njihove heterogenosti.

LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD, 2024 Report. Dosegljivo 5. 10. 2024 na URL <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
2. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251–8.
3. Zeng J, Zhou C, Yi Q, Luo Y, Wei H, Ge H, et al. Validation of the Rome Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Multicenter Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024;19:193–204.
4. Hurst JR, Han MK, Singh B, Sharma S, Kaur G, de Nigris E, et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir Res* 2022;23:213.
5. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD. *Chest* 2007;131:9–19.
6. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51–7.
7. McKeever TM, Hearson G, Housley G, Reynolds C, Kinnear W, Harrison TW, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71:210–5.
10. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of Antibiotic Therapy for Acute Exacerbations of Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:716–23.
11. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD004104.
12. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoretti C, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022;59:2101574.
13. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J* 2017;49:1601794.

KLINIČNA POT OBRAVNAVE BOLNIKA Z ZAPLETI JETRNE CIROZE

MANAGEMENT OF A PATIENT WITH COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS
– CLINICAL PATHWAY

ANDREJ HARI, ANJA RIHTARŠIČ, BORUT ŠTABUC

IZVLEČEK

Kronična bolezen jeter je pomemben sodobni medicinski problem. Različne etiologije imajo potencialno skupno točko v nastanku napredovalega stanja bolezni, to je jetrne ciroze, katere zapleti temeljijo na pojavu klinično pomembne portalne hipertenzije in se kažejo v obliki dekompenzacij bolezni ter drugih zapletov, posebno okužb. Z vidika zdravljenja portalne hipertenzije in preventive pojava dekompenzacij je smiselno zgodnje odkrivanje napredovale kronične bolezni jeter. Diagnostika temelji na sodobnih neinvazivnih testih z vodilno vlogo elastografije jeter. Kadar bolnik kljub preventivnim ukrepom preide v dekompenzirano fazo bolezni s pojavom ascitesa, varikozne krvavitve ali hepatične encefalopatije, je ključno zgodnje prepoznavanje teh stanj in njihovo natančno zdravljenje. Članek skuša v strnjeni obliki prikazati klinične točke poti obravnave bolnika s kronično napredovalo boleznijo jeter vse od postavitve diagnoze zgodnje, kompenzirane faze bolezni, razlage obravnave in zdravljenja dekompenzatornih dogodkov, ocene možnosti zdravljenja s presaditvijo jeter, pa do omembe podpornega, paliativnega zdravljenja stanja.

Ključne besede: napredovala kronična bolezen jeter, portalna hipertenzija, ascites, varikozna krvavitev, hepatična encefalopatija.

ABSTRACT

Chronic liver disease is an important medical entity. Different etiologies have a common clinical point in the development of an advanced state of the disease, i.e. liver cirrhosis. The complications of the latter are based on the presence of clinically significant portal hypertension, and are manifested as decompensation of the disease. Treatment of portal hypertension as to prevent decompensation is based on early recognition of the syndrome through modern non-invasive tests with the leading role of liver elastography. When, despite preventive measures, the disease shifts into the decompensated phase with the appearance of ascites, variceal bleeding or hepatic encephalopathy, early recognition and treatment of these conditions is crucial. The article tries to evaluate clinical points of advanced chronic liver disease, from the diagnosis of the early, compensated phase, treatment of decompensatory events, assessment of possible liver transplantation, and proposal of supportive, palliative treatment.

Keywords: advanced chronic liver disease, portal hypertension, ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy.

UVOD

Kronična bolezen jeter (CLD) je prisotna pri približno 1,5 milijarde ljudi in je petnajsti najpogostejši globalni vzrok obolenosti. Značilno je precej pogostejše prisotna pri moških in kaže geografsko etiološko porazdelitev. Odgovorna je za približno 2 milijona smrti letno, kar pomeni, da povzroči približno vsak petindvajseti primer smrti. Najpogostejše etiologije CLD so škodljivo uživanje alkohola, metabolnemu sindromu pridružena zamaščenost jeter, okužba z virusom hepatitisa B ali C in avtoimune bolezni jeter (npr. primarni biliarni holangitis in avtoimuni hepatitis) (1, 2). V bolezenskem odzivu jetrnega parenhima na prisotnost škodljivega dejavnika patofiziološko potekajo trije procesi, ki se medsebojno prepletajo: steatoza jeter, vnetna aktivnost (steatohepatitis) in fibroza jeter. Zaradi potencialne sposobnosti, da jetrni parenhim nepovratno preoblikuje preko kolagenskega pregrajevanja in tvorbe psevdonodusov, je jetrna fibroza najpomembnejša klinična posledica CLD (2). Ocena stopnje jetrne fibroze z odkrivanjem napredovale stopnje okvare jeter (ACLD – *angl.* advanced chronic liver disease) spada med najpomembnejše in hkrati največje izzive klinika, ki spremlja bolnika s CLD (2).

Bolnik s sumom na CLD je v gastroenterološko obravnavo najpogostejše napoten iz dveh razlogov: zaradi patoloških laboratorijskih jetrnih testov (AST, ALT, AF, γ GT, bilirubin) ali zaradi s slikovno diagnostiko (UZ, CT, MR jeter) ugotovljene steatoze, fibroze ali ciroze jeter.

Bolniki z jetrno cirozo se obravnavajo pri hepatologu in/ali gastroenterologu. V primeru zapletov bolezni v obliki dekompenzacije so bolniki z znano jetrno cirozo napoteni k gastroenterologu, bolniki s predhodno neznano jetrno cirozo pa v urgentno ambulantno.

DIAGNOSTIKA NAPREDOVALE KRONIČNE BOLEZNI JETER

Čeprav z interpretacijo jetrnih testov lahko odkrijemo določene lastnosti glede etiologije CLD in stopnje vnetnega procesa, nam ti testi v ničemer ne pomagajo pri opredelitvi ACLD. Zlati standard za oceno stopnje jetrne fibroze je biopsija jeter, ki je invazivna metoda, ki za interpretacijo zahteva posebej usposobljenega zdravnika patologa in v vzorcu občasno ne odseva reprezentativnega stanja. Določene morfološke karakteristike, kot so nodularna površina jeter, zaobljen jetrni rob in hipertrofija levega jetrnega režnja ali kavdatnega lobusa, so zelo specifične za obstoj ACLD, a so po drugi strani zelo slabo občutljive za zgodnje odkrivanje stanja in pomembno odvisne od interpretacije in znanja izvajalca preiskave. Sodobni neinvazivni testi (NIT), kot so serološki testi (FIB-4 in ELF test), ultrazvočne elastografske preiskave (Fibroscan, pSWE – *angl.* point shearwave elastography, 2D-SWE – *angl.* two dimensional shearwave elastography) in MRI elastografija, nam s pomočjo študijsko postavljenih mejnih vrednosti omogočajo z visoko zanesljivostjo izključiti ali potrditi prisotnost ACLD (tabela 1). Priporočamo uporabo kombinacije različnih testov, saj s tem povišamo napovedno moč končnega rezultata (3).

Izbrani zdravnik lahko v obravnavi bolnika s CLD opravi izračun FIB-4 in napotitev na elastografijo jeter. Smernice predlagajo, da lahko bolnika z normalno vrednostjo FIB-4, odsotnostjo virusne okužbe jeter, CLD etiološko pogojeno z metabolnimi/alkoholnimi dejavniki, in elastografsko oceno trdote jeter < 8 kPa, varno spremlja izbrani (družinski) zdravnik. Dinamično spremljanje takšnega bolnika se izvaja na 1–3 leta. Bolnike, ki ne spadajo v omenjeni opis CLD, in bolnike, ki glede na NIT spadajo v sivo cono ali imajo verjetno prisotno ACLD, za nadaljnjo obravnavo napotimo v specialistično gastroenterološko obravnavo (3, 4).

Tabela 1. Najpogostejše uporabljeni neinvazivni testi za oceno cACLD.

Vrsta testa	Izključitvena vrednost	Potrditvena vrednost
FIB-4	< 1,4	> 3,2
ELF seštevek	< 9,8	> 11,3
Fibroscan	< 7 kPa	> 10–15 kPa
pSWE/2D-SWE	< 6 kPa	> 12 kPa

Legenda: cACLD – kompenzirana napredovala kronična bolezen jeter; pSWE – point shearwave elastography; 2D-SWE – two dimensional shearwave elastography; kPa – kilopaskal.

Ker velja, da je proces tvorbe fibroze s prehodom stanja tkiva jeter v cirozo kontinuum, je bil za lažjo klinično jasnost vpeljan dodatni termin – napredovala kompenzirana kronična jetrna okvara (cACLD, *angl.* compensated advanced chronic liver disease). Termin lahko enačimo z zgodnjo jetrno cirozo, opisuje pa skupino bolnikov, pri katerih je fibroza jetrni parenhim preoblikovala do te stopnje, da se lahko pojavi ključni zaplet bolezni, to je klinično pomembna portalna hipertenzija (CSPH, *angl.* clinically significant portal hypertension). Pri bolniku z elastografsko oceno trdote jeter 12–15 kPa, posebno v parnem testiranju v razmaku 1–3 mesecev, lahko zanesljivo neinvazivno potrdimo prisotnost cACLD. Diagnozo postavi zdravnik gastroenterolog/hepatolog. Pri tem moramo natančno izključiti prisotnost dejavnikov, ki lahko lažno povišajo rezultat (npr. aktivno vnetje jeter, infiltrativna bolezen jeter, huda zamaščenost jeter, aktivno škodljivo uživanje alkohola, prisotnost napredovale stopnje staze v področju jetrnih ven, različni moduli ali proizvajalci preiskav) (3).

KOMPENZIRANA NAPREDOVALA KRONIČNA JETRNA OKVARA

Bolnike s cACLD moramo enkrat letno spremljati pri specialistu gastroenterologu. Poleg letnega pregleda laboratorijskih izvidov jetrne funkcije, ki je ocenjena s seštevkom CHILD, je pri teh bolnikih ključno opredeliti stadij bolezni glede na obstoj CSPH (tabela 2) (5). Bolnike s prisotno CSPH namreč aktivno zdravimo z uvedbo neselektivnega blokatorja receptorjev beta (NSBB), kot sta karvedilol (ciljni dnevni odmerek 12,5 mg) ali propranolol (ciljni dnevni odmerek 80 mg), z namenom preprečevanja nastanka dekompenzacije bolezni, predvsem z ascitesom (6).

Tabela 2. Stadiji napredovale stopnje kronične jetrne bolezni.

Stadij ACLD	Kompenzirana ACLD		Dekompenzirana ACLD			
	1	2	3	4	5	6
Lastnost	Brez CSPH	CSPH	Varikozna krvavitev	Nevarikozna dekompenzacija	Vsaka nadaljnja dekompenzacija	Terminalno stanje bolezni
1-letna smrtnost	1,5 %	2 %	10 %	21 %	5-letna smrtnost 87 %	/

Legenda: ACLD – napredovala stopnja kronične jetrne bolezni; CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija.

CSPH lahko zanesljivo opredelimo s potrditvijo prisotnosti portosistemskih kolateral (varic) na kateri izmed dostopnih preiskav – UZ, CT, MRI, gastroskopija. Invazivno jo lahko opredelimo z izmero gradienta tlakov v jetrni veni (HVPg – *angl.* hepatic vein pressure gradient), pri kateri je CSPH prisotna pri vrednostih 10 mmHg ali več (5). V zadnjih letih za izključitev ali potrditev prisotnosti CSPH uporabljamo predvsem kombinacijo elastografskih vrednosti

trdote jeter in vranice s sočasno določitvijo števila trombocitov (tabela 3). Tovrstna opredelitev je manj zanesljiva pri bolnikih z metaboličnim sindromu pridruženo cACLD in indeksom telesne mase $> 25 \text{ kg/m}^2$. V tej skupini bolnikov priporočamo uporabo spletnega pomagala ANTICIPATE-NASH (7). Bolnike, ki ne prenašajo terapije z NSBB, napotimo na gastroskopijo za oceno prisotnosti in velikosti varic zgornjih prebavil. Gastroskopijo pri majhnih varicah ponavljamo na 1–3 leta (odvisno od obvladanosti etiologije CLD), v primeru velikih varic pa opravljamo ligature do eradikacije stanja (5).

Tabela 3. Opredelitev klinično pomembne portalne hipertenzije z uporabo elastografije jeter in vranice ter števila trombocitov.

	Uporaba ene mejne vrednosti	Uporaba dveh mejnih vrednosti
Izključitev CSPH	$\geq$ navedena kriterija LSM $< 15 \text{ kPa}$ SSM $\leq 40 \text{ kPa}$ Število trombocitov $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$	$\geq$ navedena kriterija LSM $< 15 \text{ kPa}$ SSM $< 21 \text{ kPa}$ Število trombocitov $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$
Potrditev CSPH	$\geq$ navedena kriterija LSM $\geq 25 \text{ kPa}$ SSM $> 40 \text{ kPa}$ Število trombocitov $< 150 \times 10^9/\text{l}$	$\geq$ navedena kriterija LSM $\geq 25 \text{ kPa}$ SSM $> 50 \text{ kPa}$ Število trombocitov $< 150 \times 10^9/\text{l}$

Legenda: CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija; LSM – elastografsko ocenjena trdota jeter; SSM – elastografsko ocenjena trdota vranice; kPa – kilopaskal; l – liter.

Bolnike s cACLD poleg ocene prisotnosti CSPH dvakrat letno napotimo na morfološki pregled parenhima jeter, zaradi povišanega tveganja za pojav karcinoma jetrnih celic (HCC). Pregled jeter na pojav HCC se vsakih 6 mesecev izvaja z UZ preiskavo, ob neoptimalni preglednosti pa izmenično z UZ in CT/MRI jeter (2, 5). Ob ultrazvočnem pregledu enkrat letno opravimo pregled prehodnosti portalnega venskega sistema zaradi povišanega tveganja teh bolnikov za pojav portalne venske tromboze (5). Enkrat letno opravimo tudi stratifikacijo tveganja za pojav dekompenzacije in smrtnosti z elastografijo jeter. Višanje elastografske vrednosti jeter ob letnih kontrolah je značilno povezano s povišanim tveganjem za dekompenzacijo ACLD, pojav HCC in smrtnost ter obratno (7).

Vse bolnike s cACLD redno presejamo na obstoj dodatnih etioloških dejavnikov CLD in jih temu ustrezno zdravimo (doseganje alkoholne abstinence, ureditev telesne mase in dejavnikov metaboličnega sindroma, zdravljenje virusne okužbe jeter). Svetujemo jim zaščito s cepljenjem proti virusu hepatitisa A in B in s pnevmokoknim cepivom. Pri starejših bolnikih (> 40 let) enkrat letno izračunamo index FRAX in jih v primeru povišanih vrednosti napotimo na meritev kostne gostote. Pri bolnikih, mlajših od 40 let in z morebitnim prisotnim dejavnikom tveganja (npr. prejetje terapije s steroidi, škodljiva raba alkohola, predhodni nizkoenergetski zlom kosti), ob prvi obravnavi prav tako opravimo meritev kostne gostote. Bolnike z dokazano osteoporozo zdravimo po smernicah, bolnike z osteopenijo pa optimiziramo glede vnosa vitamina D in kalcija, izpostavljanja zdravi sončni svetlobi in gibanja (4). Podhranjenost in krhkost sta lahko prisotna pri do 20 % bolnikov s cACLD. Dodatna dejavnika tveganja področja sta prisotnost debelosti ali sarkopenije, pogosto sočasno (sarkopenična debelost). Najpogosteje uporabljane diagnostične metode področja so ocenjevalni seštevki (npr. Royal Free Hospital Nutritional Prioritising tool, Liver Frailty Index), ocena indeksa telesne mase, laboratorijski izvidi (albumin, prealbumin, dvovalentni ioni, elementi v sledovih, v maščobah topni vitamini, vitamin B12 in folati) in ocena telesne sestave (bioimpedanca, kalorimetrija, CT indeks ploščine skeletne mišičnine na nivoju L3 vretenca). Bolnike,

ki kažejo odstopanja v katerem izmed opisanih testov, napotimo na obravnavo k dietetiku za prilagoditev vnosa hranil in uravnavanje telesne mase. Splošna priporočila za bolnike s cACLD vključujejo uživanje sadja in zelenjave v čim širšem spektru in količini, uživanje treh dnevni obrokov z dodatkom pozne večerne ogljikohidratne malice in vnos zadostne količine beljakovin, ki naj bi bile pretežno rastlinskega izvora (8).

DEKOMPENZIRANA NAPREDOVALA KRONIČNA JETRNA BOLEZEN

Pri bolnikih s cACLD in CSPH obstaja 5- do 7-% kumulativno letno tveganje za pojav katere izmed oblik dekompenzacij (varikozna krvavitev, pojav ascitesa ali hepatične encefalopatije). Pogoste so tudi okužbe in okvare drugih organov, najpogostejše ledvic, pljuč in srca. Bolezen pri tem preide v dekompenzirani stadij (dACLD – *angl.* decompensated advanced chronic liver disease). Vsaka izmed dekompenzacij se lahko izrazi v katerem izmed treh kliničnih izhodov z različno smrtnostjo (tabela 4). Stabilna oblika dekompenzacije ne kaže trenda slabšanja stanja s potrebo po ponovni hospitalizaciji. Nestabilna oblika dekompenzacije kaže trend progressa števila epizod in resnosti dekompenzacije z vsaj eno dodatno hospitalizacijo letno. Najresnejša klinična oblika dekompenzacije je akutna odpoved jeter, pridružena kronični jetrni okvari (ACLF – *angl.* acute on chronic liver failure), ki jo glede na resnost stanja delimo v tri graduse. Na drugi strani kliničnega spektra se pri bolniku po pojavu dekompenzacije lahko jetrna funkcija popolnoma obnovi, bolnik pa ostane brez pojava dekompenzacije v enem letu po utrpeli epizodi. Stanje imenujemo stabilna rekompenzacija (9).

Tabela 4. Vrste dekompenzacije jetrne ciroze glede na klinični potek.

Vrsta dekompenzacije	Stabilna	Nestabilna	Pred-ACLF	ACLF grad. 1	ACLF grad. 2	ACLF grad. 3
Klinične značilnosti	Brez progressa obstoječe dekompenzacije ali potrebe po ponovni hospitalizaciji	Progress obstoječe dekompenzacije z vsaj enkratno potrebo po ponovni hospitalizaciji	Pojav ACLF v 3 mesecih Povišani sistemski parametri vnetja	ACLF z odpovedjo enega organa	ACLF z odpovedjo dveh organov	ACLF z odpovedjo treh ali več organov
Smrtnost	10 %/Y	35 %/Y	67 %/Y	22 %/M	32 %/M	77 %/M

Legenda: ACLF – acute on chronic liver failure; grad. – gradus; Y – leto; M – mesec.

Glede na pojav števila dekompenzacij lahko bolnike z dACLD razdelimo v štiri prognostične stadije (tabela 2). Iz tega izhaja dejstvo, da vsaka nadaljnja dekompenzacija bolnika postavi v napredovali stadij bolezni z zelo visoko smrtnostjo. Če takšnih bolnikov ne moremo zdraviti s presaditvijo jeter, bolezen praviloma preide v številne končne zaplete, ki so značilni za t. i. terminalni stadij bolezni (5).

Bolniki z dACLD pogosto potrebujejo pregled pri gastroenterologu ali v urgentnem centru s stopnjo nujnosti nujno ali zelo hitro. Nujna napotitev v urgentni center je potrebna še zlasti v primeru krvavitve iz zgornjih prebavil, znakov septičnega stanja, motnje zavesti in pojava zlatenice.

1 Vodilni simptomi dACLD in njihovo zdravljenje

1.1 Ascites ali hidrotoraks

Ascites je navzočnost proste tekočine v peritonealni votlini in je najpogostejši zaplet bolnikov s cACLD. Letno ga razvije 5–10 % bolnikov. Običajno nastaja več tednov in se praviloma pojavi pred perifernimi edemi. Glede na količino ga delimo v tri stopnje: stopnja 1 – ascites, ki ga zaznamo le z UZ, stopnja 2 – ascites, ki ga zaznamo klinično, in stopnja 3 – tesni ascites (10).

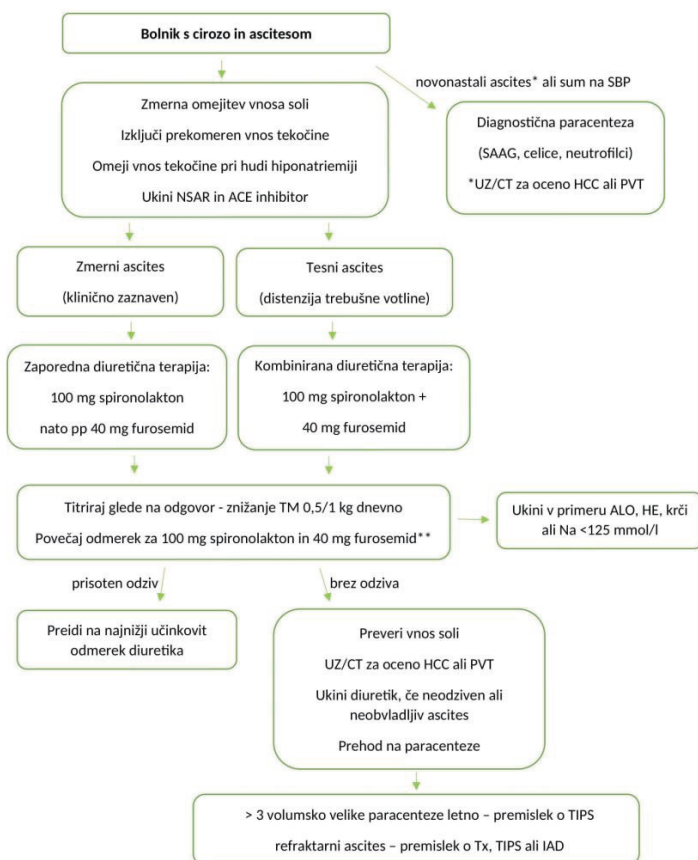
Vsak bolnik z dACLD in tesnim ascitesom potrebuje nujni pregled pri gastroenterologu ali v urgentnem centru, kjer lahko opravimo paracentezo in določimo nadaljnje cilje zdravljenja, saj je pogosto potrebna hospitalizacija. Prav tako potrebujejo nujni pregled vsi bolniki z dACLD in ascitesom, ki kažejo druge zaplete bolezni, posebno znake okužbe, ali povečanje ascitesa kljub uvedeni diuretični terapiji. Pri navedenih primerih opravimo diagnostično ali (v primeru tesnega ascitesa) razbremenilno paracentezo. Pri tej opravimo sočasno intravensko nadomeščanje 6–8 g humanega albumina na liter odstranjenega ascitesa. V ascitesu določimo koncentracijo albumina in število levkocitov z njihovo diferenciacijo. Ascites bolnikov z dACLD je transudat in se odraža z veliko razliko med koncentracijo albumina v serumu in ascitesu (SAAG – *angl.* serum ascites albumin gradient, > 11 g/l). Vrednost nevtrofilcev $> 250/\text{mm}^3$ je arbitrarno določena kot diagnostična za spontani bakterijski peritonitis, kar zahteva antibiotično zdravljenje (glej spodaj). Ob prvi diagnostični punkciji ascitesa opravimo tudi citološki pregled na maligne celice, ob utemeljenem sumu na prisotno okužbo pa pošljemo vzorec na mikrobiološko analizo. V primeru nekomplikiranega ascitesa nato uvedemo diuretično zdravljenje v kombinaciji spironolakton in furosemid (glej spodaj). Kadar dosežemo resorbcijo ascitesa, odmerki diuretikov znižamo na najnižji učinkoviti odmerek. V odsotnosti drugega jasnega vzroka za dekompenzacijo z ascitesom je potrebna slikovna diagnostika (UZ), običajno pa še CT trebušnih organov za izključitev HCC in portomezenterične venske tromboze (10, 11).

Pri bolnikih z blagim do zmernim novonastalim ascitesom in jasno diagnozo dACLD lahko začetno zdravljenje izvede izbrani zdravnik in bolnika napoti pod zelo hitro h gastroenterologu. Svetujemo omejitev soli v prehrani in ukinitve zdravil, ki lahko vplivajo na reabsorpcijo limfe iz trebušne votline, kot so nesteroidni antirevmatiki, inhibitorji angiotenzin konvertaze in blokatorji receptorjev angiotenzina II. Omejitev vnosa tekočin na 1–1,5 l/dan je potrebna le pri bolnikih s hudo hipervolemično hiponatremijo. Bolnike z zmernim ascitesom zdravimo z omejitvijo soli in diuretiki. Zdravilo izbora je spironolakton v odmerku 100 mg dnevno. Učinek zdravljenja klinično ocenimo po 72 urah s sočasno določitvijo retentov. V primeru nezadostnega znižanja telesne mase odmerki postopoma povišujemo do 400 mg dnevno. Priporočamo izgubo telesne teže 0,5 kg dnevno oziroma 1 kg dnevno pri bolnikih s pridruženimi perifernimi edemi. Če ni prisotnega zadostnega kliničnega učinka ali če pride do razvoja hiperkaliemije, dodamo diuretik zanke (furosemid) v začetnem odmerku 40 mg dnevno s postopnim povečevanjem do 160 mg. Diuretike ukinemo v primeru pojava hude hiponatriemije (serumska koncentracija natrija < 125 mEq/l), akutne ledvične okvare in ob pojavu ali poslabšanju hepatične encefalopatije. Terapijo ukinemo tudi v primeru neprenašanja zdravljenja (pogosti so mišični krči) (10, 11).

Refraktarni ascites delimo na diuretične neodzivni ascites, pri katerem ni učinka diuretikov na volumen ascitesa, in z diuretiki neobvladljivi ascites, pri katerem z diuretiki sprožimo poslabšanje ledvične funkcije ali hepatično encefalopatijo. Bolnikom z refraktarnim ascitesom praviloma ukinemo diuretično zdravljenje, potrebujejo pa redne razbremenilne paracenteze, kar izvajamo ambulantno vsak dan na KO za gastroenterologijo (KOG) po

predhodnem naročilu bolnika. Pri izbranih bolnikih lahko ascites zdravimo z vstavitvijo transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obkoda (TIPS). Pri paliativnih bolnikih razmislimo o vstavitvi podkožnega abdominalnega drena kot alternativo rednim paracentezam (10, 11). Odločitev o teh vrstah zdravljenja sprejme konzilij za TIPS, ki na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo poteka dvakrat mesečno ob transplantacijskem konziliju.

Poenostavljeno shemo obravnave bolnika z ascitesom prikazuje slika 1.



Slika 1. Obravnava bolnika s cirozo in ascitesom. Legenda: NSAR – nesteroidni antirevmatik; ACE – angiotenzin pretvarjajoči encim; SBP – spontani bakterijski peritonitis; SAAG – gradient albumina med serumom in ascitesom; pp – po potrebi; TT – telesna masa; ALO – akutna ledvična okvara; HE – hepatična encefalopatija; Na – natrij; l – liter; Tx – presaditev jeter; IAD – podkožni tunelizirani kateter; TIPS – transjugularni znotrajjetrni portosistemski obvod; HCC – karcinom jetrnih celic; PVT – portalna venska tromboza; CT – računalniška tomografija; UZ – ultrazvok; ** – maksimalni odmerek – spironolakton 400 mg in furosemid 160 mg.

Jetrni hidrotoraks predstavlja kopičenje transudata v plevralnem prostoru pri bolnikih z dACLD ob odsotnosti srčne in pljučne bolezni in primarne bolezni plevre. Pogostejše se pojavlja v desnem plevralnem prostoru. Pojav je povezan s slabo prognozo, srednje preživetje teh bolnikov je 8 do 12 mesecev. Pri sumu na bakterijsko okužbo plevralne tekočine je potrebna diagnostična torakocenteza, ob tem upoštevamo enake kriterije kot pri ascitesu. Prva linija zdravljenja so diuretiki in/ali plevralna punkcija. Plevralni izliv ob tem pogosto vztraja kljub uspešnemu zdravljenju ascitesa, kar imenujemo refraktarni hidrotoraks. Ti

bolniki potrebujejo terapevtske torakocenteze za olajšanje dispneje. V odsotnosti kontraindikacij so takšni bolniki kandidati za transplantacijo jeter. Učinkovita je tudi vstavev TIPS pri izbranih bolnikih (10, 11).

1.2 Spontani bakterijski peritonitis

Bolniki z ascitesom, akutno bolečino v trebuhu, znaki aktivne okužbe, poslabšanjem hepatične encefalopatije ali ledvično insuficienco potrebujejo pregled v urgentnem centru zaradi suma na spontani bakterijski peritonitis (SBP). Gre za zaplet dACLD z okužbo ascitesa, ki nastane zaradi translokacije črevesnih bakterij in njihovega hematogenega razsoja. Diagnozo postavimo s pomočjo laboratorijske analize ascitesa, ki ima SAAG > 11 g/l in število nevtrofilcev > 250/mm³. Ascites pošljemo na mikrobiološko preiskavo, najpogosteje izoliramo po Gramu negativne enterobakterije in streptokoke. Negativna mikrobiološka kultura ascitesa ne izključuje SBP (10).

Ob potrjeni diagnozi uvedemo antibiotično zdravljenje s cefalosporini tretje generacije (npr. cefotaksim v odmerku 2 g / 8 h) za 5–7 dni in še posebno pri bolnikih z vrednostjo serumskega bilirubina $\geq$ 68 μ mol/l ali serumskega kreatinina $\geq$ 88 μ mol/l dodatek humanega albumina v odmerku 1,5 g/kg telesne mase prvi dan in 1 g/kg telesne mase tretji dan zdravljenja. Začasno ukinemo tudi zdravljenje z NSBB in diuretiki. Učinkovitost antibiotične terapije prvega reda preverimo s kontrolno paracentezo po 48 urah zdravljenja. Pokazatelji učinkovitosti terapije so izboljšanje kliničnega stanja in znižanje levkocitov v ascitesu za vsaj 25 %. Ob odpustu uvedemo sekundarno antibiotično profilakso (npr. norfloksacin 400 mg dnevno) do stabilne rekompenciacije, presaditve jeter ali dosmrtno. Vloga primarne profilakse za bolnike z visokim tveganjem za razvoj SBP še ni jasna (10).

Bolniki z dolgotrajnim ascitesom so posebno nagnjeni k sarkopeniji in kaheksiji. Obravnava stanja je enaka tisti, ki je uvedena pri obravnavi stanja bolnikov s cACLD (glej zgoraj).

1.3 Hepatična encefalopatija

Hepatična encefalopatija (HE) je disfunkcija centralnega živčnega sistema, ki odraža preplet zmanjšane funkcije jeter, povečane prepustnosti črevesne in hematoencefalne bariere, znižane zaloge beljakovin v skeletnih mišicah in obstoj portalne hipertenzije s portosistemskimi kolateralami. Povzroči lahko širok spekter nevroloških in psihiatričnih motenj različnega obsega od minimalnih (subkliničnih) sprememb do popolne motnje zavesti s komo. Je dekompenzacija, ki je povezana s slabo kakovostjo življenja, saj lahko povzroči trajne nevrološke in osebnostne spremembe tudi po obnoviti jetrne funkcije, npr. s presaditvijo jeter. Letno tveganje za razvoj klinično pomembne HE je ocenjeno na 20 %. Za oceno stopnje motnje zavesti pri pojavu HE uporabljamo Westhavenska merila, po katerih simptome in znake HE razdelimo v pet stopenj (tabela 5) (11, 12).

Tabela 5. Westhavenska merila za hepatično encefalopatijo.

Stopnja 0	Spremembe na psihometričnih in nevrofizioloških testih
Stopnja 1	Blaga zmedenost, spremenjena čustvena lega z evforijo ali depresijo, zmanjšana koncentracija, upočasnjeni kognitivni procesi in dojemanje, motnje spanja
Stopnja 2	Zmanjšanje intelektualnih sposobnosti, letargija, ataksija, osebnostne spremembe, neustrezno vedenje, blaga neorientiranost v času/prostoru
Stopnja 3	Somnolenca, dezorientiranost v času in prostoru, zmedenost, amnezija, okrnjen govor, oslabiljene zaznavne funkcije
Stopnja 4	Koma

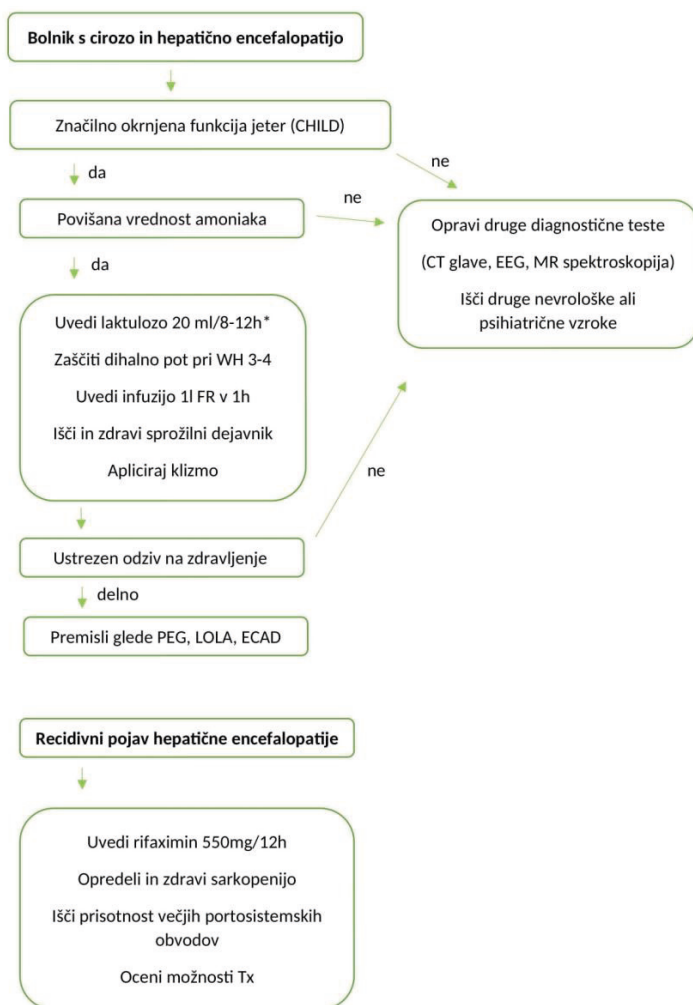
Bolnik s HE ali sumom na njo potrebuje pregled v urgentnem centru. V diagnostičnem algoritmu izključujemo stanja, ki se lahko izrazijo s podobnimi simptomi in znaki. V pomoč nam je znan podatek o prisotni zadostni kronični okvari jetrne funkcije glede na CHILD, kar je osnovni pogoj za diagnozo. Pri bolnikih brez znane dACLD se usmerimo v iskanje drugih vzrokov stanja, še posebno če laboratorijsko ne opredelimo povišanih vrednosti amoniaka v krvi, kar ima visoko izključitveno napovedno vrednost. Koristna testa osnovne obravnave bolnika s HE sta še CT glave, posebno če so prisotni žariščni nevrološki znaki, slab odziv na zdravljenje ali nenavaden/abrupten potek stanja, in EEG. Ta za pravilno analizo potrebuje posebej usposobljenega nevrologa. Pri bolnikih z motnjo zavesti visoke stopnje (HE III ali IV) sta nujni nadaljnja bolnišnična obravnava in pogosto zaščita dihalne poti (11, 12).

Najpogosteje se srečamo z epizodično HE. Pri teh primerih aktivno iščemo sprožilni dejavnik, kot je dehidracija (ob bruhanju, diareji, previsokem odmerku diuretikov), okužba, krvavitve iz prebavil, obstipacija, hipokaliemija, metabolna alkalozna, vpliv zdravil ali obsežne portosistemske povezave. Temeljni ukrep zdravljenja teh oblik HE je odstranitev sprožilnega dejavnika, kar v prvi vrsti obsega hidracijo (npr. 1 l fiziološke raztopine v 1 uri), korekcijo elektrolitskega neravnovesja, zdravljenje okužbe in odstranjevanje blata ali krvi iz prebavil s pomočjo klizme. Ko je bolnik sposoben per oralnega zaužitja ali zaužitja z vstavljenjo nazogastrično sondo, uvedemo terapijo z laktulozo 15 ml / 12 h s titracijo odmerka do ciljnega odvajanja 2–3 mehkih stolic dnevno (11, 12).

Pri bolnikih z recidivi hepatične encefalopatije, posebno v napredovalem stadiju dACLD, je indicirano preprečevanje stanja z uvedbo rifaksimina v odmerku 2 x 550 mg/dan. Bolniki zdravilo jemljejo do rekompensacije dACLD, do zdravljenja s presaditvijo jeter ali dosmrtno (12).

Izguba telesne teže in sarkopenija lahko poslabšata HE, zato posebno pozornost namenimo zadostnemu kaloričnemu in proteinskemu dnevnu vnosu hranil (glej zgoraj).

Poenostavljeno shemo obravnave bolnika s HE prikazuje slika 2.



Slika 2. Bolnik s cirozo in hepatično encefalopatijo. Legenda: EEG – elektroencefalogram; CT – računalniška tomografija; MR – magnetna resonanca; WH – Westhavenska merila; FR – fiziološka raztopina; l – liter; PEG – polietilenglikol; LOLA – L-ornitin aspartat; ECAD – dializa z uporabo albumina; Tx – presaditev jeter.

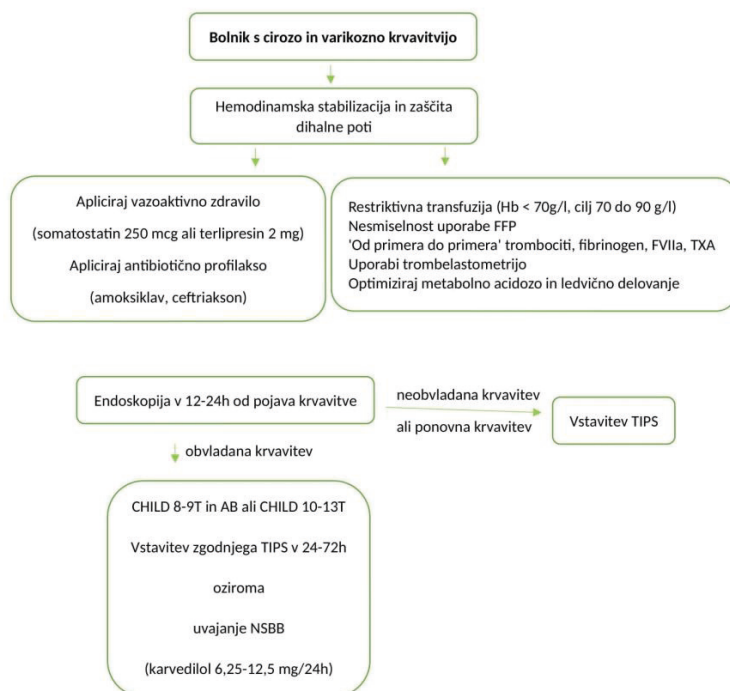
1.4 Varikozna krvavitev

Varikozna krvavitev je druga najpogostejša in najbolj življenje ogrožajoča dekompenzacija, ki se klinično kaže z znaki krvavitve iz zgornjih prebavil (hematemeza/melena) in v primeru obsežne krvavitve z znaki hemoragičnega šoka. Bolnik z dACLD in sumom na varikozno krvavitev potrebuje pregled v urgentnem centru s hemodinamsko stabilizacijo in aplikacijo bolusa vazoaktivnega zdravila (somatostatin 250 mcg ali terlipresin 2 mg). Zgodnji cilji hemodinamske stabilizacije so podobni načelom zdravljenja hipovolemičnega šoka (srednji arterijski tlak ≥ 65 mmHg, saturacija mešane venske krvi ≥ 70 %, centralni venski tlak 8–12 mmHg, izločanje urina $\geq 0,5$ ml/kg/h). Pri nadomeščanju krvnih derivatov svetujemo previdnost s tarčnim hemoglobinom med 70–80 g/l. Nadomeščanje sveže zmrznjene plazme odsvetujemo. Aplikacija trombocitov, fibrinogena, rekombinantnega faktorja VIIa ali traneksamične kisline izvajamo od primera do primera, najbolje s pomočjo rezultatov

visokoelastičnih testov. Bolnike po stabilizaciji napotimo na urgentno gastroskopijo za endoskopsko zdravljenje z ligaturami varic ali sklerozacijo s tkivnim lepilom. Pri neuspešni endoskopski terapiji se poslužujemo zdravljenja z rešilnim TIPS. Bolnike s CHILD C < 14 točk ali CHILD B 8 ali 9 točk in aktivno krvavitvijo med endoskopijo predstavimo dežurnemu gastroenterologu KOGE za vstavev nujnega TIPS. V sklopu preprečevanja pojava translokacije bakterij uvedemo antibiotično zaščito z amoksicilinom s klavulansko kislino ali ceftriaxson (11, 13, 14).

V prvem letu po preboleli krvavitvi iz varic se krvavitev ponovi pri 60–70 % bolnikov. Terapija prvega reda za preprečevanje ponovne krvavitve vključuje kombinacijo NSBB in redne endoskopske ligature na 4–8 tednov do eradikacije varic. Če bolniki ponovno zakrvavijo iz varic kljub omenjeni sekundarni preventivi, pride v poštev vstavev TIPS ali presaditev jeter (predstavitev na transplantacijskem konziliju ali konziliju za TIPS) (13, 14).

Poenostavljeno shemo obravnave bolnika z varikozno krvavitvijo prikazuje slika 3.



Slika 3. Bolnik s cirozo in varikozno krvavitvijo. Legenda: PPI – inhibitor protonске črpalke; Hb – hemoglobin; l – liter; FFP – sveže zamrznjena plazma; FVIIa – rekombinantni faktor sedem; TXA – traneksamična kislina; TIPS – transjugularni znotraj jetrni portosistemski obvod; AB – aktivna krvavitev med endoskopijo; NSBB – neselektivni blokatorji receptorjev beta; T – točka.

1.5 Na dACL D vezana ledvična okvara

Akutna ledvična okvara (AKI – *angl.* acute kidney injury) je pogost zaplet bolnikov z dACL D in je povezana z napredovanjem stadija ter slabim izhodom bolezni. Najpogostejši vzroki AKI so hipovolemija ob neustreznem odmerku diuretikov, krvavitvi ali okužbi, akutna tubulna nekroza in hepatorenalni sindrom. Razvije se lahko tudi v primeru razbremenilne paracenteze brez ustreznega nadomeščanja albumina. Postrenalni vzrok AKI je redek. AKI je

opredeljena s porastom vrednosti serumskega kreatinina za vsaj 26,5 $\mu\text{mol/l}$ znotraj 48 ur ali z njegovim povečanjem za več kot 50 % v zadnjih treh mesecih (10, 11).

Hepatorenalni sindrom (HRS) je ledvična odpoved pri bolniku dACLD in ascitesom, pri katerem smo izključili druge vzroke okvare ledvic. Delimo ga na HRS-AKI in HRS-NAKI (*angl.* non-HRS acute kidney injury). Pri HRS-AKI gre za hitro in napredujoče slabšanje ledvične funkcije v manj kot dveh tednih, ob tem se kreatinin podvoji na raven $> 221 \mu\text{mol/l}$. Pri HRS-NAKI so izpolnjena merila za HRS, ne pa tudi za AKI, saj ledvična okvara napreduje počasneje (10).

Bolnike z dACLD in akutno ledvično okvaro obravnavamo hospitalno. Sprva ukinemo NSBB in diuretično terapijo. Bolnikom uvedemo infuzijo albumina v odmerku 1 g/kg telesne teže za 48 ur, kristaloide ob znakih dehidracije ali transfuzijo krvi ob krvavitvi. Dodatno izključimo druge vzroke za ledvično okvaro, kot so okužba, šokovno stanje, jemanje nefrotoksičnih zdravil in vazodilatatorjev, primarno ledvično bolezen (proteinurija $< 0,5 \text{ g/dan}$, odsotnost mikrohematurije, normalen izvid UZ ledvic) in obstruktivno nefropatijo. Bolniku s tesnim ascitesom opravimo razbremenilno paracentezo z infuzijo albumina. Če ob omenjenih ukrepih po 48 urah ni izboljšanja testov ledvične funkcije, govorimo o HRS-AKI. Takrat uvedemo zdravljenje z vazokonstriktori – terlipresin v kontinuirani infuziji 2 mg / 24 h z možnostjo povečanja odmerka do 12 mg / 24 h in dodatkom albumina 20–40 g/dan. Nadomestno dializno zdravljenje prihaja v poštev pri bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje s terlipresinom in ki izpolnjujejo pogoje za tovrstno zdravljenje. Najboljše dolgoročno zdravljenje HRS je transplantacija jeter. Uporabnost TIPS je zelo omejena, saj je ta običajno kontraindiciran zaradi napredovale jetrne okvare (10, 11).

1.6 Akutna odpoved jeter, pridružena kronični jetrni okvari

Že omenjeni sindrom ACLF predstavlja spekter večorganske odpovedi z visoko smrtnostjo. Vzročno je lahko posledica katerega koli izmed zgoraj omenjenih kliničnih zapletov dACLD, najpogosteje pa je posledica varikozne krvavitve ali okužbe, posebno spontanega bakterijskega peritonitisa. V sliki sindroma sistemskega distresa se pojavi okvara ključnih organov oziroma homeostatskih sistemov, kar se po definiciji ACLF kaže z razvojem naslednjih kliničnih slik: hepatična encefalopatija, na kronično jetrno okvaro vezana akutna ledvična okvara (HRS-AKI), koagulopatija, respiratorna insuficienca, cirkulatorna odpoved. Glede na število udeleženih organskih sistemov ACLF delimo na graduse 1 (udeležen en organski sistem), 2 (udeležena dva organska sistema) in 3 (udeleženi trije ali več organskih sistemov) (9, 15).

2 dACLD in priprava na presaditev jeter

Zdravljenje s presaditvijo jeter je najuspešnejši način zdravljenja bolnikov z jetrno cirozo. Indicirano je takrat, ko so vse druge možnosti zdravljenja izčrpane in je bolnikovo pričakovano preživetje ob naravnem poteku bolezni slabše od pričakovanega preživetja po zamenjavi organa. Kandidati so bolniki z napredovalim stadijem (≥ 5) jetrne ciroze, pri katerih so se razvili recidivni zapleti bolezni. V grobem so to bolniki z jetrno funkcijo glede na CHILD klasifikacijo ≥ 8 točk, recidivnimi varikoznimi krvavitvami, refraktarnim ascitesom, recidivi okužb, posebno spontanega bakterijskega peritonitisa, težko zdravljeno hepatično encefalopatijo in bolniki s HCC znotraj Milanskih meril. Pri odločitvi za presaditev jeter nam je v pomoč tudi prognostični model umrljivosti teh bolnikov, seštevke MELD (16).

Predloge za zdravljenje s presaditvijo jeter enkrat na teden (sreda ob 11.30 v knjižnici KOG) obravnava transplantacijski konzilij. Konzilij sestavljajo transplantacijski kirurg, internist, hepatolog in specialisti drugih strok, ki sodelujejo pri presaditvi jeter. Če je bolnik odobren kot ustrezen kandidat, ga sprejmemo na bolnišnično pripravo pred presaditvijo jeter. Opravimo

številine preiskave in preglede po natančno določenem protokolu, s katerim ocenimo ustreznost tovrstnega zdravljenja. Ustrezni kandidati morajo biti v dovolj dobri psihofizični kondiciji, brez pomembnih pridruženih srčno-žilnih bolezni, brez aktivne rakave bolezni (izjema je HCC v okviru Milanskih meril) in mlajši od 65 let. Za bolnike z jetrno cirozo alkoholne etiologije pričakujemo, da so vključeni v programe zdravljenja odvisnosti ter vzdržujejo abstinenco vsaj 6 mesecev. Priprava vključuje tudi optimizacijo bolnikovega zdravstvenega stanja pred posegom, izboljšanje prehranskega statusa in psihofizične kondicije. Po končani pripravi bolnikovo dokumentacijo ponovno obravnavamo na konziliju in ga v primeru izpolnjevanja kriterijev uvrstimo na seznam čakajočih za zdravljenje s presaditvijo jeter.

PALIATIVNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKIH V TERMINALNEM STADIJU JETRNE CIROZE

Psihični in fizični simptomi jetrne ciroze so še posebno izraženi v končnem letu bolnikovega življenja. Ker je trajanja življenja teh bolnikov zelo nepredvidljivo, velja, da je smiselno paliativno zdravljenje začeti dovolj zgodaj v poteku bolezni. V vsakem primeru je paliativna podpora smiselna pri bolnikih, ki spadajo v CHILD razred C in imajo prisoten HCC s podporno obliko zdravljenja, nadalje pri bolnikih z vsaj dvema hospitalizacijama zaradi dekompenzacije v 6 mesecih in pri bolnikih v končnem stadiju jetrne ciroze, ki niso kandidati za presaditev jeter. Bolniki poleg simptomov, ki so značilni za jetrno cirozo, pogosto navajajo tudi številne druge simptome, značilne za terminalno stanje organizma. Predlagana izbira zdravil za zdravljenje nekaterih izmed teh simptomov je navedena v tabeli 6. V idealnem okviru naj bi bil tem bolnikom na voljo multidisciplinarni tim, ki bi obsegal podporo in pogovor o čustvenem doživetju stanja bolezni, bremenu svojcev, finančnih in socialnih posledicah bolezni, kakor tudi omogočil načrtovanje glede nege v končni fazi življenja in sprejemanja odločitev glede vrste zdravljenja v primeru nenadnih poslabšanj ter glede oživiljanja (11).

Tabela 6. Izbira zdravil za lajšanje simptomov terminalne kronične bolezni jeter.

Vrsta simptoma	Zdravila izbora
Srbež kože	Mentolna krema, holestiramin, naltrekson
Depresija	Mirtazapin, escitalopram
Slabost in bruhanje	Metoklopramid, domperidon, haloperidol, ondansetron
Bolečina	Paracetamol, morfin sulfat, buprenorfin, gabapentin, pregabalin, deksametazon

LITERATURA

1. Kardashian A, Serper M, Terrault N, Nephew LD. Health disparities in chronic liver disease. *Hepatology* 2023;77:1382-403.
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383(9930):1749-61.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-89.
4. Mansour D, Masson S, Shawcross DL, Douds AC, Bonner E, Corless L, et al. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis - part 1: compensated cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 2023;14:453-461.
5. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Med* 2017;15:200.
6. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393(10181):1597-608.
7. Ferraioli F, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol* 2024;50:1071-87.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-93.
9. Gülcicegi DE, Goeser T, Kasper P. Prognostic assessment of liver cirrhosis and its complications: current concepts and future perspectives. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1268102.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
11. Mansour D, Masson S, Corless L, Douds AC, Shawcross DL, Johnson J, et al. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis - part 2: decompensated cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 2023;14:462-73.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022;77:807-24.
13. Garcia-Pagan JC, Francoz C, Montagnese S, Senzolo M, Mookerjee RP. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *J Hepatol* 2021;75:Suppl 1:S135-S146.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76:1151-84.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2023;79:461-91.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-85.



AKTUALNE TEME V
INTERNI MEDICINI

IX

ODZNAČENJE ALERGIJE NA PENICILIN

PENICILLIN ALLERGY DELABELING

PETER KOPAČ

IZVLEČEK

Preobčutljivost na zdravila je resen izziv za zdravnike in bolnike. Med pogostimi sprožilci so antibiotiki (zlasti penicilini), nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), rentgenska kontrastna sredstva in anestetiki. Alergija na penicilin je pogosto precenjena, saj približno 10 % ljudi nosi oznako alergije, dejansko pa je alergičnih le 1 %. Izogibanje penicilinu lahko vodi v slabše izide zdravljenja, več stranskih učinkov alternativnih zdravil, širjenje bakterijske odpornosti, daljše hospitalizacije in višje stroške. Odznačenje nepotrebnih oznak alergije na penicilin (de-labeling) je ključno za izboljšanje zdravljenja. Alergologi in nealergologi lahko pri tem uporabijo orodje PEN-FAST, ki pomaga prepoznati bolnike z nizkim tveganjem za resnično alergijo. Ker alergije na penicilin sčasoma izzvenijo, je smiselno ponovno testirati bolnike z več kot 10-letno zgodovino alergije. Navzkrižna reaktivnost med penicilini in cefalosporini je manj kot 1-%, kar omogoča varnejšo uporabo teh antibiotikov.

Ključne besede: preobčutljivost, alergija, penicilin, navzkrižna reaktivnost, odznačenje.

ABSTRACT

Drug hypersensitivity presents a significant challenge for both physicians and patients. Common triggers include antibiotics (particularly penicillins), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), radiocontrast agents, and anesthetics. Penicillin allergy is frequently overestimated, as approximately 10% of individuals are labeled as allergic, while only 1% are truly allergic. Avoiding penicillin can result in poorer treatment outcomes, increased adverse effects from alternative therapies, higher bacterial resistance, prolonged hospital stays, and elevated healthcare costs. De-labeling unnecessary penicillin allergy labels is crucial for optimizing treatment. Both allergists and non-allergists can utilize the PEN-FAST tool to identify patients at low risk for true penicillin allergy. Since penicillin allergies often wane over time, retesting patients with a history of confirmed allergy over 10 years ago is advisable. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins is less than 1%, further supporting the safe use of these antibiotics in patients with a history of penicillin allergy.

Keywords: hypersensitivity, allergy, penicillin, cross-reactivity, de-labeling.

UVOD

Preobčutljivost na zdravila je kompleksen izziv tako za zdravstvene delavce kot tudi za bolnike. Gre za iatrogeno bolezen, ki se pojavi zaradi različnih patoloških mehanizmov, ki še niso v celoti pojasnjeni. Med najpogostejšimi povzročitelji preobčutljivostnih reakcij so antibiotiki (kot so penicilini in sulfonamidi), nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), rentgenska kontrastna sredstva in nekatera zdravila za splošno anestezijo. Penicilinski antibiotiki so najpogostejša zdravila, za katera poročajo o preobčutljivosti.

Alergija na penicilin v populaciji je precenjena. Približno 10% populacije ima oznako alergije na penicilin, dejansko pa je alergičnih le okoli 1%. Nepotrebno izogibanje penicilinom je povezano s slabšim izidom zdravljenja, več stranskimi učinki alternativnih zdravil, širjenjem rezistence bakterij, daljšimi hospitalizacijami in višjimi stroški zdravljenja. Postopek odstranitve (de-labeling) nepotrebne oznake alergije na penicilin je bil prepoznan kot pomemben postopek za zmanjšanje stroškov in izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe.

Zaradi velikega števila bolnikov z oznako alergije na penicilin je pomembno, da odznačenje izvajajo tako alergologi kot tudi nealergologi. Nealergologi lahko uporabijo preprosti točkovnik PEN-FAST, ki je uporaben za identifikacijo bolnikov z nizkim tveganjem za dejansko alergijo na penicilin. Tem bolnikom lahko v primeru indikacije predpišejo penicilinski antibiotik brez potrebe po alergološkem testiranju.

ALERGIJA NA PENICILINSKE ANTIBIOTIKE

Leta 1928 je Alexander Fleming odkril, da ima aktivna komponenta glive *Penicillium* sposobnost ubijanja bakterij v petrijevki in jo poimenoval penicilin. Za odkritje penicilina je leta 1945 prejel Nobelovo nagrado. Od zgodnjih petdesetih let 20. stoletja je bil penicilin ključno zdravilo pri zdravljenju okužb. Kljub hitremu razvoju in odkritju drugih antibiotikov ostaja penicilin G edino priporočeno zdravljenje npr. za preprečevanje prenosa sifilisa z matere na otroka (1).

Prvi primer anafilaksije, povzročene s penicilinom, je bil zabeležen leta 1945. Trenutno so penicilinski antibiotiki najpogostejši med zdravili, za katera ljudje navajajo alergijo. Anamnestična prevalenca preobčutljivosti na penicilin je v povprečju 10 % (6–25 %) (1).

Preobčutljivostne reakcije po zdravljenju klinično razdelimo glede na časovni potek v takojšnje in kasne, glede na težo pa v reakcije z lažjim potekom ter tiste s težjim potekom (tabela 1) (2).

Tabela 1. Klinična razdelitev preobčutljivostnih reakcij po zdravljenju (2).

Časovni potek	Lažje potekajoče	Težje potekajoče
Takojšnje reakcije se pojavijo v roku nekaj minut do 1 ure po aplikaciji V primeru NSAID do 6 ur po aplikaciji	Akutna urtikarija	Anafilaksija Poslabšanje astme po NSAID
Kasne reakcije nastopijo več kot 1 uro po do več tednov po aplikaciji	Enostavni makulopapulozni izpuščaj	SCARS: ● akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) ● hipersenzitivni sindrom (DIHS, DRESS) ● Stevens-Johnsonov sindrom ● toksična epidermalna nekroliza ● generalizirani fiksni medikamentozni eksantem

Legenda: SCARS – kasne, težje potekajoče alergijske reakcije (angl. severe cutaneous adverse reaction).

Najpogostejša klinična slika preobčutljivosti za penicilin so nezapletene na kožo omejene reakcije, kot so akutna urtikarija in kasni enostavni makulopapulozni eksantem. Penicilinski antibiotiki pa lahko povzročijo takojšnje nevarne alergijske reakcije, kot so življenje ogrožajoča anafilaksija. Anafilaksija je resna, življenjsko nevarna, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah. Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah, kot so srbež, urtikarija in angioedem. Prizadetih je lahko več organskih sistemov: respiratorni sistem z edemom sluznice grla in bronhospazmom, kardiovaskularni sistem s hipotenzijo, sinkopo in kolapsom ter gastrointestinalni sistem z bolečinami v trebuhu in diarejo. Smrtnost pri anafilaksiji je 1-% (3).

Penicilinski antibiotiki lahko povzročijo tudi redkejšje težje potekajoče kasne reakcije. Aminopenicilini so med najpogostejšimi vzroki za akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP). Penicilini so povezani tudi z drugimi hudimi kožnimi reakcijami, kot so reakcija na zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (SJS-TEN) (slika 1). Zato je pomembno da ob sumu na preobčutljivostno reakcijo po zdravljenju vedno iščemo znake težje potekajočih reakcij (tabela 2) (2).

Tabela 2. Simptomi in znaki, ki napovedujejo razvoj težje potekajočih reakcij (2).

Znaki, ki napovedujejo težjo, življenjsko nevarno anafilaktično reakcijo	● Hiter pojav generaliziranega pruritusa in urtikarije (nekaj minut po aplikaciji) ● Izvenkožna prizadetost (rinokonjunktivitis, hripavost, dispneja, slabost, bruhanje, hipotenzija) ● Agitacija in občutek velikega strahu
Znaki, ki napovedujejo težjo, življenje ogrožajočo kasno reakcijo	Kožna simptomatika: ● edem obraza in drugih delov telesa ● boleča in pekoča koža ● pojav pustul in bul ● spremembe na sluznicah ● prizadetost dlani in podplatov ● pozitiven Nikolskijev znak Sistemska prizadetost: ● povišana telesna temperatura ● splošno slabo počutje ● povečane bezgavke ● artralgie, artritis ● levkocitoza, eozinofilija ● prizadetost drugih organov (predvsem hepatopatija)

NAVZKRIŽNA REAKTIVNOST MED PENICILIN IN CEFALOSPORINI

Kmalu po pojavu bakterijske odpornosti proti penicilinu so odkrili novo skupino naravnih antibiotikov, podobnih penicilinu, imenovanih cefalosporini. Penicilini in cefalosporini delijo skupen β -laktamski obroč, ki je povezan s 5-členskimi tiazolidinskim obročem ali 6-členskimi dihidrotiazinskim (cefam) obročem. Ti betalaktamski antibiotiki zavirajo bakterijske transpeptidaze, ki katalizirajo povezovanje peptidoglikana v bakterijski celični steni. Cefalosporini imajo dodatne modifikacije na R2 stranski verigi, kar vodi v širši spekter delovanja proti po Gramu pozitivnim in po Gramu negativnim bakterijam ter boljše farmakokinetične lastnosti. Cefalosporine delimo v več generacij glede na to, kako so jih odkrivali. Stranske verige penicilinov in cefalosporinov prve generacije so manj kompleksne kot stranske verige kasnejših generacij.

Čeprav so zgodnje študije nakazovale več kot 5–10 % navzkrižne reaktivnosti med penicilini in cefalosporini, je bil ta visoki odstotek navzkrižne reaktivnosti verjetno posledica kontaminacije cefalosporinskih pripravkov s penicilini med samo proizvodnjo. Po trenutnih podatkih pa je navzkrižna reaktivnost med penicilini in cefalosporini majhna, pod 1-% (4).

Za razliko od drugih betalaktamov imajo penicilini tiazolidinski obroč, za razliko od cefalosporinov in karbapenemov pa nimajo R2 ali dodatnih stranskih verig. V večini primerov pa preobčutljivosti ne povzroča senzibilizacija s tiazolidinskim obročem, temveč s stranskimi verigami R1 in R2. V tabeli 1 so naštetih penicilinski in cefalosporinski antibiotiki in njihova kemična struktura stranskih verig R1 in R2 glede verjetnosti za navzkrižno reaktivnost.

Karbapenemi so podobni penicilinom, vendar je β -laktamski obroč povezan s 5-členskimi obročem izključno iz ogljika in z žveplovim atomom, kar zmanjšuje navzkrižno reaktivnost s penicilini in cefalosporini. Monobaktami so strukturno edinstveni, saj β -laktamski obroč ni povezan z drugim obročem, kar zmanjšuje navzkrižno alergijo s penicilini in večino cefalosporinov, z izjemo ceftazidima, ki ima enako stransko verigo R1 kot aztreonam.

POMEN OZNAKE ALERGIJE NA PENICILIN ZA BOLNIKE

Oznaka alergije na penicilin ima pomembne posledice tako za posameznika kot za javno zdravje, zato je treba potrditi ali ovreči vsak sum na alergijo. Bolnikom z oznako alergije na penicilin predpisujemo širokospektralne antibiotike, ki so dražji, so lahko manj učinkoviti in imajo več stranskih učinkov. Bolniki z alergijo na penicilin prejmejo več vankomicina, fluorokinolonov in klindamicina. Posledice so številne: daljša hospitalizacija, več zapletov med zdravljenjem, večje tveganje za okužbe z večkratno odpornimi organizmi, kot so *Clostridium difficile*, proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA) in proti vankomicinu odporni enterokoki, povečano tveganje za okužbe kirurških ran zaradi uporabe alternativnih antibiotikov. Zdravljenje okužb z meticilin občutljivim *Staphylococcus aureus* (MSSA) z betalaktami znižuje tveganje smrti v primerjavi z vankomicinom.

Posledice za javno zdravje vključujejo večjo porabo antibiotikov, pojav rezistence in širjenje večodpornih bakterij, izbor dražjega antibiotika, višje stroške zdravstvenega sistema ter večjo obremenjenost zdravstvenega osebja. Učinkovitost odznačenja alergije na penicilin je bila dokazana kot stroškovno učinkovita strategija, ki ščiti bolnike pred neželenimi izidi in zmanjšuje stroške zdravstvene oskrbe. Odznačenje nepotrebnih oznak alergije na penicilin je bilo prepoznano kot pomemben postopek za zmanjšanje stroškov in izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe (5, 6).

ODZNAČENJE ALERGIJE NA PENICILIN

Razumeti je treba, kako pride do oznake alergije na penicilin, in zagotoviti, da te oznaka ne podelimo neosnovano. Veliko ljudi pridobi oznako v otroštvu, večina pred dopolnjenim tretjim letom starosti. Številne otroške infekcijske bolezni potekajo z izpuščajem, zato lahko virusni izpuščaj ob predpisu antibiotika (npr. virusni izpuščaj ob prebolevanju EBV) hitro zamenjamo za alergijo. Zaradi tega je pomembno, da se pediatri že ob prvem sumu na alergijo na penicilin ustrezno opredelijo, da se ta oznaka ne vleče vse življenje (7).

Prav tako ne smemo bolnika označiti kot alergičnega samo na podlagi družinske anamneze, če je doživel pričakovane stranske učinke zdravil (slabost, bruhanje, utrujenost, glavobol, hepatoptaija idr.) ob pojavu glivične okužbe ob zdravljenju z antibiotiki. Bolnik, ki je

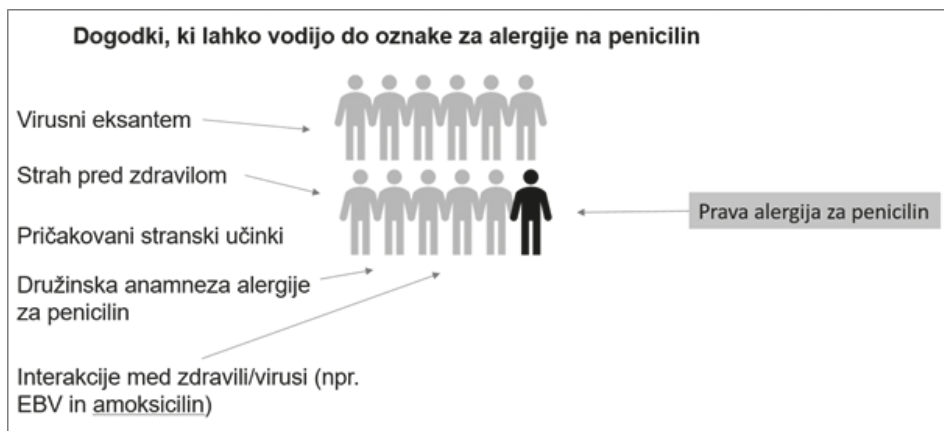
Tabela 1. Zbrani penicilinski in cefalosporinski antibiotiki, ki so trenutno dostopni v Sloveniji, in njihova navzkrižna reaktivnost glede na sorodnost stranskih verig R1 in R2. Zdravila z enakimi strukturami so označena R1 ali R2 (siva celica) – zelo verjetna navzkrižna reaktivnost. Navzkrižna reaktivnost je možna, vendar manj verjetna, če sta enaka samo obroč ali stranska veriga strukture (R1 ali R2) ali če so stranske verige podobne (r1 ali r2). Prazne celice pomenijo, da ni strukturnih podobnosti stranskih verig (4).

	PCN				1st		2nd		3rd			4th	5th		Mono
	Penicilin GV	Piperacilin	Ampicilin	Amoksisilin	Cefadroksil	Cefazolin	Cefuroksim	Cefprozil	Cefiksim	Ceftriakson	Cefotaksim	Ceftazidim	Cefazolin fosamil	Cefolozan	Cefiderocol/Aztreonam
Penicilin GV		r1	r1	r1	r1			r1	r1						
Piperacilin	r1		R1	r1	r1			r1	R1						
Ampicilin	r1	R1		r1	r1			r1	R1						
Amoksisilin	r1	r1	r1		R1			R1	r1						
Cefadroksil	r1	r1	r1	R1				R1	r1						
Cefazolin															
Cefuroksim									r1	R1	R1r2		r1		
Cefprozil	r1	r1	r1	R1	R1										
Cefaklor	r1	R1	R1	r1	r1			r1							
Cefiksim							r1			R1	R1		r1	r1	R1
Ceftriakson							R1		R1		R1		r1	r1	R1
Cefotaksim							R1r2		R1	R1			r1	r1	R1
Ceftazidim									R1	R1	R1		r1	R1	R1
Cefepim							R1		R1	R1			r1	R1r2	R1
Cefazolin fosamil							r1		r1	r1	r1			r1	r1
Cefolozan									r1	r1	r1		R1		R1
Cefiderocol									R1	R1	R1		r1	R1	R1
Aztreonam									R1	R1	R1		r1	R1	

dokazano preobčutljiv za druga, kemično nesorodna zdravila, lahko prejema penicilinske antibiotike. Večinoma se alergija na antibiotike kaže s kožno simptomatiko; če je imel bolnik že pred predpisom antibiotika kožne simptome, ki so se poslabšali med zdravljenjem, to ni znak alergije. Prav tako ni znak alergije, če se je med zdravljenjem okužba poslabšala in je bilo treba zamenjati antibiotik.

Dogodki, ki lahko vodijo do oznake alergije na penicilin, so predstavljeni na sliki 1 (7).

V idealnih pogojih bi se z odzačenjem alergije na penicilin ukvarjali samo alergologi, vendar glede na veliko število ljudi s to oznako (10 % prebivalstva) in majhno število alergologov tako v Sloveniji kot v svetu je tako rekoč nemogoče pričakovati, da bodo vsi ti bolniki lahko obravnavni pri alergologu. Po drugi strani pa je v veliko primerih oznaka alergije podeljena neosnovano in je možno ovreči sum na alergijo za penicilin samo z anamnezo (8).



Slika 1. Dogodki, ki lahko vodijo do oznake za alergije na penicilin. Oznaka za alergijo na penicilin je v večini primerov posledica dogodkov z nizkim tveganjem za alergijo. Med bolniki z oznako alergije na penicilin jih je samo 10 % zares alergičnih (8).

Zato je bilo razvito orodje PEN-FAST, vprašalnik za klinično odločanje, ki ga lahko uporabljajo alergologi in nealergologi. PEN-FAST omogoča oceno tveganja alergije na penicilin in identifikacijo bolnikov z nizkim tveganjem, ki jim lahko brez alergološkega testiranja predpišemo penicilinske antibiotike (6). V validacijski študiji se je PEN-FAST izkazal kot praktično orodje z visoko negativno napovedno vrednostjo (96,3 %), ki uporablja anamnestične podatke za identifikacijo bolnikov z nizkim tveganjem in varno predpisovanje β -laktamskih antibiotikov (tabela 3) (6).

Tabela 3. PEN-FAST: klinično orodje za oceno tveganja alergije na penicilin (6).

		ANGL	
	DA		
Ali ima bolnik oznako alergije na penicilin?	Nadaljuj z oceno	Penicillin allergy reported by patient?	PEN
Ali se je reakcija zgodila v zadnjih 5 letih?	2 točki	Five years or less since reaction?	F
Ali je šlo za anafilaksijo ali angioedem?	2 točki	Anaphylaxis or angioedema?	A
Ali je šlo za težje potekajočo kasno reakcijo?	2 točki	Severe cutaneous reaction?	S
Ali je bolnik potreboval zdravljenje za reakcijo?	1 točka	Treatment required for the reaction?	T
SEŠTEVEK			
Interpretacija ● 0 točk: Zelo nizko tveganje za alergijo na penicilin < 1 % (manj kot 1 na 100 bolnikov, ki imajo oznako alergije na penicilin) ● 1–2 točki: Nizko tveganje za alergijo na penicilin 5 % (1 na 20 bolnikov) ● 3 točke: Zmerno tveganje za alergijo na penicilin 20 % (1 na 5 bolnikov) ● 4–5 točk: Visoko tveganje za alergijo na penicilin 50 % (1 na 2 bolnika)			

Bolniki, ki z uporabo PEN-FAST vprašalnika dosežejo nič točk, imajo manj kot 1-% verjetnost, da so zares alergični na penicilinske antibiotike. V primeru potrebe lahko prejmejo penicilin brez dodatnega alergološkega testiranja. Bolniku predpišemo penicilinski antibiotik. Prvi odmerek vzame čakalnici in počaka eno uro. Če je bolnik hospitaliziran, poskrbimo za nadzor v prvi uri po prvem odmerku. Izbrisemo oznako CAVE penicilin.

Pri bolnikih z 1 točko na vprašalniku PEN-FAST je verjetnost alergije na penicilin približno 5-%. V primeru nujne indikacije, če ni na voljo druge alternative, lahko penicilin apliciramo pod zdravniškim nadzorom in bolnika opazujemo eno uro. V ostalih primerih je priporočljivo napotiti bolnika k alergologu.

Bolniki, ki dosežejo 2 ali več točk na vprašalniku PEN-FAST, do zaključka alergološkega testiranja ne smejo prejemati penicilina.

Prav tako je pomemben podatek, da lahko alergija na penicilin – predvsem takojšnja preobčutljivost – z leti izzveni. Tako je smiselno bolnike, pri katerih je bila potrjena alergija pred več kot 10 leti, ponovno testirati (9).

Predlog odznačevanja alergije na penicilin za nealergologe v ambulantni in hospitalni obravnavi je predstavljen v tabeli 4.

Tabela 4. Predlog odznačevanja alergije na penicilin za nealergologe v ambulantni in hospitalni obravnavi.

Obravnava nealergologov	
V ambulantni obravnavi	● Katere oznake alergije na penicilin lahko ovrzemo že samo z anamnezo? ● Družinska anamneza preobčutljivosti za antibiotike ● Bolnik, ki je »alergičen na vse« – preventivno testiranje ni indicirano ● Preobčutljivost za druga, kemično nesorodna zdravila ● Pričakovani stranski učinki zdravil (slabost, bruhanje, utrujenost, glavobol, hepatopatija idr.) ● Poslabšanje okužbe ob zdravljenju z antibiotiki ● Pojav glivičnega obolenja ob zdravljenju z antibiotiki ● Izpuščaj ob prebolevanju virusne okužbe ● Predpis penicilinskega antibiotika, če je indicirano in če je PEN-FAST 0; prvi odmerek vzame čakalnici in počaka eno uro ● Ponovna napotitev na alergološko testiranje, če je od dokazane reakcije minilo več kot 10 let
V hospitalni obravnavi	● Predpis penicilinskega antibiotika, če je indicirano in če je PEN-FAST 0; poskrbimo za nadzor v prvi uri po prvem odmerku ● Zabeleženo v dokumentaciji, če je bolnik prejel antibiotik brez težav

ZAKLJUČEK

Alergija na penicilin v populaciji je precenjena; 10 % populacije ima oznako alergije na penicilin, dejansko pa je alergičnih 1 % ljudi. Nepotrebno izogibanje penicilinov je povezano s slabšim izidom zdravljenja, več stranskih učinkov alternativnih zdravil, širjenjem rezistence bakterij, daljšimi hospitalizacijami, višjimi stroški zdravljenja. Postopek odznačenja nepotrebnih oznak alergije na penicilin je bil prepoznan kot pomemben postopek za zmanjšanje stroškov in izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe. Zaradi majhnega števila alergologov tako v Sloveniji kot v svetu je tako rekoč nemogoče pričakovati, da bodo vsi ti bolniki lahko obravnavni pri alergologu. Z uporabo točkovnika PEN-FAST lahko tudi nealergologi identificirajo posameznike z zelo nizko verjetnostjo dejanske preobčutljivosti in jim v primeru indikacije lahko predpišejo penicilinski antibiotik brez alergološkega testiranja. Večina bolnikov s potrjeno alergijo na penicilin lahko varno prejema cefalosporine in obratno. Alergija za penicilin, predvsem takojšnja preobčutljivost, z leti izzveni, zato je smiselno bolnike, pri katerih je bila potrjena alergija pred več kot 10 leti, ponovno testirati.

LITERATURA

1. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med* 2019;381:2338–51.
2. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy*. 2018 Dec 10;8(1):16.
3. Košnik M, Zidarn M, Glavnik V, Vesel TA. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2015.
4. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:72–81.
5. Pinto T, Li J, Boyle T, Zaragoza R, Fernando SL. Follow-up of penicillin allergy labels 1 year after successful penicillin delabeling. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2023;130:80–3.
6. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYLL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med* 2020;180:745.
7. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 2020;75:273–88.
8. Phillips EJ, Demoly P, Torres MJ. Addressing beta-lactam allergy: A time for action. *Allergy* 2022;77:1091–3.
9. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA* 2017;318:82.

NOVOSTI PRI RAZVRŠČANJU IN ZDRAVLJENJU VASKULITISOV, POVEZANIH Z ANCA

WHAT IS NEW IN THE CLASSIFICATION AND TREATMENT OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

ALOJZIJA HOČEVAR

IZVLEČEK

Vaskulitisi, povezani z ANCA, so skupina redkih sistemskih avtoimunskih bolezni, ki obsegajo granulomatozo s poliangiitisom, mikroskopski poliangiitis ter eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom. Uvrščamo jih med vaskulitise s prevladujočo prizadetostjo drobnega žilja in njihova prevalenca globalno narašča. Vaskulitise, povezane z ANCA, označujejo pestra klinična povezanost s pomembno obolevnostjo in znatno povečano umrljivostjo. Diagnoza in zdravljenje vaskulitsov, povezanih z ANCA, sta zahtevna in narekujejo celosten multidisciplinarni pristop. V prispevku predstavljamo nova merila za razvrščanje vaskulitsov, povezanih z ANCA, ACR/EULAR 2022 in leta 2022 posodobljena priporočila za njihovo zdravljenje.

Ključne besede: vaskulitisi, povezani z ANCA; razvrstitvena merila; priporočila za zdravljenje.

ABSTRACT

ANCA associated vasculitides are rare, though increasingly recognized, systemic autoimmune diseases, encompassing granulomatosis with polyangiitis microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. As small vessel vasculitides they are characterized by heterogeneous clinical presentation and associated with significant morbidity and increased mortality. Their diagnosis and management are often challenging and require an integrated, multidisciplinary approach. In the paper we highlight the new ACR / EULAR 2022 classification criteria and in year 2022 updated treatment recommendation for ANCA vasculitides.

Keywords: ANCA associated vasculitis; classification criteria; treatment recommendations.

UVOD

Vaskulitisi, povezani s protitelesi proti sestavinam citoplazme nevtrofilnih granulocitov (tj. ANCA), so redke bolezni z zapleteno in zaenkrat še ne povsem pojasnjeno etiopatogenezo. Globalno njihova pojavnost narašča, kar je mogoče pripisati boljšemu kliničnemu prepoznavanju, napredku na področju slikovne in molekularne diagnostike in ne nazadnje boljšemu razvrščanju sistemskih vaskulitsov.

Chapelhillska konferenca za soglasje je prvič leta 1994 in v posodobitvi leta 2012 predlagala razdelitev sistemskih vaskulitisov po velikosti prizadetega žilja in opredelila njihove značilnosti ter poimenovanje, vključno z vaskulitisi, povezanimi z ANCA. V okviru vaskulitisov, povezanih z ANCA, razlikujemo med tremi genetsko različnimi, a klinično prekrivajočimi se boleznimi: granulomatozo s poliangiitisom, mikroskopskim poliangiitisom in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (npr. spremembe na koži, sklepih in perifernih živcih ne omogočajo razlikovanja med posameznimi boleznimi). Tabela 1 prikazuje podobnosti in razlike v klinični sliki teh treh bolezni.

Za granulomatozo s poliangiitisom (GPA) je značilen klinični trias prizadetosti zgornjih dihalnih poti (sinuzitis, otitis, ulceracije, nosni polipi, subglotična ali bronhialna stenoza), pljuč (noduli lahko z razpadi v pljučih hemoptize, dispneja, infiltracije) in ledvic. Histološko so za GPA značilni nekrotizirajoči vaskulitis žil majhnega in srednjega premera, granulomatozno vnetje dihalnih poti in nekrotizirajoči imunske borni glomerulonefritis. GPA je tipično povezana s protitelesi proti proteinazi 3 (anti-PR3, imunofluorescenčni vzorec cANCA).

V ospredju mikroskopskega poliangiitisa (MPA) so splošni simptomi, ki jim sledi ledvična prizadetost, neredno s sliko hitro napredujočega glomerulonefritisa. Prizadetost pljuč se lahko kaže z difuzno alveolarno krvavitvijo, tipična za MPA pa je tudi intersticijska pljučna fibroza (s CT vzorcem običajne intersticijske pljučnice). Histološko pri MPA najdemo nekrotizirajoči vaskulitis drobnih žil brez granulomskega vnetja in nekrotizirajoči imunske borni glomerulonefritis. MPA je značilno povezan s protitelesi proti mieloperoksidazi (anti-MPO, imunofluorescenčni vzorec p-ANCA).

Za eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA) so značilni izrazita periferna eozinofilija, nekrotizirajoči vaskulitis malih do srednje velikih žil in astma (ta je skoraj univerzalna in praviloma težko vodljiva). Na zgornjih dihalnih poteh so pogosto prisotni sinuzitis in nosni polipi. Vaskulitična prizadetost perifernega živčevja je pogosta, prizadetost srca pa prognostično neugodna. Glomerulonefritis in alveolarna krvavitev sta redka. Histološko je za EGPA značilen nekrotizirajoči vaskulitis z eozinofilnimi infiltrati in nekrotizirajočimi granulomi. Le dobra tretjina bolnikov je ANCA pozitivnih. Zaradi kliničnih in laboratorijskih posebnosti, ki se prekrivajo s hipereozinofilnimi sindromi, EGPA v kliničnih raziskavah obravnavamo samostojno.

Osnovni proces pri vseh treh boleznih je predominantno nekrotizirajoči drobnožilni, imunske borni vaskulitis. Patogenetske poti vseh treh bolezni se deloma prekrivajo. Pri GPA in MPA sta v patogenezi poleg disregulacije pridobljene celične in humoralne imunosti, ključna še od citokinov in ANCA posredovani aktivacija nevtrofilnih granulocitov ter aktivacija kaskade komplementa; pri EGPA, kot kaže že samo ime bolezni, igrajo osrednjo vlogo kot efektorske celice eozinofilni granulociti.

Vse tri bolezni so praviloma sistemske, in da bi preprečili večje trajne okvare in poškodbe organov ter prezgodnjo smrt bolnika, mora biti njihova prepoznavna oziroma diagnostika hitra, imunomodulatorno zdravljenje pa pravočasno in intenzivno. Kljub napredku na področju diagnostike (zlasti odkritje pomena ANCA tako v patogenezi kot diagnostiki) in zdravljenja v zadnjih dveh desetletjih je umrljivost bolnikov še vedno 2- do 3-krat višja kot v splošni populaciji.

Tabela 1. Razlike v pogostnosti glede prizadetosti organov / organskih sistemov med različnimi vaskulitisi, povezanimi z ANCA.

Organ / organski sistem	GPA	MPA	EGPA
Splošni simptomi	78 %	86 %	72 %
Artralgije	54 %	32 %	30 %
Mialgije	22 %	24 %	39 %
Prizadetost kože	35 %	30 %	40 %
Prizadetost sluznic, oči	38 %	13 %	5 %
Prizadetost ORL področja	82 %	26 %	70 %
Prizadetost spodnjih dihal	63 %	63 %	95 %
Hempotize ali DAH	21 %	19 %	5 %
Srčno-žilna prizadetost	10 %	15 %	45 %
Prizadetost prebavil	19 %	22 %	23 %
Ledvična prizadetost	59 %	82 %	22 %
Nevrološki prizadetost	31 %	37 %	67 %
ANCA	95 %	90 %	40 %
pANCA / anti-MPO	15 %	70 %	35 %
cANCA / anti-PR3	80 %	20 %	5 %

Diagnoza vaskulitisa, povezanega z ANCA, temelji na kombinaciji klinične slike, izsledkov imunoseroloških, slikovnih in histopatoloških preiskav. Epidemiološke raziskave poročajo o mediana 6-mesečnem trajanju simptomov (zakasnitvi) do postavitve diagnoze. Zakasnitev do diagnoze je odvisna od klinične prezentacije in je pričakovano daljša v primeru netipične klinične slike ali indolentnega poteka bolezni. Čeprav so razvrstitvena merila za posamezne bolezni zaradi visoke diagnostične specifičnosti (na račun nižje diagnostične občutljivosti) v osnovi namenjena vključevanju homogene skupine bolnikov v klinične raziskave, se pri vsakodnevnem delu v odsotnosti diagnostičnih meril neredko opiramo nanje tudi v diagnostičnem postopku.

RAZVRSTITVENA MERILA

Razvrščanje sistemskih vaskulitisov je zapleten proces, ki temelji na kombinaciji kliničnih značilnosti bolezni in patoloških izvidov. Prvi korak k sistematičnemu razvrščanju vaskulitisov je napravilo ameriško revmatološko združenje (ACR) leta 1990 z objavo t. i. razvrstitvenih meril ACR 1990 (za 7 skupin vaskulitisov, vključno z GPA in EGPA). V času njihovega oblikovanja osrednja vloga ANCA pri vaskulitidih, povezanih z ANCA, še ni bila široko prepoznana. Merila tudi niso prepoznala MPA kot samostojno bolezen in so bolnike razvrščala skupaj z zelo redkim vaskulitisom srednje velikih arterij (tj. nodoznim poliarteritisom). Poleg tega razvrstitvena merila ACR 1990 niso preverila uspešnosti razlikovanja vaskulitisa od njegovih posnemovalcev. Leta 2007 je Evropska agencija za zdravila (EMA) predlagala nov algoritem za razvrščanje vaskulitisov, povezanih z ANCA, in nodoznega poliarteritisa, ki je omogočal tudi razlikovanja MPA od klasičnega nodoznega poliarteritisa. Algoritem EMA je oblikovan štiristopenjsko, hierarhično: EGPA, GPA, MPA, nodozni poliarteritis, sledijo drugi do takrat še nerazvrščeni primeri vaskulitisa. Posledično je bil deležen kritik, saj je postavljal MPA pod GPA z možnostjo pretiranega razvrščanja bolnikov v GPA in ponovno neprepoznavanja MPA.

Razvrščanje v GPA in MPA v EMA algoritmu ni odvisno od specifičnega podtipa ANCA, temveč le od prisotnosti ali odsotnosti ANCA. Prednost algoritma predstavlja uvedba oziroma opredelitev izraza nadomestnih označevalcev vaskulitisa (tj. kliničnih, slikovnih ali laboratorijskih najdb, ki kadar histološka potrditev vaskulitisa ni možna ali dostopna, sugerirajo diagnozo vaskulitisa: npr. sedlasta deformacija nosu, subglotična ali bronhialna stenoza, patološki urinski izvid).

Z napredkom na področju poznavanja patogeneze in diagnostičnimi izboljšavami v zadnjih dveh desetletjih so se pokazale šibkosti predhodnih meril razvrščanja (zlasti v zniževanju njihove občutljivosti; neupoštevanje testiranja ANCA in izvidov sodobnih slikovnih preiskav), zato je bila izražena pobuda za oblikovanje novih razvrstitvenih meril. Raziskava DCVAS, ki je potekala pod okriljem ACR in Evropske zveze revmatoloških združenj (EULAR) v obdobju 2011–2017 in v kateri je sodelovalo 136 centrov iz 32 držav (vklučenih je bilo skoraj 7000 bolnikov), je bila podlaga za oblikovanje novih ACR/EULAR razvrstitvenih meril za vaskulitise, povezane z ANCA. Nova razvrstitvena merila so bila razvita s poglobljenim pet-stopenjskim metodološkim pristopom, ki je poleg prospektivno zbrane študijske kohorte bolnikov za razliko od predhodnih meril obsegal še preverjanje v validacijski skupini bolnikov in ekspertno mnenje glede ustreznosti diagnoze. Za nova merila je značilna tudi obtežitev (točkovanje) različnih patoloških ugotovitev oz. značilnosti za posamezno bolezen.

V tabelah 2, 3 in 4 so predstavljena razvrstitvena merila ACR/EULAR 2022 za vaskulitise, povezane z ANCA. Skupno vsem trem je, da jih lahko apliciramo šele po postavitvi diagnoze vaskulitisa drobnih ali srednje velikih žil in izključitvi drugih bolezni, ki posnemajo vaskulitis. Razvrstitvena merila za GPA imajo 84-% diagnostično občutljivost in 95-% specifičnost, merila za MPA 82-% občutljivost in 93-% specifičnost, merila za EGPA pa 75-% občutljivost ter 99-% specifičnost.

Tabela 2. Razvrstitvena merila ACR/EULAR 2022 za granulomatozo s poliangiitisom.

Razvrstitvena merila za granulomatozo s poliangiitisom (GPA)		
Klinična merila		TOČKE
	Prizadetost nosu (kongestija, krvavkast izcedek, razjede, kruste ali predrtje nosnega pretina)	+3
	Prizadetost hrustancev (vnetje hrustancev ušes, nosu, hripavost, stridor, endobronhialno vnetje ali sedlast nos)	+2
	Prevodna ali zaznavna naglušnost	+1
Laboratorijska, slikovna in histološka merila		
	Prisotnost cANCA ali anti-PR3 avtoprotiteles	+5
	Pri slikanju pljuč vidni noduli / »tumorske« mase ali kavitacije	+2
	Histološki granulomi, granulomsko vnetje ali celice velikanke	+2
	Slikovno vidno vnetje / izliv / konsolidacija obnosnih votlin ali mastoiditis	+1
	Imunsko borni glomerulonefritis pri ledvični biopsiji	+1
	Prisotnost pANCA ali anti-MPO avtoprotiteles	-1
	Periferna eozinofilija $\geq 1 \times 10^9$ /liter	-4
Če je seštevek točk ≥ 5, so izpolnjena razvrstitvena merila za GPA.		

Tabela 3. Razvrstitvena merila ACR/EULAR 2022 za mikroskopski poliangiitis.

Razvrstitvena merila za mikroskopski poliangiitis (MPA)		
Klinično merilo		TOČKE
	Prizadetost nosu (kongestija, krvavkast izcedek, razjede, kruste ali predrtje nosnega pretina)	-3
Laboratorijska, slikovna in histološka merila		
	Prisotnost pANCA ali anti-MPO avtoprotiteles	+6
	Slikovno vidna fibroza oz. intersticijska bolezen pljuč	+3
	Imunsko borni glomerulonefritis pri ledvični biopsiji	+3
	Prisotnost cANCA ali anti-PR3 avtoprotiteles	-1
	Periferna eozinofilija $\geq 1 \times 10^9$ /liter	-4
Če je seštevek točk ≥ 5 , so izpolnjena razvrstitvena merila za MPA.		

Tabela 4. Razvrstitvena merila ACR/EULAR 2022 za eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom.

Razvrstitvena merila za eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA)		
Klinična merila		TOČKE
	Obstruktivna bolezen pljuč	+3
	Nosna polipoza	+3
	Multipli mononevritis	+1
Laboratorijska in histološka merila		
	Periferna eozinofilija $\geq 1 \times 10^9$ /liter	+5
	Histološko zunajžilna predominantno eozinofilna infiltracija	+2
	Prisotnost cANCA ali anti-PR3 avtoprotiteles	-3
	Hematurija	-1
Če je seštevek točk ≥ 6 , so izpolnjena razvrstitvena merila za EGPA.		

Čeprav razvrstitvena merila ACR/EULAR 2022 predstavljajo pomemben korak k boljšemu razvrščanju bolnikov z drobnóžilnim vaskulitisom, niso brez pomanjkljivosti. Prve primerjalne raziskave so že nakazale njihove šibkosti in tudi možnosti za izboljšanje. Raziskovalne skupine opozarjajo na podcenjenost najdbe granulomskega vnetja pri razvrščanju GPA, precenjenost obtežitve podtipa ANCA tako pri GPA kot MPA, možnost vrednotenja lažne pozitivnosti imunofluorescence ANCA in nezmožnost razvrstitve ANCA negativnih bolnikov z vaskulitisom, povezanim z ANCA (npr. ANCA negativni bolnik z imunsko bornim glomerulonefritisom kot edino klinično manifestacijo). Pretirana negativna obteženost pozitivnosti za PR3-ANCA (ali C-ANCA) (-3 točke) je slabost razvrstitvenih meril EGPA. Da bi se izognili lažnemu razvrščanju v MPA, avtorji opozarjajo tudi na nujnost etiološke opredelitve pljučne fibroze, zlasti kadar razen pozitivnosti anti-MPO ali pANCA ni drugih kliničnih indicev, ki bi kazali na MPA.

Ker so za vse tri bolezni razvrstitvena merila enakovredna, obstaja za razliko od hierarhičnega pristopa algoritma EMA možnost sočasne izpolnitve dveh razvrstitvenih meril, kar utegne imeti pomembne posledice na terapevtske odločitve.

POSODOBLJENA TERAPEVTSKA PRIPOROČILA

Področje zdravljenja vaskulitisov, povezanih z ANCA, se je v zadnjih dveh desetletjih hitro razvijalo. V tem obdobju so bile zaključene številne prelomne raziskave, ki so izboljšale izide zdravljenja. Njim sledijo tudi EULAR-jeva priporočila za zdravljenje bolnikov z vaskulitisom, povezanim z ANCA, prvič objavljena leta 2009 in nedavno drugič posodobljena.

Aktualna priporočila (EULAR 2022 update) opredelijo različna stanja aktivnosti bolezni (tabela 5), opredelijo organ ali življenje ogrožujočo prezentacijo bolezni (npr. glomerulonefritis, alveolarna krvavitev, multipli mononevritis, prizadetost centralnega živčnega sistema, možganskih ovojnic, srca, mezenterija, retroorbitalna bolezen itd.), in poleg štirih krovnih priporočil obravnave (ki se nanašajo na optimalni individualni pristop k celostnemu zdravljenju bolnika z njegovim soglasjem, aktivnim sodelovanjem in edukacijo) v skupno 17 točkah zajamejo pristop k indukcijskemu in vzdrževalnemu zdravljenju vseh treh oblik bolezni, pri čemer so terapevtska priporočila za GPA in MPA skupna. Zdravljenje lahko razdelimo na dve obdobji – indukcijsko (z intenzivno imunomodulatorno terapijo) s ciljem umiriti bolezen in vzdrževalno zdravljenje, ko doseženo remisijo (dolgoročno) vzdržujemo. Tabeli 6 in 7 povzemata ključna sporočila priporočil.

Tabela 5. Opredelitve stanja aktivnosti vaskulitisa, povezanega z ANCA.

Stanje aktivnosti	Definicija
Aktivna bolezen	Prisotnost tipičnih znakov, simptomov ali drugih značilnosti aktivnega vaskulitisa
Remisija	Odsotnost tipičnih znakov, simptomov ali drugih značilnosti aktivnega vaskulitisa z imunosupresivnim zdravljenjem ali brez njega
Dolgotrajna remisija	Odsotnost tipičnih znakov, simptomov ali drugih značilnosti aktivnega vaskulitisa v določenem časovnem obdobju z imunosupresivnim zdravljenjem ali brez njega
Odgovor	≥ 50-odstotno zmanjšanje stopnje aktivnosti bolezni in odsotnost novih manifestacij bolezni
Relaps	Ponovni pojav aktivne bolezni po obdobju remisije
Neodzivna bolezen	Nespremenjeni ali povečani znaki, simptomi ali druge značilnosti aktivne bolezni kljub standardnemu indukcijskemu zdravljenju. Izključiti je potrebno trajno okvaro, okužbe, neželene učinke zdravil in sočasne pridružene bolezni kot vzrok za poslabšanje manifestacij bolezni

Priporočila se na koncu dotaknejo tudi možnih zapletov imunomodulatornega zdravljenja, posebno odkrivanja iatrogene (sekundarne) hipogamaglobulinemije kot posledice zdravljenja z rituksimabom, in predlagajo redno spremljanje ravni imunoglobulinov. Pomembni sta tudi preventiva okužbe s *Pnevmocisto Jirovecii* s trimotoprim sulfametoksazolom in ustrezna precepljenost bolnikov (skladno s tekočimi priporočili), pri čemer je treba cepljenja časovno uskladiti z aplikacijo imunomodulatornega zdravila.

Tabela 6. Povzetek priporočil za zdravljenje GPA in MPA.

Povzetek priporočil za zdravljenje GPA in MPA
Za indukcijo remisije pri bolnikih z novo odkrito ali relapsirajočo GPA ali MPA, z organ ali življenje ogrožajočo boleznijo, se priporoča zdravljenje s kombinacijo glukokortikoidov in rituksimaba ali ciklofosfamida. Rituksimab ima prednost pri relapsirajoči bolezni.
Za indukcijo remisije bolezni, ki ne ogroža organa ali življenja bolnika, je priporočljivo zdravljenje s kombinacijo glukokortikoidov in rituksimaba. Metotreksat ali mikofenolat mofetil sta možni alternativni rituksimabu.
Indukcijski odmerek sistemskega glukokortikoida je odvisen od telesne teže bolnika. Svetujemo dnevni odmerek, ekvivalenten 50 do 75 mg prednizolona. Priporoča se postopno zniževanje odmerka po shemi raziskave PEXIVAS.
Zaviralec receptorja za C5a, avacopan, lahko uporabi v kombinaciji z rituksimabom ali ciklofosfamidom kot del strategije za zmanjšanje izpostavljenosti glukokortikoidom.
Zdravljenje s plazmaferezami prihaja v poštev pri bolnikih s serumskim kreatininom > 300 µmol/l zaradi aktivnega glomerulonefritisa. Rutinsko zdravljenje alveolarne krvavitve s plazmaferezo ni priporočljivo.
Za vzdrževanje remisije GPA in MPA po indukciji (z rituksimabom ali s ciklofosfamidom) se priporoča zdravljenje z rituksimabom. Azatioprin ali metotreksat sta možni alternativni rituksimabu.
Po indukciji remisije se priporoča 24 do 48 mesečno vzdrževalno zdravljenje. Daljše vzdrževalno zdravljenje prihaja v poštev zlasti pri bolnikih z zagonom bolezni in bolnikih s povečanim tveganjem za ponovitev bolezni. Vedno je treba upoštevati tudi želje bolnikov in tveganja nadaljnje imunosupresije.
Odločitve o spremembi terapije morajo temeljiti na klinični oceni in ne zgolj na testiranju ANCA in/ali oceni periferne delecije B celic.

Tabela 7. Povzetek priporočil za zdravljenje EGPA.

Povzetek priporočil za zdravljenje EGPA
Za indukcijo remisije pri novoodkriti ali relapsirajoči EGPA z organ ali življenje ogrožujočo sliko se priporoča zdravljenje s kombinacijo visokih odmerkov glukokortikoidov in ciklofosfamidom. Kombinacija velikih odmerkov glukokortikoidov in rituksimaba je možna alternativa.
Za indukcijo remisije pri novoodkriti EGPA brez organ ali življenje ogrožujočih manifestacij se priporoča zdravljenje z glukokortikoidi.
Za indukcijo remisije pri relapsirajoči ali refraktarni EGPA brez organ ali življenje ogrožujočih manifestacij se priporoča zaviralec IL-5 (npr. mepolizumab).
Za vzdrževanje remisije EGPA z organ ali življenje ogrožajočo boleznijo se priporoča vzdrževalno zdravljenje z metotreksatom, azatioprinom, mepolizumabom ali rituksimabom.
Za vzdrževanje remisije relapsirajoče oblike EGPA z v času ponovitve bolezni organ ali življenje neogrožujočimi manifestacijami se priporoča zdravljenje z mepolizumabom.

Zdravljenje GPA in MPA

Za indukcijo remisije GPA ali MPA z organ ali življenje ogrožajočo boleznijo se priporoča zdravljenje s kombinacijo glukokortikoidov in bodisi rituksimaba bodisi ciklofosfamida. Rituksimab (po t. i. limfomski shemi ali shemi za revmatoidni artritis) se je izkazal za neinferiornega v primerjavi s ciklofosfamidom pri novoodkriti bolezni in superioren v doseganju remisije pri relapsirajoči bolezni. Rituksimab v primerjavi s ciklofosfamidom preferirajo tudi podatki o dolgoročni varnosti (povezava ciklofosfamida z rakom mehurja, poškodbami kostnega mozga, mielodisplastičnim sindromom). Kadar niti rituksimab niti ciklofosfamid ne prihaja v poštev, kot indukcijsko zdravilo lahko predpišemo mikofenolat mofetil, ki se je pri novoodkriti bolezni izkazal za neinferiornega v primerjavi s ciklofosfamidom.

Kadar bolezen ne ogroža organa ali življenja bolnika kot indukcijsko terapijo danes svetujemo sistemski glukokortikoid v kombinaciji z rituksimabom. Učinkovitost in varnost je bila enaka kot pri bolnikih z resnejšo obliko bolezni. Indukcija z rituksimabom je bila poleg tega

povezana z višjo stopnjo trajne remisije in manjšo izpostavljenostjo glukokortikoidom kakor indukcija z metotreksatom ali mikofenolat mofetilom. Ciklofosamid prihaja kot indukcija pri organ/živiljenje neogrožajoči bolezni v poštev, le kadar ni druge alternativne možnosti (rituksimab, metotreksat, mikofenolat mofetil).

V novih priporočilih se je spremenilo (pomembno zmanjšalo) odmerjanje glukokortikoidov. Na podlagi raziskave PEXIVAS (vključeni so bili bolniki z aktivno, organ/živiljenje ogrožajočo GPA in MPA), ki je pokazala, da so nižji odmerki glukokortikoidov (celokupno za okrog 40 % nižji odmerek po 6 mesecih terapije kot pri klasični shemi glukokortikoidov) po učinkovitosti enakovredni višjim odmerkom, a povezani s signifikantno manjšo pojavnostjo težkih okužb in drugih neželenih učinkov, danes priporočajo nižje začetne odmerke glukokortikoidov in zniževanje po shemi, uporabljeni v omenjeni raziskavi. Vemo namreč, da je tveganje za resno okužbo ob diagnozi vaskulitisa, povezanega z ANCA, kar do 77-krat višje kot pri kontrolni skupini in da tretjina bolnikov razvije resno okužbo. Poleg tega so sistemski glukokortikoidi povezani s številnimi neželenimi učinki in pomembno prispevajo k negativnemu bremenu bolezni. Izhodiščni odmerek določimo glede na telesno maso in je enakovreden 50 do 75 mg prednizolona na dan (tabela 8). V opazovalnih študijah niso našli koristi zdravljenja s pulzi metilprednizolona, zato to predlagajo le v primerih hudih organ/živiljenje ogrožajočih manifestacij (kot je akutna ledvična okvara z ocenjeno glomerulno filtracijo (oGFR) pod 50 ml/min/1,73/m² ali difuzna alveolarna krvavitev).

Tabela 8. Odmerjanje sistemskih glukokortikoidov (dnevni odmerek prednizolona v miligramih) pri GPA in MPA.

Teden / telesna masa	< 50 kg	50 do 75 kg	> 75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7_8	12,5	15	20
9–10	10	12,5	15
11–12	7,5	10	12,5
13–14	6	7,5	10
15–18	5	5	7,5
19–52	5	5	5
> 52	Individualno zniževanje		

Raziskava PEXIVAS je pomembno spremenila tudi pogled na zdravljenje s plazmaferezo. Zdravljenje s plazmaferezo zmanjša tveganje za končno ledvično odpoved pri 12 mesecih, ne vpliva pa na preživetje bolnikov, niti ne na dolgoročne izhode bolezni. Nasprotno poveča tveganje za resne okužbe. Na podlagi rezultatov študije PEXIVAS in metaanalizo več raziskav je danes plazmafereza predlagana kot dodatna terapija za ozko skupino bolnikov z GPA in MPA, in sicer tiste z akutno ledvično odpovedjo s serumskim kreatininom > 300 µmol/l po skrbnem pretehtanju tveganj v dogovoru z bolnikom. Difuzna alveolarna krvavitev ni več indikacija za zdravljenje s plazmaferezami.

Dodatno zmanjšanje odmerka glukokortikoidov in s tem njihovih neželenih učinkov je mogoče doseči z zdravilom avacopan. Gre za peroralni zaviralec receptorja za komponento

komplementa C5a, ki je registrirano kot dodatna terapija k standardnemu režimu zdravljenja. Pri bolnikih z glomerulonefritisom, ki so bili zdravljeni z zdravilom avacopan, so v raziskavi ugotavljali učinkovitejše vzdrževanje remisije bolezni, boljše okrevanje ledvičnega delovanja, hitrejšo umiritev simptomov prizadetosti zgornjih dihal ter nižji indeks toksičnosti glukokortikoidov v primerjavi s skupino, ki avacopana ni prejela. Avacopan hitro in učinkovito umirja tudi kapilaritis v pljučih. Zdravljenje z avacopanom je zaenkrat omejeno na 1 leto, saj podatkov o daljšem trajanju zdravljenja še ni na voljo. Prav tako še ni podatkov o njegovem učinku pri bolnikih z ledvično odpovedjo (oGFR < 15 ml/min) in bolnikih z refraktarno boleznijo.

Posodobljena priporočila kot vzdrževalno zdravljenje GPA in MPA svetujejo rituksimab. Rituksimab se je namreč v dveh raziskavah (MAINRITSAN in RITAZAREM) izkazal za učinkovitejšega pri vzdrževanju remisije kot azatioprin, a s primerljivim varnostnim profilom. Priporočila predlagajo vzdrževalni odmerek rituksimaba 500 mg vsakih šest mesecev. Višji odmerek rituksimaba (1 g) ali krajši interval odmerjanja (vsake 4 mesece) ali oboje prihaja v poštev za bolnike, pri katerih standardno odmerjanje ne vzdržuje remisije. Vzdrževalno zdravljenje naj bi trajalo od 24 do 48 mesecev. Daljše vzdrževalno zdravljenje je povezano z večjo verjetnostjo vzdrževanja umirjene bolezni.

Raziskava TAPIR je pokazala, da je v primeru vzdrževalnega zdravljenja z rituksimabom možna tudi dolgoročna ukinitvev sistemskega glukokortikoida.

Če zdravljenje z rituksimabom ni možno, lahko za vzdrževanje remisije predpišemo azatioprin ali po učinku temu primerljivi metotreksat. Ob zadržkih za omenjeni zdravili lahko predpišemo tudi mikofenolat mofetil ali leflunomid. Trimetoprim sulfametoksazol ne zmanjša tveganja za ponovitev bolezni, kot so domnevali v preteklosti.

Sicer so s tveganjem relapsirajočega poteka povezani: klinični tip bolezni (diagnoza GPA predstavlja večje tveganje kot diagnoza MPA), ANCA serotip (anti-PR3 ANCA nosijo večje tveganje kot anti-MPO ANCA), status ANCA ob doseženi remisiji bolezni (pozitiven proti negativnemu) ali serokonverzija iz negativne v pozitivno ANCA. Intenzivnost indukcijske terapije (npr. manjši kumulativni odmerki ciklofosfamida ali indukcijsko zdravljenje z metotreksatom, mikofenolat mofetilom) je prav tako povezana s povečanim tveganjem za ponovitev bolezni. Pri zdravljenju z rituksimabom je bila repopulacija limfocitov B v periferni krvi znotraj 12 mesecev po začetku zdravljenja prav tako napovednik relapsirajočega poteka. Nedavno so še ugotovili, da obstaja povezava med koncentracijo CD4+ limfocitov T v urinu, serumskim kalprotektinom in ledvičnimi relapsi. Z relapsirajočim potekom sta povezana razsežnejša bolezen in prizadetost zgornjih dihal.

V tabeli 9 so navedene indikacije in sheme odmerjanja posameznih imunomodulatornih zdravil.

Tabela 9. Indikacije in sheme odmerjanja imunomodulatornih zdravil pri GPA in MPA.

Učinkovina	Faza in aktivnost bolezni	Odmerek
Ciklofosfamid	• GPA in MPA; indukcija pri organ/življenje ogrožajoči obliki	15 mg/kg iv. T 0, 2, 4; nato na 3 tedne, skupno največ 10-x
Rituksimab	• GPA in MPA; indukcija • Vzdrževalna terapija	• 2-x 1000 mg (D1; D15) ali 4-x 375 mg/m ² (T 0, 1, 2, 3) • 500 mg / 6 mesecev
Metotreksat	• GPA in MPA; indukcija pri organ/življenje neogrožajoči obliki • Vzdrževalna terapija	15 do 25 mg / 1-x tedensko
Mikofenolat mofetil	• GPA in MPA; indukcija pri organ/življenje neogrožajoči obliki • Vzdrževalna terapija	• 2 do 3 g/d (indukcija) • 2 g/d (vzdrževanje)
Azatioprin	GPA, MPA; vzdrževalna terapija	2 mg/kg; največ 200 mg/d
Leflunomid	GPA; vzdrževalna terapija	20 do (30) mg/d
IVIG	Refraktarna GPA, MPA	2 g/kg

Legenda: T – teden; D – dan; IVIG – intravenski imunoglobulini.

Zdravljenje EGPA

Izbira indukcijskega zdravljenja EGPA je odvisna od resnosti bolezni. To ocenjujemo s pet-točkovnikom (*angl.* Five factor score). Neugodni prognostični dejavniki so prizadetost srca, prebavil, centralnega živčevja, ledvična insuficienca (stabiliziran maksimalni kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$), dnevna proteinurija nad 1 gram, ki napovedujejo višjo umrljivost. V primeru njihove prisotnosti oziroma če gre za organ ali življenje ogrožajoč potek bolezni, zdravimo EGPA indukcijsko s kombinacijo visokih odmerkov glukokortikoidov in ciklofosfamida. Priporoča se 6-mesečno zdravljenje s ciklofosfamidom (odmerek 0,6 g/m², prvi mesec na 14 dni, nato še 6-krat 500 mg na 3 tedne). Alternativa ciklofosfamid, kadar je ta kontraindiciran, je danes rituksimab, ki se je v raziskavi REOVAS (zaenkrat objavljeni le kot povzetek) po učinkovitosti izkazal za primerljivega ciklofosfamidu.

Pri bolnikih brez neugodnih prognostičnih kazalnikov kot indukcijsko terapijo predpišemo sistemski glukokortikoid v monoterapiji. Velja poudariti, da za EGPA ne veljajo odmerki prednizolona iz raziskave PEXIVAS, pač pa je začetni odmerek 1 mg/kg telesne mase prednizolona (največ 80 mg) za 3 tedne, nato odmerek postopno znižujemo. Ker so ponovitve bolezni pogoste (v prvem letu relapsira okrog 35 % bolnikov) v praksi neredko že zgodaj h glukokortikoidom dodamo klasična imunomodulatorna zdravila, kot je azatioprin, čeprav jasnih dokazov o njihovem ugodnem glukokortikoid varčevalnem delovanju in učinku na preprečevanje relapsov zaenkrat ni.

Pri relapsirajočem, refraktarnem poteku EGPA brez manifestacij, ki bi neposredno ogrožale delovanje organov ali življenje, priporočila na podlagi raziskave MIRRA svetujejo zdravljenje z zaviralcem IL-5 mepolizumabom. V času priprave priporočil še ni bilo podatkov za drugi zaviralec IL-5, benralizumab, ki se je prav tako izkazal za učinkovitega pri relapsirajoči obliki bolezni. Pri bolnikih, pri katerih zaviralec IL-5 ni učinkovit ali ga ne prenašajo, prihaja v poštev indukcijsko zdravljenje z azatioprinom ali metotreksatom ali mikofenolat mofetilom ali rituksimabom. Zdravilo izberemo po individualni presoji.

Po umiritvi sledi vzdrževalno zdravljenje, pri katerem glede na pičlost z dokazi podprtih podatkov lahko izbiramo med mepolizumabom, klasičnimi sintezniimi zdravili in rituksimabom.

ZAKLJUČEK

Posodobljena razvrstitvena merila in terapevtska priporočila so namenjena poenoteni obravnavi bolnikov z vaskulitisi, povezanimi z ANCA. V klinični praksi pa se moramo zavedati tudi njihovih omejitev in pomanjkljivosti ter jih s ciljem koristiti bolniku uporabljati premišljeno in skrbno.

LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11.
2. Falde SD, Fussner LA, Tazelaar HD, O'Brien EK, Lamprecht P, König MF, et al. Proteinase 3-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol* 2024; 6:e314-e27.
3. Arnold S, Kitching AR, Witko-Sarsat V, Wiech T, Specks U, Klapa S, et al. Myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol* 2024; 6:e300-e313.
4. Fijolek J, Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis – Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Med (Lausanne)* 2023; 3:10:1145257.
5. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:222-7.
6. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:315-20.
7. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:321-6.
8. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:309-14.
9. Pyo JY, Lee LE, Park YB, Lee SW. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria. *Yonsei Med J* 2023; 64:11-7.
10. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310-7.
11. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1583-94.
12. Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, et al. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1-treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD Open* 2023; 9:e003082.
13. Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Tomasson G, et al. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): Part 2 - Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and diagnosis and general management of AAV. *RMD Open* 2023; 9:e003083.
14. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83:30-47.
15. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet*. 2024; 403:683-98.
16. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020; 382:622-31.
17. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19:378-93.

EKSPOSOM IN INTERNISTIČNE BOLEZNI: PRESEGANJE TRADICIONALNIH DEJAVNIKOV TVEGANJA

EXPOSOME IN INTERNAL MEDICINE: BEYOND TRADITIONAL RISK FACTORS

MIRAN BRVAR

IZVLEČEK

Eksposom je pojem, ki zajema vse vplive iz okolja, s katerimi se posameznik sreča v svojem življenju. Eksposom poudarja škodljive biokemične in presnovne spremembe, ki se pojavijo v človeškem telesu zaradi kombinacije različnih okoljskih izpostavljenosti v svojem življenju in jih povezuje z boleznimi. Eksposom tako vključuje tradicionalne dejavnike tveganja za razvoj kroničnih bolezni kot tudi nove dejavnike, na primer onesnažen zrak z delci PM in dušikovimi oksidi, rakotvorne pesticide v hrani, hormonske motilce v pitni vodi idr. Koncept eksposoma so razvili z namenom boljšega razumevanja, kako različne izpostavljenosti oblikujejo zdravstvena tveganja in povzročajo ali pospešujejo razvoj kroničnih bolezni. S pomočjo eksposoma lahko natančneje opredelimo vzročne povezave in razumemo, kako različne izpostavljenosti delujejo ter vplivajo na zdravje. Ta koncept presega enostavne modele vzročno-posledičnih razmerij, saj upošteva celotno življenjsko zgodovino izpostavljenosti. Zavzemanje za čisto in zdravo okolje postaja pomembna naloga zdravnikov, saj zgolj svetovanje o tradicionalnih dejavnikih tveganja ni več dovolj za učinkovito preprečevanje kroničnih bolezni. Naša odgovornost postaja tudi aktivno nasprotovanje onesnaževalcem, zlasti v domačem okolju, kjer najbolje poznamo razmere in kjer nas aktivni državljani prepoznajo kot pomembne zaveznike.

Ključne besede: eksposom, dejavniki tveganja, onesnaženo okolje.

ABSTRACT

The exposome is a concept that encompasses all environmental influences an individual encounter throughout their lifetime. It emphasizes the harmful biochemical and metabolic changes that occur in the body because of cumulative environmental exposures, linking these changes to the development of diseases. The exposome includes not only traditional risk factors for chronic diseases but also emerging threats such as air pollution from particulate matter (PM) and nitrogen oxides, carcinogenic pesticides in food, and endocrine disruptors in drinking water. The exposome concept was developed to deepen our understanding of how various environmental exposures collectively shape health risks and con-

tribute to or accelerate the development of chronic diseases. By studying the exposome, we can more precisely identify causal relationships and gain insight into how different exposures interact and impact health. This approach goes beyond simple cause-and-effect models, considering the entire lifetime of exposures. Promoting a clean and healthy environment has thus become a vital responsibility for physicians, as merely advising on traditional risk factors is no longer sufficient to prevent chronic diseases effectively. Our role now extends to actively opposing environmental pollutants, particularly in our local communities, where we are familiar with the conditions and where citizens look to us as trusted allies.

Keywords: exposome, risk factors, polluted environment.

UVOD

V 20. stoletju se je povprečna pričakovana življenjska doba na svetovni ravni skoraj podvojila, hkrati pa so se spremenili tudi vzroki smrti, zlasti v industrializiranih državah, kjer je prišlo do premika od nalezljivih h kroničnim boleznim. Te spremembe so posledica kombinacije več dejavnikov, vključno z demografskimi spremembami (staranje prebivalstva), sodobnim zdravljenjem (antibiotiki in cepljenje) in spremenjenimi dejavniki tveganja zaradi kompleksnejšega okolja. Industrializacija je namreč povzročila temeljito preobrazbo družbe, kar je vplivalo na okolje (npr. onesnaženje zraka zaradi prometa, kemično onesnaženje hrane in vode zaradi razvoja sintezne kemije) in življenjski slog (npr. sprememba prehranskih navad, zmanjšana telesna dejavnost). Kemična revolucija sredi 20. stoletja je privedla do ogromnega povečanja proizvodnje kemikalij ter do občutnega porasta števila različnih kemičnih snovi, vključno s tistimi, ki so škodljive za naše zdravje.

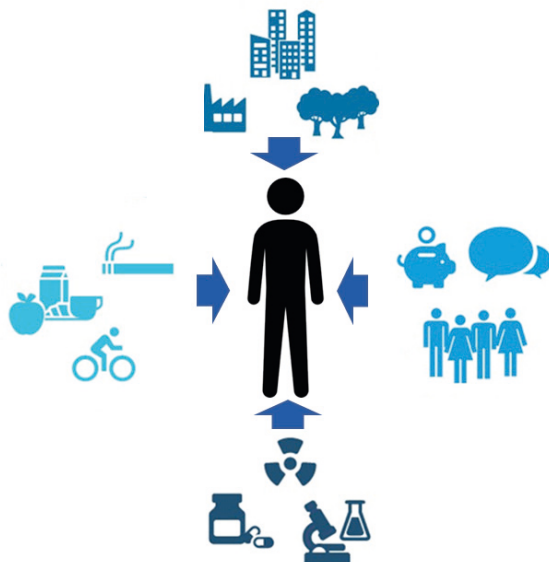
EKSPOSOM

Zamisel eksposoma so predstavili leta 2005, in sicer kot pojem, ki zajema vse vplive iz okolja, s katerimi se posameznik sreča v svojem življenju. Ekspozom predstavlja celotno izpostavljenost vsem okoljskim in drugih zunanjim dejavnikom, ki vplivajo na posameznika vse njegovo življenje od spočetja naprej. Pojem je bil uveden kot dopolnitev genoma, da bi pojasnili, kako okoljski dejavniki, vključno s kemikalijami, prehrano, fizičnim okoljem, življenjskim slogom in družbenimi dejavniki, vplivajo na zdravje posameznika. Ekspozom vključuje tako zunanje izpostavljenosti (npr. onesnažen zrak, prehrana, telesna dejavnost) kot tudi notranje biološke spremembe (npr. mikrobiom, presnovne spremembe). Ekspozom torej zajema vse izpostavljenosti v življenju, ki vplivajo na človekovo zdravje, od spočetja naprej, in vključuje tako stare oziroma tradicionalne kot nove dejavnike tveganja. Osnovna ideja eksposoma je, da ni dovolj, da upoštevamo le genetske predispozicije, temveč moramo analizirati celotni spekter zunanjih vplivov, ki se kopičijo skozi življenje in lahko povzročajo bolezni ali poslabšajo že prisotne kronične bolezni (1–3). V prispevku bo poudarek na opisu vpliva eksposoma na kronične bolezni.

Dejavniki tveganja

Zdravniki že dolgo poznamo **dejavnike tveganja**, ki so pomembni pri razvoju kroničnih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen tip 2, rak in kronične pljučne bolezni. Ti **stari** oziroma **tradicionalni dejavniki** tveganja so nezdrava prehrana (npr. prekomerno uživanje nasičenih maščob, sladkorja in soli), pomanjkanje telesne dejavnosti, kajenje, pretirano uživanje alkohola, debelost, kronični stres, povišan holesterol (LDL), arterijska

hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, družinska anamneza kroničnih bolezni, starost in spol. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj kroničnih bolezni, bolnikom že dolgo bolj ali manj uspešno svetujemo zdrav življenjski slog, uravnoteženo prehrano, telesno dejavnost in izogibanje škodljivim navadam (kajenje, alkohol).



Slika 1. Eksposom.

V zadnjih desetletjih smo z napredkom znanstvenih metod in boljšim razumevanjem vpliva okolja, vedenja in sociokulturnih sprememb na zdravje prepoznali številne **novе dejavnike tveganja** za razvoj kroničnih bolezni. Ti dejavniki zajemajo bolj subtilne in kompleksne vplive, ki presegajo tradicionalne dejavnike tveganja, ter so povezani s sodobnim načinom življenja in spremembami okolja. Med novimi dejavniki tveganja za kronične bolezni so pomembni predvsem okoljski in kemični dejavniki, kot so na primer:

- onesnažen zrak (trdni delci $PM_{2,5}$ in PM_{10} , dušikovi oksidi in ozon povzročajo bolezni dihal, srčno-žilne bolezni in rakava obolenja);
- hormonski motilci (ftalati, bisfenol A, dioksin, furani, pesticidi in druge kemikalije vplivajo na hormonski sistem in povzročijo reproduktivne motnje, debelost, sladkorno bolezen in rakava obolenja);
- nanodelci (nanodelci, ki jih uporabljajo v industriji in izdelkih za osebno nego, lahko prodrejo v celice in povzročijo vnetje ter dolgoročne škodljive učinke);
- težke kovine (izpostavljenost svincu, živemu srebru, arzeniu in drugim toksičnim elementom je povezana z nevrološkimi motnjami, kognitivnimi težavami in različnimi vrstami raka).

Ti novi dejavniki tveganja so pogosto manj očitni, kot to velja za tradicionalne dejavnike (npr. kajenje in uživanje alkohola), vendar njihova prisotnost in dolgoročni vpliv na zdravje posameznikov in celotne populacije postajata vse bolj pomembna za raziskave bolezni in preventivne strategije. Novi dejavniki tveganja so tesno povezani tudi s konceptom eksposoma.

Eksposom vključuje **tri glavna področja izpostavljenosti ljudi** ter zajema tako stare kot nove dejavnike tveganja.

1. Splošno zunanje okolje vključuje **skupne okoljske in družbene izpostavljenosti**, kot so:

- onesnaženje zraka,
- kemična onesnaževala (npr. industrijska kemikalije, pesticidi),
- podnebne spremembe,
- pretiran hrup in svetlobno onesnaženje,
- socialni in ekonomski dejavniki (npr. socialna izolacija, revščina).

2. Specifično zunanje okolje zajema izpostavljenosti, ki so specifične za posameznika, kot so:

- prehrana (npr. ultrapredelana hrana s številnimi dodatki, kot so umetna barvila, arome, konzervansi, stabilizatorji in emulgatorji, ter pogosto velike količine sladkorja, soli in nezdravih maščob),
- telesna dejavnost ali nedejavnost,
- uporaba digitalnih naprav (npr. vpliv modre svetlobe),
- kajenje, uživanje alkohola in konoplje ter drugih škodljivih substanc,
- poklicna izpostavljenost (npr. kemikalije na delovnem mestu).

3. Notranje okolje zajema biološke spremembe znotraj telesa zaradi izpostavljenosti zunanjemu okolju, kot so:

- vnetje in oksidativni stres,
- presnovni odzivi (npr. nastajanje novih molekul pri razgradnji kemikalij in produktov presnove, debelost),
- mutacije in epigenetske spremembe (npr. spremembe v izražanju genov zaradi zunanjih vplivov),
- spremembe v mikrobiomu (črevesni flori).

Pri razumevanju vplivov onesnaženega okolja na razvoj bolezni moramo upoštevati interakcije oziroma medsebojno delovanje različnih dejavnikov tveganja, pri čemer se njihove interakcije lahko nelinearne, kar lahko močno ojača njihove učinke. Eksposom, ki predstavlja celotno izpostavljenost posameznika vsem okoljskim in drugih zunanjim dejavnikom skozi življenje, je raznolika in dinamična entiteta, ki se spreminja skozi celotno življenjsko obdobje.

Povezava eksposoma z boleznimi

Eksposom je povezan s številnimi kroničnimi boleznimi, saj omogoča razumevanje, kako dolgotrajne izpostavljenosti različnim okoljskim dejavnikom vplivajo na zdravje. Spodaj so navedene pomembnejše bolezni in stanja, ki so jih že povezali z eksposomom:

1. Rakava obolenja: Izpostavljenost kemikalijam (npr. pesticidom, industrijskim kemikalijam, onesnaženemu zraku) in nezdrav življenjski slog (kajenje, prehrana, uživanje alkohola), v kombinaciji z genetskimi značilnostmi, povečujejo tveganje za različne vrste raka.
2. Srčno-žilne bolezni: Onesnaženost zraka, hrup, stres in izpostavljenost težkim kovinam so povezani z višjim tveganjem za bolezni srca in ožilja, arterijsko hipertenzijo in aterosklerozo.
3. Bolezni dihal: Kronična obstruktivna pljučna bolezen in astma sta tesno povezani z onesnaženim zrakom, tobačnim dimom in poklicno izpostavljenostjo kemikalijam.

4. Bolezni živčevja: Izpostavljenost težkim kovinam, pesticidom in drugim nevrotoksičnim kemikalijam je povezana s povečanim tveganjem za razvoj nevrodegenerativnih bolezni, kot sta Parkinsonova in Alzheimerjeva bolezen, ter motnjami v razvoju otrok, kot sta motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) in avtizem.
5. Presnovne motnje: Debelost, sladkorna bolezen tipa 2 in presnovni sindrom so povezani z medsebojnimi vplivi prehranskih navad, telesne dejavnosti, izpostavljenosti kemikalijam in mikrobioti.
6. Reprodukivne in hormonske motnje: Kemijski povzročitelji hormonskih motenj so povezani z neplodnostjo, nepravilnostmi v razvoju ploda in hormonskimi motnjami, kot so sindrom policističnih jajčnikov in zmanjšana plodnost pri moških.
7. Avtoimunske bolezni: Izpostavljenost onesnaževalom, kemikalijam in okužbam je povezana z avtoimunskimi boleznimi, kot so multipla skleroza, sistemski eritematozni lupus in revmatoidni artritis.
8. Razvojne motnje pri otrocih: Izpostavljenost onesnaževalom v prenatalnem obdobju in zgodnjem otroštvu lahko vpliva na razvoj živčnega in endokrinega sistema ter poveča tveganje za razvojne težave pri otrocih.

Razumevanje povezav med eksposomom in boleznimi je ključno za preventivno medicino in javno zdravje, saj omogoča identifikacijo **okoljskih dejavnikov tveganja in razvoj ustreznih intervencij**. V nadaljevanju prispevka je predstavljen koncept eksposoma v povezavi z ishemično boleznijo srca in sladkorno bolezen tipa 2.

ISHEMIČNA BOLEZEN SRCA

Pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti je ishemična srčna bolezen, ki se običajno začne zaradi škodljivih učinkov dejavnikov tveganja na endotelijske celice. Preventivni ukrepi, ki temeljijo na tradicionalnih oziroma starih dejavnikih tveganja, opredeljenih v Framinghamski študiji srčnih bolezni, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, dislipidemija in kajenje, so sicer zmanjšali pojavnost ishemične bolezni srca, vendar ta še vedno ostaja najpogostejši vzrok smrti po svetu. Med 62048 bolniki, ki so prvič doživeli srčni infarkt z dvigom spojnice ST, jih je bilo 15 % brez običajnih oziroma tradicionalnih spremenljivih dejavnikov tveganja. Ob tem pa je zanimivo, da so ravno ti bolniki imeli znatno večje tveganje za umrljivost v primerjavi s tistimi, ki so imeli vsaj en tak dejavnik tveganja. Ta nas opozarja, da moramo, da bi dodatno zmanjšali breme te bolezni, poiskati še neodkrite oziroma nove dejavnike, kot so na primer onesnaženo okolje (zrak, voda, zemlja), stres, depresija, socialna izolacija ter okužbe (4). Prav z namenom opredelitve skupne izpostavljenosti novim dejavnikom tveganja so uvedli koncept eksposoma tudi pri razumevanju ishemične bolezni srca. Eksposom verjetno predstavlja pomemben dejavnik tveganja za vnetne procese, ki danes velja za eno glavnih tveganj, ki ga moramo še obvladati pri zdravljenju in preprečevanju ishemične srčne bolezni. Trombotično in lipidno tveganje že večinoma učinkovito nadzorujemo s farmakološkim zdravljenjem (4).

Ishemična bolezen zaradi dihanja onesnaženega zraka

Onesnažen zrak je priznan vodilni vzrok presežne umrljivosti in skrajšanja pričakovane življenjske dobe, predvsem zaradi srčno-žilnih bolezni (5). Omeniti velja, da tako kratkotrajna kot dolgotrajna izpostavljenost onesnaženemu zraku povečujeta relativno tveganje za srčno-žilne dogodke, kot so hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, srčni zastoj, aritmije, ishemična kap in zlasti miokardni infarkt (6, 7). Povišane ravni delcev PM_{2,5} v onesnaženem zraku lahko pospešijo razvoj koronarne ateroskleroze in destabilizirajo plake (8–10).

Nedavne raziskave so pokazale, da je pri bolnikih s ponavljajočim se akutnim koronarnim sindromom dolgotrajna izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ povezana z motenim celjenjem aterosklerotičnih plakov (11).

Ob dolgotrajni izpostavljenosti onesnaženemu zraku se poviša plazemska koncentracija **oksidiranega lipoproteina nizke gostote (LDL)**. To se zgodi neodvisno od prisotnosti tradicionalnih dejavnikov srčno-žilnega tveganja in uporabe zdravil za zniževanje lipidov, kar kaže na neodvisno vlogo onesnaževal pri procesu ateroskleroze (12). Poleg tega nedavni podatki kažejo, da kratkotrajna in srednjeročna izpostavljenost višjim ravnam onesnaževal, zlasti delcem $PM_{2,5}$, povzročata izrazite motnje v funkcionalnosti lipoproteina visoke gostote (HDL) ter povečanje nivojev oksidiranega LDL in vnetnega označevalca C-reaktivnega proteina ter oksidativni stres (13, 14). V takšnih okoliščinah lahko statini le delno zmanjšajo ravni holesterola in ublažijo oksidativni stres in vnetni odziv (15).

Izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ in izpušnim plinom dizelskih motorjev je povezana tudi z akutnim porastom **krvnega tlaka** (16, 17). S skrbno izvedenimi randomiziranimi kliničnimi raziskavami so pokazali, da izpostavljenost ultrafinim delcem ter delcem $PM_{2,5}$ in PM_{10} povzroči porast krvnega tlaka že po le nekajurni izpostavljenosti (7, 18). Nasprotno, zmanjšanje izpostavljenosti delcem $PM_{2,5}$ z uporabo zračnih filtrov vodi v znižanja krvnega tlaka, kar kaže na vzročno-posledično povezavo (19). Dejavniki, ki prispevajo k temu pojavu, vključujejo nenadne spremembe v tonusu avtonomnega živčevja, oksidativni stres, povečano togost žil in disfunkcijo endotelija (20, 21).

Onesnaževala v onesnaženem zraku lahko poslabšajo občutljivost za inzulin in prispevajo k razvoju **sladkorne bolezni** preko različnih mehanizmov, vključno s sistemskim vnetjem in oksidativnim stresom (22–24). Glede na epidemiološke raziskave bi lahko onesnažen zrak z delci $PM_{2,5}$, ogljikovim monoksidom, dušikovimi oksidi in ultrafini delci povzročil kar 22 % primerov sladkorne bolezni tipa 2 na svetovni ravni (25). Ko k škodljivim učinkom onesnaženega zraka dodamo še vpliv hrupa cestnega prometa in pomanjkanja zelenih površin v mestnih okoljih, postane skupno tveganje za razvoj sladkorne bolezni zaradi večkratnih sočasnih izpostavljenosti bistveno večje kot tveganje vsake posamezne izpostavljenosti posebej (26). Sladkorna bolezen pa je pomemben tradicionalen dejavnik tveganja za ishemično bolezen srca.

Patofiziološki mehanizmi srčno-žilnih bolezni zaradi dihanja onesnaženega zraka so kaskadni in se začnejo z vdihavanjem onesnaževal oziroma toksičnih kemikalij v pljuča. V pljučih se sproži lokalni odziv na toksične snovi, kar vodi v nastajanje oksidiranih lipidov, citokinov, vazokonstriktorjev, mikroskupkov in aktivacije imunske celic, ki se nato preselijo do ciljnih organov, na primer v žilne stene. Ultrafini delci oziroma nanodelci v onesnaženem zraku lahko iz pljuč neposredno prehajajo v krvni obtok in prodrejo v aterosklerotične plake (27). Ultrafini delci in toksični plini lahko celo neposredno okvarijo krvno-možgansko pregrado in povzročijo vnetje centralnega živčnega sistema (28, 29). Vdihovanje onesnaženega zraka sproži neravnovesje avtonomnega živčevja, aktivira simpatični živčni sistem in/ali os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Vsi ti patofiziološki mehanizmi vodijo v okvaro endotelija, vnetje v tkivih, povečano koagulacijo in trombozo ter vazokonstrikcijo. To lahko vodi do sekundarne poškodbe tkiv, na primer do nestabilnosti aterosklerotičnih plakov (22).

Dodatna mehanizma, ki sta povezana s trombogenostjo zaradi onesnaženega zraka, sta oksidativni stres in interakcija med interlevkinom-6 ter tkivnim faktorjem. Pri povečani trombogenosti zaradi vdihavanja onesnaženega zraka imajo pomembno vlogo tudi

epigenetske spremembe in krožeči mikrovezikli, ki se sproščajo iz celic ob poškodbah, aktivaciji trombocitov ali vnetjih ter vsebujejo lipide, beljakovine in RNA (30, 31). Klinične raziskave in poskusi na živalih so potrdili, da onesnažen zrak sproži trombogeni odziv. Na primer, enourna izpostavljenost živali delcem iz izpuha dizelskega motorja je sprožila aktivacijo trombocitov, pri ljudeh pa je kontrolirano vdihavanje delcev PM povzročilo agregacijo trombocitov in levkocitov (32, 33). Trombogeni odziv pri vdihavanju onesnaženega zraka je verjetno posledica neposredne aktivacije trombocitov v pljuči zaradi prisotnih toksičnih snovi ali pa posredno prek mediatorjev, ki se sproščajo ob vnetju, ki ga povzročijo toksične snovi iz onesnaženega zraka (32, 33).

V nedavnih raziskavah so ugotovili tudi, da povišana koncentracija delcev $PM_{2,5}$ v onesnaženem zraku sovpada s povečano tvorbo levkocitov v kostnem mozgu in vnetjem arterij, tudi po prilagoditvi na tradicionalne dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni (34). To je posledica povečanega sproščanja monocitov iz kostnega mozga, ki se nato preselijo v maščobno tkivo in žilne stene (34). Pri tem imajo pomembno vlogo receptor TLR4, encim NADPH oksidaza in C-C kemokinski receptor tipa 2, ki je ključen za mobilizacijo teh celic in vnetje maščobnega tkiva (20, 21, 35).

Zanimivo je, da je bila pri 631 naključno izbranih moških brez očitnih srčno-žilnih bolezni izpostavljenost onesnaženemu zraku povezana s povišanjem ravni C-reaktivnega proteina (36). Podobne rezultate so opazili tudi pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, kjer so ugotovili povezavo med ravnmi delcev $PM_{2,5}$ in PM_{10} ter ogljikovim monoksidom in ravnmi C-reaktivnega proteina, pa tudi povezavo med izpostavljenostjo delcem $PM_{2,5}$ in rupturo aterosklerotičnega plaka (9). To kaže na linearno in pomembno povezavo med ravnmi C-reaktivnega proteina in izpostavljenostjo delcem $PM_{2,5}$ in PM_{10} ter ogljikovemu monoksidu (9).

Prooksidativni učinki onesnaževal v zraku prispevajo k razvoju koronarnih plakov in lahko povzročijo njihovo destabilizacijo. Pri stabilnih bolnikih s koronarno boleznijo so visoke ravni delcev $PM_{2,5}$ povezane z večjim tveganjem za nastanek fibromaščobnih ali nekrotičnih jeder v novih plakih ter z napredovanjem obsega že obstoječih plakov v arterijah (8). Poleg tega pomembna izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ povečuje verjetnost spazma koronarnih arterij, kar lahko pri dihanju onesnaženega zraka vodi do akutne klinične manifestacije neokluzivne koronarne bolezni (37).

Ishemična bolezen srca zaradi izpostavljenosti onesnaževalom v vodi in hrani

Onesnaženje zemlje s težkimi kovinami, organskimi kemikalijami, kot so pesticidi, dioksini, policiklični aromatski ogljikovodiki ter delci plastike, lahko povzroči kontaminacijo hrane in pitne vode. Zaužitje teh kemikalij s hrano ali vodo povečuje tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni, predvsem preko oksidativnega stresa (4). Pitje onesnažene vode s težkimi kovinami, kot so kadmij, svinec in anorganski arzen, lahko privede do kopičenja teh kovin v telesu, kar povečuje tveganje za srčno-žilne bolezni. Obstaja povezava med izpostavljenostjo toksičnim elementom ter ishemično boleznijo srca in srčno-žilno umrljivostjo (4).

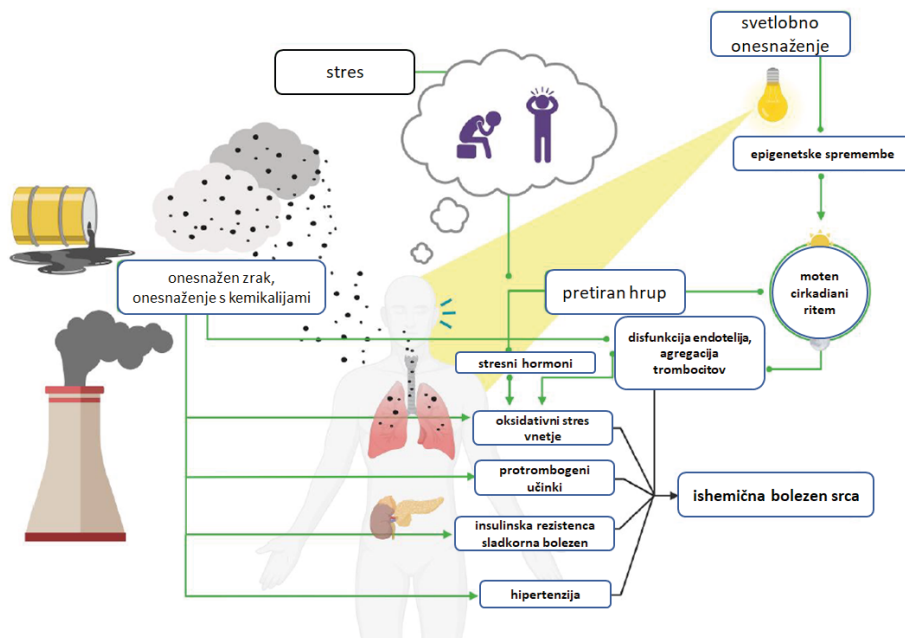
Ishemična bolezen srca in drugi novi dejavniki tveganja

Z razvojem in poslabšanjem ishemične bolezni srca so povezani tudi drugi novi dejavniki tveganja, kot so podnebne spremembe, vročinski valovi, svetlobno onesnaženje in pretiran hrup. Povečano tveganje za ishemično srčno bolezen je prav tako povezano z določenimi novimi okužbami, kot je COVID-19. Poleg tega naj bi bila ishemična srčna bolezen povezana z uživanjem hrane onesnažene s pesticidi in s spremenjeno črevesno mikrobioto oziroma črevesno floro (4).

Koncept eksposoma pri ishemični bolezni srca

Genetska predispozicija lahko pojasni le del tveganja pri kompleksnih boleznih, kot je ishemična bolezen srca, zato velik del bremena bolezni lahko pripišemo okoljskih dejavnikov tveganja in medsebojnemu delovanju genov in okolja, kar je bistvo koncepta eksposoma (4) (Slika 2). Koncept eksposoma je pomemben ne samo za prepoznavanje izpostavljenosti dejavnikom tveganja, ampak tudi za razumevanje, da te izpostavljenosti niso osamljeni dejavniki, temveč mreža, ki na različne načine vpliva na telesni odziv in zdravje. V nedavnih raziskavah so potrdili močan vpliv kombiniranih izpostavljenosti, kot so onesnaženje zraka, hrup in pomanjkanje zelenih površin, na presnovne bolezni in srčno-žilne dogodke (38, 39). Okoljske izpostavljenosti so pogosto povezane z revščino, socialno izolacijo in škodljivimi vedenjskimi vzorci, kot sta nezdrava prehrana in kajenje, kar ustvarja začaran krog in še dodatno povečuje tveganje za srčno-žilne dogodke (40). Zavedati se moramo, da mestno okolje, ki temelji na ekonomiji fosilnih goriv, obsežni cestni infrastrukturi, omejenih možnostih za hojo, pomanjkanju zelenih površin in naravne vegetacije ter prehranski kulturi, osredotočeni na živalske izdelke in hitro pripravljeno hrano, ustvarja združeno tveganje, ki ga ni mogoče zmanjšati zgolj z obravnavo tradicionalnih dejavnikov tveganja.

Na žalost so celovito oceno eksposoma, ki vključuje okoljske, življenjske in socio-ekonomske izpostavljenosti ter biomarkerje izpostavljenosti in zdravstvene izide doslej izvedli le v nekaj raziskavah. Naše razumevanje vplivov okoljskih izpostavljenosti na srčno-žilno zdravje in povezanih mehanizmov je zato še vedno omejeno.



Slika 2. Eksposom in ishemična bolezen srca (prirejeno po (4)).

SLADKORNA BOLEZEN TIP 2

Sladkorna bolezen tipa 2 predstavlja veliko breme v razvitih državah, poleg tega ocenjujejo, da bo do leta 2040 prizadela 642 milijonov ljudi po vsem svetu (41). Naraščajočo prevalenco sladkorne bolezni tipa 2 lahko pojasnimo z dejavniki, na katere ne moremo vplivati, kot je staranje prebivalstva, in dejavniki, na katere lahko vplivamo, kot sta prekomerna telesna teža/debelost in nezdrav življenjski slog (41, 42). Obsežne raziskave kažejo, da je pri ljudeh z visokim tveganjem mogoče s spremembo življenjskega sloga tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 zmanjšati za približno 50 % (43). Vendar je prenos takšnih intervencij v resnično življenje in manj nadzorovana okolja zahteven, saj skupno zmanjšanje tveganja po šestih letih pade na le 15 % (44). Eden od razlogov za to bi lahko bil, da številne intervencije premalo

upoštevajo življenjskega okolja posameznika in se preveč zanašajo na kognitivne sposobnosti ter notranjo motivacijo ciljnih oseb. Zato bi bile intervencije lahko bolj učinkovite, če bi upoštevale tudi okolje posameznika.

Z raziskavami celotnega genoma so ocenili, da genetika pojasni 15–20 % bremena sladkorne bolezni tipa 2 (45), čeprav v nekaterih raziskavah ocenjujejo genetski prispevek na približno 45 % (46). Kljub temu lahko velik del bremena sladkorne bolezni tipa 2 pripišemo dejavnikom tveganja, na katere lahko vplivamo, in/ali okoljskim dejavnikom ter njihovim interakcijam z našo genetsko zasnovo. Kajenju tako pripisujejo 10 %, debelosti pa celo do 48 % bremena sladkorne bolezni tipa 2 (42). Številni okoljski dejavniki, ki vplivajo na nastanek sladkorne bolezni tipa 2, še vedno ostajajo neznani, kar ovira razvoj učinkovitih preventivnih programov (47). To oviro bi lahko rešili z vključitvijo koncepta eksposoma pri raziskovanju in preprečevanju sladkorne bolezni tip 2.

V nadaljevanju se bomo osredotočili na okoljske dejavnike tveganja, ki jih v kontekstu eksposoma povezujemo s sladkorno bolezen tipa 2. Specifičnih dejavnikov tveganja značilnih za posameznike, kot so prehranjevalne navade in telesna dejavnost, ne bomo obravnavali, saj gre za znane tradicionalne dejavnike tveganja.

Najbolj raziskan okoljski dejavnik tveganja za sladkorno bolezen tip 2 je onesnažen zrak, ki povzroča vnetje, inzulinsko rezistenco in spremembo črevesne mikrobiote (48, 49). Nedavne metaanalize so potrdile, da je izpostavljenost onesnaženemu zraku povezana s povečanim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2, pri čemer se razmerja obolevnosti (za vsakih 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povečanja) gibljejo od 1,08–1,10 za delce $\text{PM}_{2,5}$, 1,10–1,12 za delce PM_{10} in 1,05–1,08 za dušikov dioksid (48, 50). Dejavnik tveganja za sladkorno bolezen tip 2 je verjetno tudi žveplov dioksid v onesnaženem zraku (51).

Z metaanalizami raziskav so prav tako pokazali povezavo med izpostavljenostjo toksičnim organskim spojinam oziroma obstojnim organskim onesnaževalom (52), pesticidom (53) in težkim kovinam (54) ter povečanim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2. Na primer pesticidni ostanek heptaklor epoksid in poliklorirani bifenili so že prepoznani dejavniki tveganja za sladkorno bolezen tipa 2.

Tveganje za razvoj sladkorne bolezni tip 2 predstavljajo tudi drugi fizikalno-kemični dejavniki okolja, vključeni v koncept eksposoma, kot sta nočna svetloba (55) in hrup (56).

ZAKLJUČEK

Koncept eksposoma, ki zajema celotno izpostavljenost posameznika vsem okoljskim in drugih zunanjim dejavnikom skozi življenje, so razvili za boljše razumevanje, kako različne izpostavljenosti oblikujejo zdravstvena tveganja in vplivajo na razvoj bolezni. Prisotnost in dolgoročni vpliv novih dejavnikov tveganja, med katerimi so predvsem okoljski in kemični dejavniki, na zdravje posameznikov in cele populacije postajata vse bolj pomembna in prepoznana. Ker so novi dejavniki tveganja povezani s sodobnim načinom življenja in spremembami okolja, postaja zavzemanje za čisto in zdravo okolje pomembna naloga tudi za zdravnike. Opozarjanje le na tradicionalne dejavnike tveganja ni več dovolj za učinkovito preprečevanje kroničnih bolezni.

LITERATURA

1. Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 2011;21:5–9.
2. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology* 2012; 41: 24–32.
3. Miller G W, Jones DP. The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome. *Toxicological Sciences* 2014;137:1–2.
4. Montone RA, Camilli M, Calvieri C, Magnani G, Bonanni A, Bhatt DL, et al. Exposome in ischaemic heart disease: beyond traditional risk factors. *Eur Heart J* 2024;45:419–38.
5. Lelieveld J, Pozzer A, Pöschl U, Fnais M, Haines A, Münzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res* 2020;116:1910–7.
6. Rajagopalan S, Landrigan PJ. Pollution and the heart. *N Engl J Med* 2021;385:1881–92.
7. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:656–72.
8. Yang S, Lee SP, Park JB, Lee H, Kang SH, Lee SE, et al. PM2.5 concentration in the ambient air is a risk factor for the development of high-risk coronary plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1355–64.
9. Montone RA, Camilli M, Russo M, Termite C, La Vecchia G, Iannaccone G, et al. Air pollution and coronary plaque vulnerability and instability: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:325–42.
10. Montone RA, Rinaldi R, Bonanni A, Severino A, Pedicino D, Crea F, et al. Impact of air pollution on ischemic heart disease: evidence, mechanisms, clinical perspectives. *Atherosclerosis* 2023;366:22–31.
11. Russo M, Rinaldi R, Camilli M, Bonanni A, Caffè A, Basile M, et al. Air pollution and plaque healing in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:2403–5.
12. Jacobs L, Emmerechts J, Hoylaerts MF, Mathieu C, Hoet PH, Nemery B, et al. Traffic air pollution and oxidized LDL. *PLoS One* 2011;6:e16200.
13. Ossoli A, Cetti F, Gomaraschi M. Air pollution: another threat to HDL function. *Int J Mol Sci* 2023;24:317.
14. Li J, Zhou C, Xu H, Brook RD, Liu S, Yi T, et al. Ambient air pollution is associated with HDL (high-density lipoprotein) dysfunction in healthy adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:513–22.
15. Yao H, Lv J. Statin attenuated myocardial inflammation induced by PM2.5 in rats. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:637–45.
16. Cai Y, Zhang B, Ke W, Feng B, Lin H, Xiao J, et al. Associations of short-term and long-term exposure to ambient air pollutants with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2016;68:62–70.
17. Szyszkowicz M, Rowe BH, Brook RD. Even low levels of ambient air pollutants are associated with increased emergency department visits for hypertension. *Can J Cardiol* 2012;28:360–6.

18. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air pollution and cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2054–70.
19. Rajagopalan S, Brauer M, Bhatnagar A, Bhatt DL, Brook JR, Huang W, et al. Personal-level protective actions against particulate matter air pollution exposure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142: e411–31.
20. Munzel T, Sorensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook FR, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II—mechanistic insights. *Eur Heart J* 2017;38:557–64.
21. Munzel T, Gori T, Al-Kindi S, Deanfield J, Lelieveld J, Daiber A, et al. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur Heart J* 2018;39: 3543–50.
22. Hill BG, Rood B, Ribble A, Haberzettl P. Fine particulate matter (PM_{2.5}) inhalation-induced alterations in the plasma lipidome as promoters of vascular inflammation and insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021;320:H1836–50.
23. Bowe B, Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. The 2016 global and national burden of diabetes mellitus attributable to PM_{2.5} air pollution. *Lancet Planet Health* 2018;2: e301–12.
24. Rajagopalan S, Brook RD. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes* 2012;61:3037–45.
25. GBD 2019 Diabetes and Air Pollution Collaborators. Estimates, trends, and drivers of the global burden of type 2 diabetes attributable to PM_{2.5} air pollution, 1990–2019: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Planet Health* 2022;6:e586–600.
26. Sørensen M, Poulsen AH, Hvidtfeldt UA, Brandt J, Frohn LM, Ketzel M, et al. Air pollution, road traffic noise and lack of greenness and risk of type 2 diabetes: a multi- exposure prospective study covering Denmark. *Environ Int* 2022;170:107570.
27. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, McLean SG, Samutrtai P, Connell SP, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease. *ACS Nano* 2017;11:4542–52.
28. Calderon-Garciduenas L, Solt AC, Henriquez-Roldan C, Torres-Jardon R, Nuse B, Herritt L, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood–brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol* 2008;36:289–310.
29. Mumaw CL, Levesque S, McGraw C, Robertson S, Lucas S, Stafflinger JE, et al. Microglial priming through the lung–brain axis: the role of air pollution-induced circulating factors. *FASEB J* 2016;30:1880–91.
30. Hantrakool S, Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of particulate matter on inflammation and thrombosis: past evidence for future prevention. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:8771.
31. Rider CF, Carlsen C. Air pollution and DNA methylation: effects of exposure in humans. *Clin Epigenetics* 2019;11:131.
32. Franchini M, Mannucci PM. Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution. *Blood* 2011;118:2405–12.
33. Franchini M, Guida A, Tufano A, Coppola A. Air pollution, vascular disease and thrombosis: linking clinical data and pathogenic mechanisms. *J Thromb Haemost* 2012;10: 2438–51.
34. Abohashem S, Osborne MT, Dar T, Naddaf N, Abbasi T, Ghoneem A, et al. A leucopoietic-arterial axis underlying the link between ambient air pollution and cardiovascular disease in humans. *Eur Heart J* 2021;42:761–72.
35. Provoost S, Maes T, Joos GF, Tournoy KG. Monocyte-derived dendritic cell recruitment and allergic T(H)2 responses after exposure to diesel particles are CCR2 dependent. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:483–91.
36. Peters A, Fröhlich M, Döring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL, et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *Eur Heart J* 2001;22:1198–204.

37. Camilli M, Russo M, Rinaldi R, Caffè A, La Vecchia G, Bonanni A, et al. Air pollution and coronary vasomotor disorders in patients with myocardial ischemia and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1818–28.
38. Osborne MT, Abohashem S, Naddaf N, Abbasi T, Zureigat H, Mezue K, et al. The combined effect of air and transportation noise pollution on atherosclerotic inflammation and risk of cardiovascular disease events. *J Nucl Cardiol* 2023;30:665–79.
39. Poulsen AH, Sørensen M, Hvidtfeldt UA, Christensen JH, Brandt J, Frohn LM, et al. Concomitant exposure to air pollution, green space, and noise and risk of stroke: a cohort study from Denmark. *Lancet Reg Health Eur* 2023;31:100655.
40. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223–49.
41. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:7–14.
42. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:25–32.
43. Uusitupa M, Khan TA, Vigiulouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and Meta-analysis. *Nutrients* 2019;11:2611.
44. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism* 2013;62:303–14.
45. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* 2018;50:1505–13.
46. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 2016;536:41–7.
47. Beulens JWW, Pinho MGM, Abreu TC, den Braver NR, Lam TM, Huss A et al. Environmental risk factors of type 2 diabetes—an exposome approach. *Diabetologia* 2022;65:263–74.
48. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:78.
49. Fouladi F, Bailey MJ, Patterson WB, Sioda M, Blakley IC, Fodor AA, et al. Air pollution exposure is associated with the gut microbiome as revealed by shotgun metagenomic sequencing. *Environ Int* 2020;138:105604.
50. Yang BY, Fan S, Thiering E, Seissler J, Nowak D, Dong GH, et al. Ambient air pollution and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2020;180:108817.
51. Shan A, Zhang Y, Zhang LW, Chen X, Li X, Wu H, et al. Associations between the incidence and mortality rates of type 2 diabetes mellitus and long-term exposure to ambient air pollution: a 12-year cohort study in northern China. *Environ Res* 2020;186:109551.
52. Wu H, Bertrand KA, Choi AL, Hu FB, Laden F, Grandjean P, Sun Q. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: a prospective analysis in the nurses'health study and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2013;121:153–61.
53. Evangelou E, Ntritsos G, Chondrogiorgi M, Kavvoura FK, Hernández AF, Ntzani EE, Zoulaki I. Exposure to pesticides and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2016;91:60–8.
54. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatani N. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol Int* 2014;31:394–400.
55. Misra BB, Misra A. The chemical exposome of type 2 diabetes mellitus: opportunities and challenges in the omics era. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:23–38.
56. Dzhambov AM. Long-term noise exposure and the risk for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Noise Health* 2015;17:23–33.

POVEZANOST MED PREDPISOVANJEM PSIHOTROPNIH ZDRAVIL IN ŠTEVILOM ZAstrupITEV Z NJIMI

THE RELATIONSHIP BETWEEN PRESCRIBING AND THE NUMBER OF PSYCHOTROPIC POISONING

MATEJ DOBRAVC VERBIČ^{1,2}, MIRAN BRVAR^{1,3},
IZTOK GRABNAR²

IZVLEČEK

Med povzročitelji zastrupitev pomemben delež predstavljajo psihotropna zdravila. V obdobju 2015–2021 je bilo v Sloveniji po podatkih nacionalnega Registra zastrupitev pri odraslih zabeleženih 2640 primerov zastrupitev s psihotropnimi zdravili. Med petimi skupinami (antiepileptiki, antipsihotiki, anksiolitiki, hipnotiki/sedativi in antidepresivi) so največji delež predstavljali anksiolitiki (40,7 %) in antipsihotiki (30,5 %). Tveganje za zastrupitve je bilo najvišje pri midazolamu, klometiazolu, klonazepamu, sulpiridu in kvetiapinu (indeksi zastrupitev/predpisovanje 26,59, 8,09, 6,08, 3,51 in 2,49). Pri vseh antidepresivih je bilo tveganje nekajkrat nižje (indeks zastrupitev/predpisovanje med 0,11 za escitalopram in 0,72 za trazodon). Absolutno je bilo največje število primerov zastrupitev s kvetiapiinom. Predpis dodatnih 1 000 000 definiranih dnevni odmerkov je na letni ravni povzročil dodatnih 50 zastrupitev z antipsihotiki, 20 zastrupitev z antiepileptiki in 5 zastrupitev z antidepresivi. Spremembe v predpisovanju so bile torej povezane s spremenjenim številom zastrupitev; povezanost je bila najboljša ob upoštevanju dveletnega časovnega zamika. Izračun indeksa zastrupitev/predpisovanje je uporaben za oceno tveganja za zastrupitev s psihotropnimi zdravili. Pokazal je, da je bilo najvišje tveganje pri nekaterih učinkovinah, ki po absolutnem številu primerov zastrupitev niso med najpogostejšimi, npr. midazolam, klometiazol, klonazepam in sulpirid.

Ključne besede: psihotropna zdravila, zastrupitve, predpisovanje.

ABSTRACT

Psychotropic drugs account for a significant part of drug-related poisonings. In the period 2015–2021, there were 2,640 registered cases of poisoning with psychotropic drugs in adults. Among five psychotropic drug groups (antiepileptics, antipsychotics, anxiolytics, hypnotics/sedatives and antidepressants), most poisoning cases represented anxiolytics (40.7%) and antipsychotics (30.5%). The risk of poisoning was the highest for midazolam, chlormethia-

zole, clonazepam, sulpiride and quetiapine (poisoning/prescription index 26.59, 8.09, 6.08, 3.51 and 2.49, respectively). In absolute terms, the poisoning rates were the highest for quetiapine. For all antidepressants, the risk was several times lower (poisoning/prescription index from 0.11 for escitalopram to 0.72 for trazodone). The prescription of an additional 1,000,000 defined daily doses was related to additional 50 poisonings for antipsychotics, 20 poisonings for antiepileptics and 5 poisonings for antidepressants annually. Therefore, the changes in prescribing were related with the poisoning rates; correlation was the strongest for a two-year time lag between prescribing and poisonings. The poisoning/prescribing index was a useful tool for assessing the risk of poisoning with psychotropic drugs. The risk was the highest for several agents that were not the most common in terms of the absolute number of poisoning cases – e.g. midazolam, chlormethiazole, clonazepam and sulpiride.

Keywords: psychotropic drugs, poisoning, prescribing.

UVOD

Psihotropna zdravila predstavljajo enega izmed temeljev zdravljenja različnih duševnih bolezni (1). Hkrati med 70 in 80 % primerov zastrupitev z zdravili in okoli 80 % namernih samozastrupitev z zdravili, predpisanimi na zdravniški recept, zajemajo prav psihotropna zdravila. Število ambulantnih in bolnišničnih obravnav, povezanih z njihovo napačno uporabo, zlorabo in zastrupitvami, narašča tako v svetovnem merilu kot pri nas (2–6). Skoraj 80 % bolnikov z namerno zastrupitvijo ima anamnezo predhodne psihiatrične obravnave (7). Dokazano je, da bolniki v samopoškodovalne namene najpogosteje zaužijejo tista zdravila, ki so bila predpisana njim samim (2, 7). Zato predpisovanje in uporaba psihotropnih zdravil zahtevata dodatno previdnost.

PREDPISOVANJE PSIHOTROPNIH ZDRAVIL IN ZASTRUPITVE Z NJIMI V PRETEKLIH LETIH

Podatki o zastrupitvah z zdravili, vključno s psihotropnimi, so zbrani v nacionalnem Registru zastrupitev, ki ga vodi Center za klinično toksikologijo in farmakologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (CKTF). Iz števila zastrupitev lahko sklepamo na tveganje za zastrupitve s posameznim zdravilom. Relativno malo pa je objavljenih podatkov o relativnem tveganju za zastrupitev glede na pogostost predpisovanja za psihotropna zdravila (1, 6–13). Zato smo v CKTF opravili retrospektivno opazovalno raziskavo, v kateri smo ocenili relativno tveganje za zastrupitev glede na predpisovanje za posamezna psihotropna zdravila v Republiki Sloveniji pri odraslih (14). Zanimalo nas je, ali obstaja povezava med predpisovanjem in zastrupitvami in ali se spremembe v predpisovanju odražajo v spremenjenem številu zastrupitev z določenim časovnim zamikom. V raziskavo smo vključili vse primere iz nacionalnega Registra zastrupitev, ki so bili povezani z eno izmed naslednjih petih skupin psihotropnih zdravil po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji: N03 (antiepileptiki), N05A (antipsihotiki), N05B (anksiolitiki), N05C (hipnotiki/sedativi) in N06A (antidepresivi). Izračunali smo razmerje oziroma indeksi zastrupitev/predpisovanje (IZP) za izbranih pet skupin in posamezne psihotropne učinkovine.

V nacionalnem Registru zastrupitev je bilo v sedemletnem obdobju (2015–2021) zabeleženih 2640 primerov zastrupitev, povezanih z zdravili z delovanjem na osrednji živčni sistem (skupina N po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji). Predpisovanje zdravil skupine

N je med letoma 2013 in 2021 poraslo za 18,7 % (tabela 1). Najopaznejši je bil porast pri predpisovanju antiepileptikov (npr. pregabalina, klonazepama) in antidepresivov (npr. sertralina, duloksetina, trazodona). Več kot 40 % vseh predpisanih zdravil skupine N so v 9-letnem obdobju predstavljali antidepresivi, predpisovanje anksiolitikov in hipnotikov/sedativov pa je v tem obdobju postopno in stalno upadalo. V nasprotju s pogostostjo predpisovanja sta največji delež zastrupitev predstavljali skupini anksiolitikov in antipsihotikov.

Tabela 1. Predpisovanje petih skupin psihotropnih zdravil in zastrupitve z njimi.

Skupina zdravil	Število zastrupitev		Pogostost predpisovanja (št. DDD/1000 prebivalcev)		
	2015–2021	7-letni IZP	2013	2021	Sprememba (%)
Antidepresivi	576	0,16	22418	29086	+29,7
Antiepileptiki	361	0,52	3979	5628	+41,4
Antipsihotiki	806	1,07	5026	5936	+18,1
Anksiolitiki	1075	1,42	7172	4961	-30,8
Hipnotiki/sedativi	523	0,87	5577	4134	-25,9
ATC skupina N	2640	/	57742	68513	+18,7

Legenda: ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija; DDD – definirani dnevni odmerki; IZP – indeks zastrupitev/predpisovanje.

Indeksi zastrupitev/predpisovanje za posamezne psihotropne učinkovine

V tabeli 2 so prikazane psihotropne učinkovine po padajočem vrstnem redu vrednosti 7-letnega IZP.

Relativno tveganje za zastrupitev ni sledilo absolutnemu številu zastrupitev za posamezno učinkovino. To dokazuje, da tveganja za zastrupitve ne smemo ocenjevati samo po absolutnem številu zastrupitev. Absolutno gledano so bile najpogostejše zastrupitve s kvetiapiinom, alprazolamom, zolpidemom in diazepamom. Vrednosti IZP pa so bile najvišje pri midazolamu, klometiazolu, klonazepamu in sulpiridu. Tveganje za zastrupitev se je med posameznimi učinkovinami bistveno razlikovalo. Vrednost IZP za midazolam je bila tako nekajkrat višja kot pri vseh drugih učinkovinah; v primerjavi z escitalopramom je bila vrednost IZP za midazolam 246-krat višja. Visokemu relativnemu tveganju za zastrupitev z midazolamom je lahko botrovalo več vzrokov, med njimi omejitev predpisovanja midazolama na zdravniški recept od leta 2018 dalje, možnost vnosa zdravila iz drugih držav ali pridobitev zdravila na črnem trgu.

V letih 2001–2005 so bili benzodiazepini najpogostejši povzročitelji zastrupitev med zdravili na recept (4). V zadnjem desetletju je predpisovanje benzodiazepinov konstantno upadalo, kar pa se na številu zastrupitev ni odrazilo. V 7-letnem obdobju 2015–2021 je bilo med 15 zdravili z najvišjimi vrednostmi IZP 7 benzodiazepinov. Pri vseh benzodiazepinih in pri večini antipsihotikov so bile vrednosti IZP višje kot pri katerem koli antidepresivu.

Kvetiapiin je v Republiki Sloveniji prvič pridobil dovoljenje za promet leta 1999. V letih 2001–2005 je bilo v Registru zastrupitev skupno 16 zabeleženih zastrupitev s kvetiapiinom (4). Leta 2012 je bil kvetiapiin med učinkovinami, ki se predpisujejo na zdravniški recept, tretji po številu zastrupitev (5). Od leta 2019 pa je kvetiapiin najpogostejši povzročitelj zastrupitev med vsemi zdravili na recept. Tudi relativno tveganje za zastrupitev s kvetiapiinom glede

na pogostost predpisovanja je bilo v letih 2015–2021 visoko (IZP 2,49). Upravičena bi bila presoja o ustreznosti predpisovanja kvetiapina glede na indikacije. Zlasti nizki odmerki se pogosto predpisujejo zunaj odobrenih indikacij (12, 15, 16).

Tabela 2. Indeksi zastrupitev/predpisovanja za psihotropne učinkovine, 7-letno obdobje.

Učinkovina	Število zastrupitev (2015–2021)	7-letni IZP
Midazolam	88	26.59
Klometiazol	75	8.09
Klonazepam	107	6.08
Sulpirid	46	3.51
Kvetiapin	459	2.49
Promazin	35	2.16
Diazepam	284	1.95
Alprazolam	398	1.45
Klozapin	58	1.19
Bromazepam	167	1.17
Nitrazepam	31	1.02
Risperidon	74	0.90
Lamotrigin	76	0.87
Lorazepam	139	0.85
Trazodon	58	0.72
Haloperidol	32	0.72
Bupropion	47	0.67
Olanzapin	120	0.63
Valprojska kislina	54	0.60
Zolpidem	323	0.60
Pregabalin	90	0.43
Aripiprazol	29	0.42
Mirtazapin	94	0.34
Karbamazepin	23	0.30
Paroksetin	64	0.20
Sertralin	147	0.15
Venlafaksin	39	0.15
Duloksetin	42	0.11
Escitalopram	101	0.11

Dodatna pozornost bi bila potrebna tudi pri predpisovanju klometiazola, klonazepama, sulpirida in promazina. Pri teh učinkovinah bi visoko tveganje za zastrupitve brez izračuna IZP ostalo neopaženo. Opozoriti velja, da se vse omenjene učinkovine pogosto uporabljajo zunaj odobrenih indikacij, predvsem kot sedativi in anksiolitiki.

Pri zolpidemu kot najpogostejše predpisovanemu hipnotiku z uradno odobreno indikacijo je bila vrednost IZP razmeroma nizka (0,60). Nekateri drugi hipnotiki (midazolam, klometiazol) so predstavljali bistveno višje tveganje glede na vrednost IZP. Pri vseh antidepresivih pa so bile vrednosti IZP nekajkrat nižje v primerjavi z učinkovinami z najvišjim tveganjem. Trazodon, ki se zunaj odobrenih indikacij uporablja tudi za preprečevanje in lajšanje nespečnosti (17), je med antidepresivi predstavljal najvišje tveganje (IZP 0,72). To nakazuje, da je tveganje za zastrupitve visoko tudi pri učinkovinah, ki se kot hipnotiki ali sedativi uporabljajo zunaj odobrenih indikacij. IZP kot kazalnik relativnega tveganja za zastrupitve pa v nikakršni obliki ne odraža resnosti zastrupitve, z njo povezanih zapletov ali končnega izida.

Časovna povezanost med zastrupitvami in predpisovanjem psihotropnih zdravil

V tabeli 3 so prikazane skupine psihotropnih zdravil in posamezne učinkovine, pri katerih smo dokazali povezanost med predpisovanjem in številom zastrupitev.

Tabela 3. Primerjava povezanosti predpisovanja in zastrupitev za tri različna obdobja predpisovanja (relativno na obdobje zastrupitve).

Skupina zdravil / učinkovina	Časovna povezanost					
	Leto predpisovanja = leto zastrupitev		Leto predpisovanja = 1 leto pred letom zastrupitev		Leto predpisovanja = 2 leti pred letom zastrupitev	
	R ¹	p-vrednost	R ¹	p-vrednost	R ¹	p-vrednost
Antiepileptiki	0,963	<0,001 *	0,949	0,001 *	0,946	0,001 *
Klonazepam	0,775	0,041 *	0,756	0,049 *	0,728	0,064
Pregabalin	0,950	0,001 *	0,960	0,001 *	0,954	0,001 *
Antipsihotiki	0,767	0,044 *	0,691	0,085	0,766	0,045 *
Olanzapin	0,743	0,056	0,803	0,030 *	0,871	0,011 *
Kvetiapin	0,802	0,030 *	0,781	0,038 *	0,820	0,024 *
Antidepresivi	0,707	0,075	0,810	0,027 *	0,828	0,021 *
Sertralin	0,806	0,029 *	0,821	0,024 *	0,874	0,010 *
Mirtazapin	0,907	0,005 *	0,877	0,009 *	0,865	0,012 *

Legenda: R – Pearsonov koeficient korelacije; * – statistično značilna povezanost.

Povezanost je bila ob upoštevanju 2-letnega časovnega zamika med zastrupitvami in predpisovanjem statistično značilna za antiepileptike, antipsihotike in antidepresive ($p = 0,001$; $0,021$; $0,045$). Ob tem je bilo ocenjeno tveganje za posamezno skupino zelo različno. Ocenili smo, da predpis dodatnih 1 000 000 definiranih dnevni odmerkov povzroči dodatnih 50 zastrupitev na letni ravni z antipsihotiki, 20 zastrupitev z antiepileptiki in 5 zastrupitev z antidepresivi. Podobne povezanosti med spremembami predpisovanja in številom zastrupitev nismo dokazali za anksiolitike in hipnotike/sedative. Eden od razlogov za to bi lahko bila pogostejše predpisovanje in uporaba teh zdravil po potrebi.

Bolnike je ob prekinitvi zdravljenja ali zamenjavi psihotropnih zdravil potrebno spodbuditi, da neuporabljena zdravila vrnejo v lekarno oziroma jih zavržejo kot nevarne odpadke. S tem omejujemo zaloge zdravil, ki bolnikom ali svojem ostajajo dostopna za neustrezno uporabo, zlorabo ali namerno zastrupitev. Dodatni ukrep za preprečevanje zastrupitev je predpisovanje psihotropnih zdravil v manjši količini v obliki enkratnega (in ne ponovljivega) recepta, zlasti pri bolnikih z anamnezo predhodne zastrupitve (3).

ZAKLJUČEK

Da bi se izognili zastrupitvam je pri predpisovanju psihotropnih učinkovin priporočljivo pozorno spremljanje bolnikov. V 7-letnem obdobju 2015–2021 se je tveganje za zastrupitev glede na pogostost predpisovanja bistveno razlikovalo od absolutnega števila zastrupitev za posamezno psihotropno učinkovino. Midazolam, klormetiazol, klonazepam, sulpirid in kvetiapin so predstavljali najvišje tveganje za zastrupitev glede na število predpisanih definiranih dnevnih odmerkov. Spremembe v pogostosti predpisovanja so vplivale na število zastrupitev z antiepileptiki, antipsihotiki in antidepresivi. Povezanost med predpisovanjem in zastrupitvami je bila najboljša ob upoštevanju 2-letnega časovnega zamika. Indeks zastrupitev/predpisovanje se je izkazal za pomembno orodje pri oceni tveganja za zastrupitev z zdravili.

LITERATURA

1. Tournier M, Grolleau A, Cougnard A, Molimard M, Verdoux H. Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:86–91.
2. Corcoran P, Heavey B, Griffin E, Perry IJ, Arensman E. Psychotropic medication involved in intentional drug overdose: Implications for treatment. *Neuropsychiatry (London)* 2013;3:285–93.
3. Buykx P, Loxley W, Dietze P, Ritter A. Medications used in overdose and how they are acquired - An investigation of cases attending an inner Melbourne emergency department. *Aust N Z J Public Health* 2010;34:401–4.
4. Brvar M, Možina M. Drug poisoning in Slovenia. *Zdr Vestn* 2008;77:39–45.
5. Leban V, Brvar M. Drug poisoning. *Farm Vestn* 2015;66:306–12.
6. Vancayseele N, Rotsaert I, Portzky G, Van Heeringen K. Medication used in intentional drug overdose in Flanders 2008-2013. *PLoS One* 2019;14:1–13.
7. Nagashima K, Sumida M, Imanaka S, Kuwabara T, Kaneko I, Miyake Y, et al. Evaluation of factors related to overdose in patients with impaired consciousness who are transported by emergency medical services: an age-specific research. *J Pharm Heal Care Sci* 2021;7:1–7.
8. Al-Daghistani T, Naser AY. Hospital admission profile related to poisoning by, adverse effect of and underdosing of psychotropic drugs in England and Wales: An ecological study. *Saudi Pharm J* 2022;30:1262–72.
9. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH, Isbister GK. A prospective cohort study of trends in self-poisoning, Newcastle, Australia, 1987–2012: Plus ça change, plus c'est la même chose. *Med J Aust* 2015;202:438–43.
10. Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self drug-poisonings over a 10-year period. *Hum Exp Toxicol* 2004;23:507–11.
11. Poon H, Elliot V, Bateman DN, Waring WS. Impact of legislative changes on patterns of antipsychotic prescribing and self-poisoning in Scotland: 2000-06. *J Toxicol Sci* 2007;32:1–7.
12. Berling I, Buckley NA, Isbister GK. The antipsychotic story: changes in prescriptions and overdose without better safety. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:249–54.
13. Grenc D. Poisoning with psychotropic drugs. *Med Razgl* 2009;48:39–47.
14. Dobravc Verbič M, Grabnar I, Brvar M. Association between prescribing and intoxication rates for selected psychotropic drugs: a longitudinal observational study. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17:143.
15. Brett J. Concerns about quetiapine. *Aust Prescr* 2015;38:95–7.
16. Montebello ME, Brett J. Misuse and associated harms of quetiapine and other atypical antipsychotics. *Curr Top Behav Neurosci* 2015;34:125–39.
17. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, et al. Trazodone for insomnia: a systematic review. *Innov Clin Neurosci* 2017;14:24–37.

POVRHNJA VENSKA TROMBOZA

SUPERFICIAL VEIN THROMBOSIS

BARBARA ERŽEN

IZVLEČEK

Povrhnja venska tromboza je pogosta bolezen, pri kateri pride do nastanka strdka, najpogosteje v povrhnjih venah nog, zlasti v dolgi safenski veni. Dolgo časa je bila obravnavana kot benigna bolezen, vendar so raziskave zadnjih let pokazale, da je pogosto povezana z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. Za pravilno postavitev diagnoze je ključna ultrazvočna preiskava, ki omogoča potrditev obsežnosti povrhnje venske tromboze ter izključitev morebitne pridružene globoke venske tromboze, kar je odločilnega pomena za izbiro ustreznega zdravljenja. Najpogosteje povrhnja venska tromboza nastane v varikozno spremenjenih venah; kadar pa nastane v zdravi veni, je potrebno iskanje sprožilnega dejavnika, zlasti prikrita rakave bolezni. Priporočila za zdravljenje povrhnje venske tromboze so bila dolgo neenotna, sedaj pa razpolagamo z relevantnimi podatki o učinkovitosti in varnosti zdravljenja povrhnje venske tromboze tako s fondaparinom kot rivaroksabanom.

Ključne besede: povrhnja tromboza, fondaparin, ultrazvočna preiskava, povrhnja vena, globoka venska tromboza.

ABSTRACT

Superficial venous thrombosis is a common condition characterized by the formation of a clot, most often in the superficial veins of the legs, particularly in the long saphenous vein. For a long time, SVT was considered a benign disease; however, recent studies have shown that it is often associated with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Accurate diagnosis relies on ultrasound examination, which confirms the extent of superficial venous thrombosis and excludes any potential accompanying deep venous thrombosis, a crucial factor in determining appropriate treatment. Superficial venous thrombosis typically occurs in varicose veins; however, when it occurs in a healthy vein, it is necessary to investigate for potential triggering factors, particularly hidden malignancies. Recommendations for treating superficial venous thrombosis have long been inconsistent, but we now have relevant data on the efficacy and safety of treating SVT with both fondaparinux and rivaroxaban.

Keywords: superficial thrombosis, fondaparinux, ultrasound examination, superficial vein, deep vein thrombosis.

UVOD

O povrhnji venski trombozi (PVT), некоč imenovani tudi povrhnji tromboflebitis, govorimo, ko v povrhnji veni nastane strdek, ki ga običajno spremlja vnetje venske stene in okoliškega tkiva, kar povzroči bolečino, oteklino in pordelost prizadetega območja. Najpogostejše se PVT pojavi v povrhnjih venah nog, zlasti ko so te varikozno spremenjene. PVT je manj raziskana bolezen kot globoka venska tromboza in smo jo dolga leta obravnavali kot nenevarno stanje, ki zahteva le simptomatsko zdravljenje. Zato je bilo zdravljenje PVT pogosto omejeno na lokalne ukrepe, kot so uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil, kompresijska terapija in dvigovanje prizadete noge. V zadnjih dveh desetletjih pa so raziskave pokazale, da je PVT povezana z resnimi trombemboličnimi zapleti, saj se lahko razširi v globoki venski sistem in privede do venske tromboze in pljučne embolije. To spoznanje je spodbudilo revizijo pristopov tako v diagnostiki kot v zdravljenju PVT. Zdaj vemo, da je antikoagulantno zdravljenje PVT smiselno in učinkovito. Kljub napredku na tem področju pa ostajajo nekateri izzivi, predvsem prepoznavanje bolnikov, ki so najbolj ogroženi za zaplete, ter optimalno trajanje in vrsta zdravljenja. PVT ostaja manj raziskana bolezen kot globoka venska tromboza, zato so potrebne nadaljnje študije, da bi lahko razvili še natančnejša priporočila za obravnavo te bolezni.

POMEN BOLEZNI

PVT ni nenevarna bolezen. Vse več raziskav v zadnjem desetletju je pokazalo, da se PVT lahko razširi v globoki venski sistem in privede do pljučne embolije. V francoski raziskavi STEPH so med 171 bolniki s PVT o sočasni globoki venski trombozi in/ali pljučni emboliji poročali v 24,6 % oziroma 4,7 % primerov. Do tega je največkrat prišlo, ko se je tromboza pojavila v dolgi safenski veni, bila locirana nad kolenom in/ali se je razširila na perforantne vene (1). Podobno incidenco je pokazala večja prospektivna raziskava POST, ki je vključevala 844 bolnikov s PVT, daljšim od 5 cm, in je pokazala, da ima ob postavitvi diagnoze PVT približno 25 % bolnikov že prisotno sočasno globoko vensko trombozo in/ali simptomatsko pljučno embolijo (2). V manjši italijanski raziskavi, ki je vključevala bolnike s PVT velike safenske vene, so našli scintigrafske znake, združljive z veliko verjetnostjo pljučne embolije v 33,3 % (7 od 21 bolnikov), pri čemer so bili klinični simptomi pljučne embolije prisotni le pri enem bolniku (8). V prospektivni multicentrični raziskavi OPTIMEV je imelo kar 29 % bolnikov s PVT ob postavitvi diagnoze tudi globoko vensko trombozo, pri tistih bolnikih, ki so imeli PVT v varikozno spremenjenih venah, pa kar 39,4 % (3). Velika metaanaliza, objavljena leta 2016, ki je vključevala več kot 4.358 bolnikov s PVT, je ob postavitvi diagnoze PVT ugotovila prisotnost sočasne globoke venske tromboze v 18,1 % in pljučne embolije v 6,9 % primerov (4). Venska tromboza se lahko pojavi tudi kasneje v poteku bolezni. V že omenjeni prospektivni raziskavi POST so v prvih treh mesecih po pojavu PVT simptomatsko globoko vensko trombozo našli pri 2,8 % bolnikov in simptomatsko pljučno embolijo pri 0,5 % bolnikov, kljub temu da je bilo 90 % bolnikov zdravljenih z antikoagulacijskim zdravljenjem. Dejavniki tveganja za trombembolični zaplet, vključno z recidivom ali širjenjem PVT v treh mesecih pri bolnikih z izolirano PVT ob času vključitve, so bili moški spol, anamneza že prebolele globoke venske tromboze ali pljučne embolije, prisotnost nevarikozne vene ter anamneza rakave bolezni (2). V raziskavi CALISTO je 6,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, doživelo simptomatsko vensko trombozo v opazovanem obdobju 77 dni (5).

EPIDEMIOLOGIJA

PVT je razmeroma pogosta bolezen, ki prizadene predvsem vene nog. Na podlagi francoske multicentrične raziskave STEPH, v katero je bilo vključenih 265.687 odraslih, so pri 171 posameznikih zaznali PVT, ki so jo potrdili tudi z ultrazvočno preiskavo. Letna stopnja diagnosticirane PVT je bila 0,64 % odraslih; vendar je možno, da je bila v okviru primarnega zdravstva dejanska razširjenost podcenjena (1). Incidenca PVT se tako ocenjuje na 0,3–0,6 dogodka na 1000 oseb na leto pri mladih in na 0,7–1,5 dogodkov na 1000 oseb na leto pri starejših bolnikih, kar ni bistveno drugače kot pri globoki venski trombozi, pri kateri je incidenca ocenjena na približno 1 na vsakih 1000 primerov (6). Resnična incidenca PVT pa je verjetno podcenjena. Nekatere študije poročajo, da naj bi bila incidenca PVT v splošni populaciji 2–do 6-krat večja od incidence globoke venske tromboze (4). Incidenca je vsekakor bistveno višja pri podskupinah bolnikov z različnimi dejavniki tveganja (varikozno spremenjene vene, rak, nosečnost, trombofilija idr.) in se giblje na primer pri ljudeh z varikozno spremenjenimi venami od 4 do 59 % (7). PVT se v 60–80 % primerov pojavlja v povirju velike safenske vene, v 5–10 % primerih pa je obojestranska (3, 8). Umrljivost pri PVT je petkrat nižja v primerjavi z globoko vensko trombozo: v treh mesecih umre manj kot 1 % bolnikov s PVT (2).

PATOFIZIOLOGIJA

Kot pri nastanku globoke venske tromboze je tudi za nastanek PVT pomembna Virchowova triada, ki zajema poškodbo žilne stene, upočasnen pretok krvi (stazo) in povečano nagnjenost k strjevanju krvi. PVT se v 90 % primerov pojavlja v varikozno spremenjenih venah. V takem primeru najprej pride do poškodbe varikozno spremenjene vene, v kateri je že prisoten venski zastoj, in posledičnih vnetnih reakcij, tromboza v veni pa je sekundarni proces. Primer poškodbe žilne stene je tudi PVT, ki nastane kot posledica vstavljenih perifernih žilnih kanalov. Le v 10 % primerov pride do PVT v zdravi veni. V tem primeru gre običajno za povečano nagnjenost k strjevanju krvi, kar je lahko posledica prirojenih ali pridobljenih stanj, kot so trombofilija, nosečnost, uporaba hormonske terapije ali prisotnost malignomov (9).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpogostejši dejavnik tveganja za nastanek PVT so varikozno spremenjene povrhnje vene, vstavljeni intravenski katetri in infuzije nekaterih zdravil. Poleg tega so za nastanek PVT pomembni enaki sprožilni dejavniki, ki povečujejo tudi tveganje za vensko trombembolijo: operacije, imobilizacija, nosečnost, debelost, starost, uporaba oralnih kontraceptivov, aktivna rakava bolezen, avtoimunske bolezni, že prebolela venska trombembolija ter različna prirojena trombofilna stanja (faktor V Leiden, mutacija v genu za protrombin, pomanjkanje proteina C, S, antitrombina III idr.) (9, 10).

KLINIČNA SLIKA

PVT se kaže kot pordelo, toplo in boleče območje vzdolž površinske vene. Pogosto je mogoče zatipati trdo »vrvico«. Običajno ni izrazitega otekanja okončine, razen če je sočasno prisotna tudi globoka venska tromboza. Poleg bolečine so sistemski znaki običajno blagi (11). V redkih primerih, pri hudih oblikah bolezni ali ob sekundarnem vnetju, se lahko pojavijo povišana telesna temperatura, pospešena sedimentacija eritrocitov in levkocitoza. Ko akutne spremembe izginejo, lahko koža ostane hiperpigmentirana in otrdela, pogosto z obstoječo kronično zaprtostjo ali insuficientno povrhnjo veno (10, 11). Diferencialna diagnoza je

klinično lahko zahtevna, saj se podobni simptomi pojavljajo pri celulitisu, panikulitisu, eritemu nodozum, pikih insektov in limfangitisu (12). Potrebna je natančna anamneza tako za postavitev pravilne diagnoze kot tudi za prepoznavo dejavnikov tveganja.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA

Na diagnozo PVT posumimo ob značilni anamnezi in klinični sliki. Objektivno jo potrdimo z ultrazvokom.

Kdaj moramo opraviti ultrazvočno preiskavo?

Diagnoza PVT naj bi bila v prvi vrsti klinična, na podlagi anamneze in tipične klinične slike, vendar pa je ob vse več dokazih o povezavi PVT z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo priporočljiva ultrazvočna preiskava. Samo s kliničnim pregledom namreč ne moremo ustrezno oceniti obsega bolezni; dokazano je, da ga podcenimo v do 77 % primerov (11). Z ultrazvočno preiskavo lahko najdemo sočasno globoko vensko trombozo, ocenimo dolžino in rast tromba ter potrdimo diagnozo. Že omenjena raziskava POST je pokazala, da je imelo kar 23,5 % bolnikov ob diagnozi PVT sočasno tudi globoko vensko trombozo, več kot polovica globokih venskih tromboz pa ni bila nadaljevanje PVT; v 17 % primerov so ugotovili sočasno globoko vensko trombozo na drugi nogi (2). Ti izsledki podpirajo dosledno uporabo ultrazvoka pri diagnozi PVT. Študija POST je prav tako skušala ugotoviti ultrazvočne značilnosti, ki povečajo verjetnost sočasne globoke venske tromboze. Ugotovili so, da se tveganje znatno poveča, če je prizadeta perforantna vena ali če je PVT prisotna manj kot 3 cm od safeno-femoralnega ustja (2). Uporabo ultrazvoka tako priporočajo vedno, kadar obstaja sum na sočasno globoko vensko trombozo, kadar gre za PVT v poteku dolge ali kratke safenske vene ali če simptomi PVT kljub zdravljenju napredujejo. Mnenja o tem, ali je treba opraviti ultrazvočno preiskavo tudi na drugi nogi, so deljena (13). Ultrazvočno preiskavo naj bi ponovili še nekaj mesecev po prebolelem PVT za oceno kroničnega venskega popuščanja, saj z zdravljenjem popuščanja zelo verjetno preprečujemo pomembne ponovitve PVT (12).

Kakšna je vloga D-dimera v diagnozi PVT?

Za razliko od globoke venske tromboze in pljučne embolije D-dimer ni zanesljivo orodje v diagnozi PVT. Njegova specifičnost in občutljivost nista dovolj visoki za klinično uporabo, kar potrjujejo tudi nekateri avtorji (14). Sartori s sodelavci je npr. preučeval vlogo D-dimera pri diagnosticiranju PVT zgornjih okončin in ugotovil, da je D-dimer lahko negativen v kar 20 % primerov PVT (15).

Kdaj moramo opraviti dodatne preiskave za iskanje sprožilnega dejavnika?

Spontani PVT, ki nastane v zdravi veni, moramo vedno ločiti od PVT, ki nastane v varikozno spremenjeni veni. Dodatne preiskave zato opravimo vedno, kadar PVT ni povezan s krčnimi žilami, kadar bolezen kljub zdravljenju napreduje ali se ponavlja ali kadar imamo PVT na neobičajnih lokacijah oz. je migratoren. Pri teh bolnikih moramo vedno opredeliti sprožilne dejavnike. Potrebna je natančna anamneza in klinični pregled v smislu iskanja prikrite rakave bolezni. Preiskave za ugotavljanje trombofilije so verjetno upravičene le pri mlajših osebah s PVT brez jasnega sprožilnega dejavnika (16, 17).

ZDRAVLJENJE

Cilji zdravljenja PVT so lajšanje težav, preprečevanje rasti strdka, preprečevanje venske trombembolije in potrombotičnega sindroma.

Lajšanje težav

Lokalno zdravljenje je namenjeno lajšanju simptomov. Uporabljamo hladne obkladke, ki prinesejo znatno olajšanje težav. Pogosto uporabljamo tudi razne površinske heparinoidne kreme in gele iz skupine nesteroidnih antirevmatikov, čeprav ni jasnih podatkov o njihovi učinkovitosti. Heparinoidne kreme so bile v raziskavah primerjane s placebom in geli iz skupine nesteroidnih antirevmatikov pri zdravljenju PVT. Ena od raziskav je pokazala, da ni bilo pomembnih razlik v izidih med temi zdravljenji, kar nakazuje, da čeprav lahko lajšajo simptome, je njihova učinkovitost primerljiva s placebom (18). Sistemsko zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatikovi v peroralni obliki uporabljamo zaradi njihovih protibolečinskih in protivnetnih lastnosti za simptomatsko zdravljenje bolnikovih težav. Med seboj naj bi bili enako učinkoviti. Antibiotiki se ne uporabljajo rutinsko (aseptično vnetje), le kadar je prisotna bakterijska okužba (12).

Preprečevanje rasti strdka

Namen antikoagulacijskega zdravljenja je preprečevanje rasti strdka in njegove razširitve v globoki venski sistem. Do pred desetletjem, ko je bila objavljena raziskava CALISTO, so bila priporočila za antikoagulacijsko zdravljenje bolnikov s PVT zelo neenotna.

- a. Raziskava CALISTO, objavljena 2010, je bila prva randomizirana, dvojno slepa raziskava, ki je preučevala učinkovitost in varnost preventivnih odmerkov direktnega zaviralca faktorja Xa, fondaparina (2,5 mg), v primerjavi s placebom pri bolnikih z ultrazvočno potrjeno PVT na nogah. V raziskavo je bilo vključenih 3002 bolnikov s potrjeno PVT, daljšo od 5 cm. Izključitveni kriteriji so bili že prebolela venska trombembolija, PVT, ki je od safenofemoralnega ustja oddaljena manj kot 3 cm, aktivni rak ter hudo ledvično popuščanje. Bolnike so zdravili 45 dni in jih spremljali 77 dni. Bolniki, ki so bili zdravljeni z fondaparinom, so imeli znatno boljše rezultate v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Po 47 dneh je bilo v skupini, zdravljeni s fondaparinom, 85 % manj simptomatskih trombemboličnih zapletov (simptomatske pljučne embolije, globoke venske tromboze, simptomatske širitve PVT do safenofemoralnega ustja ali ponovitve PVT) in smrti kot v skupini z placebom. Učinki so bili vidni tudi še mesec dni po ukinitvi fondaparina. Učinek je bil enako izražen ne glede na starost, spol, prisotnost krčnih žil in oddaljenost od safeno-femoralnega ustja. Resne krvavitve so bile zelo redke (ena oseba v vsaki skupini). Na podlagi teh rezultatov je fondaparin v odmerku 2,5 mg enkrat dnevno za 45 dni pokazal visoko učinkovitost in varnost pri zdravljenju akutne PVT, z znatnim zmanjšanjem tveganja za zaplete, kot sta pljučna embolija in globoka venska tromboza, ter nizko pojavnostjo resnih neželenih učinkov (5).
- b. Raziskava SURPRISE, objavljena leta 2017, je preučevala učinkovitost in varnost rivaroksabana v primerjavi s fondaparinom pri bolnikih s povrhnjo vensko trombozo (PVT). Gre za multicentrično, randomizirano in dvojno slepo raziskavo, ki je vključevala 472 bolnikov s PVT dolžine najmanj 5 cm in vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja, kot so starost nad 65 let, moški spol, pretekla venska trombembolija (VTE), rak, avtoimunska bolezen ali tromboza nekrčnih ven. Preiskovanci so bili naključno razdeljeni v dve skupini: ena je prejela rivaroksaban (10 mg enkrat dnevno), druga pa fondaparin (2,5 mg enkrat dnevno) v obdobju 45 dni. Primarni opazovani izid je vključeval smrt, pljučno embolijo (PE), vensko trombozo (VT), ponovitev ali napredovanje PVT. Rezultati so pokazali, da rivaroksaban ni bil manj učinkovit od fondaparina, saj med skupinama ni bilo pomembnih razlik v opazovanih dogodkih (3 % vs. 2 %). V nobeni skupini ni bilo zabeleženih večjih krvavitev (19). Raziskava kaže, da je rivaroksaban v odmerku 10 mg učinkovit in varen za zdravljenje PVT, poleg tega

je cenovno ugodnejši in na voljo v obliki tablet. Kljub tem prednostim pa v Sloveniji trenutno nima uradne indikacije za zdravljenje PVT.

- c. Različne raziskave (POST, STEFLUX, VESALIO idr.) so primerjale zdravljenje z različnimi odmerki tako standardnih kot nizkomolekularnih heparinov v različnem trajanju pri zdravljenju PVT. Izsledki kažejo, da je zdravljenje z visokopreventivnimi odmerki v trajanju vsaj en mesec učinkovito, brez povečanega tveganja za krvavitve (2, 17, 20, 21).

Preprečevanje potrombotičnega sindroma

V manjši raziskavi, ki je vključevala 80 bolnikov, so ugotovili, da po treh tednih uporabe elastičnih nogavic ni bilo opaziti pomembnega zmanjšanja bolečine, števila zaužitih analgetikov, kožnega eritema in kakovosti življenja v primerjavi s skupino, ki ni nosila elastičnih nogavic (22). Smernice za zdravljenje venske tromboze in PVT ne dajejo specifičnih priporočil glede uporabe elastične kompresije pri PVT. Potrebne so nove raziskave za določitev učinkovitosti in optimalne dolžine trajanja terapije z elastično kompresijo pri PVT (12). Našim bolnikom s PVT priporočamo čim bolj normalno telesno dejavnost zaradi aktivacije mišične črpalke in kompresijsko zdravljenje predvsem v luči preprečevanja morebitnega potrombotičnega sindroma (24).

PVT je bolezen, ki jo lahko spremljajo resni zapleti, zato se pri zdravljenju ravnamo po smernicah in priporočilih. Slovenska priporočila za obravnavo bolnikov s PVT je izdalo Slovensko združenje za žilne bolezni leta 2017 (23). Spodaj navajam aktualne smernice, ki jih je izdalo Evropsko združenje za žilno kirurgijo (ESVS) leta 2021 (24).

SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE PVT (ESVS 2021)

1. Pri bolnikih s sumom na PVT na nogi je treba opraviti ultrazvočni pregled ven cele noge za opredelitev obsežnosti strdka in odkrivanje morebitne pridružene asimptomatske globoke venske tromboze (priporočilo stopnje IB).
2. Pri bolnikih z izolirano PVT na nogah, ki je krajša od 5 cm na ultrazvočni preiskavi, ki nimajo visoko tveganih dejavnikov, kot so rak, trombofilija ali bližina globokega venskega sistema, antikoagulacijsko zdravljenje ni potrebno (priporočilo IIIC).
3. Pri bolnikih s PVT nog, ki je več kot 3 cm oddaljena od stika z globokimi venami in daljša od 5 cm, se priporoča zdravljenje s fondaparinom 2,5 mg/dan (priporočilo stopnje IB).
4. Pri bolnikih s PVT nog, ki je več kot 3 cm oddaljena od stika z globokimi venami in daljša od 5 cm, so lahko visoko preventivni odmerki nizkomolekularnih heparinov alternativa fondaparinu (priporočilo stopnje IIaB).
5. Pri bolnikih s PVT nog, ki je več kot 3 cm oddaljena od stika z globokimi venami in daljša od 5 cm, se priporoča antikoagulacijsko zdravljenje (priporočilo stopnje IB).
6. Pri bolnikih s PVT, ki je manj kot 3 cm oddaljena od stika z globokimi venami, se priporoča zdravljenje s terapevtskimi odmerki antikoagulacijskih zdravil (priporočilo stopnje IC).
7. Pri bolnikih s PVT nog, ki kaže visoko tvegane klinične in/ali anatomske značilnosti, lahko razmislimo o trimesečnem antikoagulacijskem zdravljenju (priporočilo stopnje IIbC).
8. Pri bolnikih s PVT nog se akutna intervencija (poseg) na venah ne priporoča (priporočilo stopnje IIIC).
9. Pri bolnikih s PVT nog je treba razmisliti o zdravljenju insuficientnih povrhnjih ven, ko se akutna vnetna in protrombotična faza umiri, vsaj tri mesece po zadnjem trombotičnem dogodku (priporočilo stopnje IIaC).

ZAKLJUČEK

PVT je pogosta bolezen, ki ima več obrazov. Običajno je nenevarna in se pojavlja v varikozno spremenjenih venah nog. Lahko pa je povezana z resnimi trombemboličnimi zapleti. Klinična ocena, podprta z ultrazvokom, je ključna za pravočasno diagnozo in odločitev o ustreznem zdravljenju. Osnova zdravljenja so antikoagulacijska zdravila. Pozorni pa moramo biti, zlasti kadar se PVT približa vtočišču globokih ven, kadar se ponavlja ali širi. Kadar se PVT pojavi v nevarikozno spremenjeni veni, je lahko znanilka resne prikrita bolezni v ozadju.

LITERATURA

1. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: The STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831–8.
2. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218–24.
3. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis: The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011;105:31–9.
4. Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:964–72.
5. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222–32.
6. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155–60.
7. Karathanos C, Sfyroeras G, Drakou A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, et al. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: role of thrombophilia factors, age and body mass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:355–8.

8. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Tripp JS, Jones JP, et al. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* 2010;138:803–10.
9. Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis. II. Secondary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1–18.
10. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003;88:1410–21.
11. Mangiafico M, Costanzo L. Superficial Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Healthcare (Basel)* 2024;12:500.
12. Štalc M, Kozak M. Povrhnji tromboflebitis - vemo dovolj za nova priporočila? In: Kozak M, Blinc A, eds. *Bolezni ven: priročnik za obravnavo bolnikov*. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Zveza društev - Slovensko zdravniško društvo; 2011. p. 149–58.
13. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol* 2015;168:639–45.
14. Aguilar C, del Villar V. D-dimer is not useful for the diagnosis of isolated superficial venous thrombosis. *Am J Med* 2005;118:1417.
15. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Cini M, Legnani C, Palareti G, et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res* 2015;135:673–8.
16. Bregar U, Vižintin Cuderman T, Štalc M, Kozak M. Povrhinja venska tromboza. In: Kozak M, et al, eds. *Venska zgodba*. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Zveza društev - Slovensko zdravniško društvo; 2018. p. 61–8.
17. Prandoni P, Tormene D, Pesavento R, Vesalio Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: A double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152–7.
18. Bergqvist D, Brunkwall J, Jensen N, Persson NH. Treatment of superficial thrombophlebitis. A comparative trial between placebo, Hirudoid cream and piroxicam gel. *Ann Chir Gynaecol* 1990;79:92–6.
19. Beyer-Westendorf J, Schellong S, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Sahin K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e105–13.
20. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012;10:1026–35.
21. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report—Executive Summary. *Chest* 2021;160:2247–59.
22. Boehler K, Kittler H, Stolkovich S, Tzaneva S. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:465–71.
23. Kecelj N, Kozak M, Slana A, Šmuc Berger K, Šikovec A, Makovec M, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje kronične venske bolezni = Recommendations of the diagnosis and treatment of chronic venous disease. *Zdrav Vestn* 2017;86:345–61.
24. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9–82.

KAKO DOLOČITI INTENZIVNOST ZDRAVLJENJA PRI STAREJŠEM BOLNIKU – PRIPOROČILA

HOW TO DETERMINE THE INTENSITY OF TREATMENT IN AN ELDERLY PATIENT - RECOMMENDATIONS

MIŠO ŠABOVIĆ

IZVLEČEK

Starejši bolniki predstavljajo zelo raznoliko skupino v primerjavi z mlajšimi, zato zdravljenje zanje ni enotno, predvsem pa se razlikuje po stopnji intenzivnosti. Ocena intenzivnosti je prepuščena presoji zdravnika, ki pa se sooča s pomanjkanjem jasnih smernic, saj kliničnih raziskav, ki bi se osredotočale na starejše bolnike, ni veliko. Tega izziva so se začela zavedati tudi vodilna mednarodna združenja za različne bolezni, ki v svojih novejših smernicah še posebej izpostavljajo pristope za določanje intenzivnosti zdravljenja pri starejših. Vsa priporočila temeljijo na celoviti geriatrični oceni, ki vključuje pregled medicinskega, funkcionalnega, kognitivno-psihološkega in socialnega stanja. Med ključne dejavnike sodijo multimorbidnost, funkcionalno in kognitivno stanje ter pričakovana življenjska doba. Starejši bolniki se razvrščajo v tri skupine. Prva skupina vključuje bolnike z nekaj boleznimi, brez pomembnega funkcionalnega ali kognitivnega upada, ki imajo normalno pričakovano življenjsko dobo. Zanje se priporoča zdravljenje z enako intenzivnostjo kot pri mlajših. Na drugem koncu spektra je tretja skupina, kamor spadajo bolniki z izrazito multimorbidnostjo, hudim funkcionalnim in kognitivnim upadom ter posledično izrazito skrajšano pričakovano življenjsko dobo. Pri teh bolnikih se zdravila postopoma opuščajo in zdravljenje postane postopno predvsem simptomatsko. Vmesna, druga skupina, zajema bolnike z resno multimorbidnostjo, ki že vpliva na kakovost njihovega življenja, z blagim ali zmernim funkcionalnim in kognitivnim upadom ter nekoliko skrajšano predvideno življenjsko dobo. Pri tej skupini je pomembno, da se bolezni razvrstijo glede na pomembnost za bolnika in da se intenzivno zdravi tiste, kjer je dokazano, da koristi zdravljenja pretehtajo tveganja. Bolezni, ki so manj prioritete, se obravnavajo manj intenzivno. Ta pristop se je v praksi, od primarne do terciarne ravni oskrbe, izkazal kot učinkovito vodilo za enotno in optimalno zdravljenje starejših bolnikov.

Ključne besede: starejši bolniki, intenzivnost zdravljenja, geriatrična ocena, multimorbidnost, funkcionalni upad, kognitivni upad

ABSTRACT

Older patients represent a very different group compared to younger patients, so that the treatment for them is not uniform, but differs mainly in intensity. The assessment of intensity is at the discretion of the physician, who lacks clear guidelines as there is little clinical research focusing on elderly patients. The leading international associations for various diseases are becoming aware of this challenge and have emphasized approaches to determining treatment intensity in older patients in their recent guidelines. All recommendations are based on a geriatric assessment that includes a review of medical, functional, cognitive-psychological and social status. Key factors include multimorbidity, functional and cognitive status and life expectancy. Elderly patients are divided into three groups. The first group includes patients with only few diseases, without significant functional or cognitive impairment, who have a normal life expectancy. For them, treatment with the same intensity as for younger people is recommended. At the other end of the spectrum is the third group, which includes patients with pronounced multimorbidity, severe functional and cognitive impairment and thus a significantly shortened life expectancy. In these patients, medications are gradually discontinued and treatment gradually becomes mainly symptomatic. The middle, second group includes patients with multimorbidity which already affects their quality of life, with mild or moderate functional and cognitive impairment and a slightly shorter life expectancy. In this group, it is important to classify diseases according to their importance to the patient and to treat intensively those for which the benefits of treatment are proven to outweigh the risks. Diseases that are of lower priority are treated less intensively. In practice, from primary to tertiary care, this approach has proven to be an effective guide for consistent and optimal treatment of older patients.

Keywords: elderly patients, treatment intensity, geriatric assessment, multimorbidity, functional decline, cognitive decline.

KLJUČNE ZNAČILNOSTI STAREJŠIH BOLNIKOV, KI DOLOČAJO INTENZIVNOST ZDRAVLJENJA

Pri zdravljenju mlajših bolnikov se večinoma opiramo na podatke iz kliničnih raziskav in jasna priporočila. Za obravnavo starejših bolnikov pa je teh podatkov bistveno manj. Starejši bolniki, zlasti tisti z izrazito multimorbidnostjo, funkcionalnim in kognitivnim upadom, so praviloma izključeni iz velikih kliničnih raziskav, zato ni dovolj podatkov o njihovem zdravljenju. Včasih se uporablja pojem »kompleksnega« bolnika, ki je pri starejših veliko pogostejši kot pri mlajših. Kompleksni bolnik je oseba z več boleznimi in funkcionalnim upadom. Multimorbidnost je pri starejših precej bolj pogosta kot pri mlajših. Ključen trenutek pri slabšanju multimorbidnosti nastopi, ko začne ta izrazito vplivati na kakovost življenja. Takrat se stanje hitreje poslabšuje, bolezni postajajo bolj izražene, zapleti pogostejši in težji, pridružujejo se nove bolezni, kar vse skupaj še dodatno zmanjšuje kakovost življenja in vodi v slabe izide. Za starejše je značilno, da nimajo ene dominantne bolezni, ki jo spremljajo druge, kot je pogosto pri mlajših z osnovno boleznijo in komorbidnostjo. Poleg multimorbidnosti pri starejših pogostejše prihaja tudi do funkcionalnega in kognitivnega upada, ki sta v mlajših letih redkejša. Starejši se glede na funkcionalno in kognitivno stanje zelo razlikujejo – od tistih,

ki so povsem samostojni, do tistih, ki so že precej prizadeti, ne glede na njihovo kronološko starost. Funkcionalni upad, ki spremlja staranje, je najbolj opazen skozi pojav krhkosti. Krhkost je sindrom, za katerega so značilni utrujenost, izčrpanost, upočasnenost, zmanjšanje mišične moči in nenamerno hujšanje. Krhkost zmanjšuje sposobnost organizma za spopadanje z zunanji stresorji in napoveduje slabše izide. Kognitivni upad je pri starejših pogost in sega od blagih oblik, ki pogosto ostanejo neprepoznane, do hujših oblik demence. Tudi kognitivni upad napoveduje slabše izide zdravljenja. Učinkovitost zdravljenja se ob prisotnosti funkcionalnega in kognitivnega upada bistveno zmanjša, medtem ko se pogostost zapletov poveča. Zaradi zmanjšane odpornosti organizma na različne stresorje, med katere sodijo tudi kronične in akutne bolezni, je zdravljenje manj učinkovito, zapleti pa pogostejši. Predvidena življenjska doba je lahko krajša, na kar najbolj vplivajo multimorbidnost, funkcionalni in kognitivni upad. Ti trije dejavniki tvorijo negativno spiralo, ki vodi v znatno skrajšanje pričakovane življenjske dobe.

OCENA STAREJŠEGA BOLNIKA

Vsa priporočila glede intenzivnosti zdravljenja starejših temeljijo na oceni, ki jo omogoča celovita geriatrična ocena. Strokovnjaki z različnih medicinskih področij in geriatri so združili svoje znanje, izkušnje in strokovna mnenja (1-5) ter oblikovali smernice za obravnavo starejših bolnikov. Stanje starejšega bolnika je namreč odvisno od štirih ključnih področij: medicinskega, funkcionalnega, kognitivno-psihološkega in socialnega. Zato je celovit geriatrični pregled nujen, vendar se lahko izvaja v različnih obsegih. Pomembno pa je, da vedno vključuje oceno vseh štirih področij. Pri oceni intenzivnosti zdravljenja so ključni podatki o boleznih oziroma multimorbidnosti ter izračun pričakovane življenjske dobe na podlagi medicinske ocene. Funkcionalno stanje ocenjujemo s pomočjo ocene krhkosti, sposobnosti opravljanja dnevnih aktivnosti in specifičnih funkcionalnih testov, medtem ko se kognitivno stanje preverja s kognitivnimi testi. Priporočamo uporabo geriatričnih testov in pregledov, kot so natančno opisani v Delovnem zvezku v spletni učilnici za študente Medicinske fakultete v Ljubljani v sklopu predmeta Geriatrija (6). Ti podatki so ključni za hitro oceno stanja bolnika in razvrstitev v ustrezno skupino glede na potreben obseg zdravljenja. Obseg pregleda je različen od daljših do krajših inčic. Poleg tega so koristni tudi vsi drugi podatki, pridobljeni s celovito geriatrično oceno. Priporočljivo je, da se podatek o intenzivnosti zdravljenja vključi v Poročilo o stanju starejšega bolnika, ki je prav tako natančno opisan v spletni učilnici za študente Medicinske fakultete v Ljubljani v sklopu predmeta Geriatrija (6). Nekateri strokovnjaki za oceno intenzivnosti zdravljenja priporočajo še krajše metode, ki ocenjujejo en dejavnik, kot je na primer ocena krhkosti. V praksi pa se pogosto izkaže, da je za bolj natančno oceno potrebno upoštevati več dejavnikov.

RAZVRSTITEV STAREJŠIH BOLNIKOV GLEDE NA STOPNJO INTENZIVNOSTI ZDRAVLJENJA

Združenja praviloma priporočajo razvrstitev starejših bolnikov v tri skupine, kar se je izkazalo za najbolj učinkovito rešitev. V prvi skupini so starejši z blago multimorbidnostjo, ki ne vpliva bistveno na kakovost življenja, in z minimalnim ali odsotnim funkcionalnim ter kognitivnim upadom. Njihova pričakovana življenjska doba je primerljiva s splošno pričakovano življenjsko dobo za njihovo starostno skupino. Druga skupina zajema starejše z izrazitejšo multimorbidnostjo, ki že vpliva na kakovost življenja, ter z očitnimi znaki funkcionalnega ali kognitivnega upada. Njihova pričakovana življenjska doba je nekoliko skrajšana. V tretji

skupini so bolniki z napredovalo multimorbidnostjo, ki močno poslabšuje kakovost življenja, pogosto v napredovali fazi bolezni. Pri teh bolnikih je prisoten hud funkcionalni in kognitivni upad, življenjska doba pa je močno skrajšana, običajno na manj kot dve leti. Ker se stanje starejših bolnikov lahko sčasoma spreminja, zlasti ob poslabšanjih bolezni ali hospitalizacijah, je pomembno, da se ocena redno ponavlja.

STOPNJE INTENZIVNOSTI ZDRAVLJENJA V RAZLIČNIH SKUPINAH BOLNIKOV

Priporočila predlagajo naslednji pristop k zdravljenju starejših bolnikov. Pri bolnikih iz prve skupine se zdravljenje po intenzivnosti skoraj ne razlikuje od tistega pri mlajših bolnikih. Pričakujemo podobno učinkovitost zdravljenja in pojavnost zapletov kot pri mlajši populaciji. V tretji skupini pa zdravila običajno postopno opustimo, razen tistih, katerih ukinitve bi vodila v hitro, hudo poslabšanje ali smrt, in se osredotočimo na simptomatsko zdravljenje. Nekatere bolezni, kot je sladkorna bolezen, zdravimo le toliko, da preprečimo zaplete, ki bi nastali zaradi prekinitve terapije. Glavni poudarek je na obvladovanju akutnih simptomov, medtem ko dolgoročno zdravljenje opustimo, saj ne prinaša koristi, lahko pa povzroči dodatne zaplete. Pri bolnikih iz druge skupine je treba bolezen razvrstiti po pomembnosti za posameznika in intenzivno zdraviti le tiste, ki imajo za bolnikovo stanje in kvaliteto življenja največji pomen. Zdravljenje se osredotoča na bolezni, za katere obstajajo trdni dokazi iz literature in priporočil, da koristi zdravljenja pretehtajo tveganja. Intenzivno zdravljenje bolezni, za katere ni jasnih dokazov o učinkovitosti pri starejših, pogosto vodi v zaplete in slabe rezultate. Bolniki s pomembno multimorbidnostjo ter funkcionalnim in kognitivnim upadom imajo že oslabilen mehanizem ohranjanja ravnovesja (homeostaze), zato lahko preveč agresivno zdravljenje deluje kot stresor, ki še poslabša njihovo stanje. V praksi se intenzivnost zdravljenja pogosto določa na podlagi subjektivne ocene bolnikovega stanja ali zgolj kronološke starosti, kar ni ustrezno. Zdravniki pogosto nimajo jasnih smernic, na katere bi se lahko oprli. S povečanjem populacije starejših so to težavo prepoznala tudi mednarodna združenja za različne bolezni, ki so začela izdajati priporočila za zdravljenje starejših (1-5). Ta priporočila se že postopoma uvajajo, vendar še ne v zadostni meri. Na nekaterih področjih medicine, kot sta onkologija in kardiovaskularna medicina, so ta priporočila že bolj uveljavljena, medtem ko drugje še niso dovolj sistematično vključena v prakso. Poznavanje tega koncepta je še posebej pomembno za družinske zdravnike, saj najbolje poznajo starejšega bolnika in koordinirajo delo specialistov. Kot pri vsaki novosti, bo tudi tukaj potreben čas za uveljavitev. Verjetno je vzrok za počasno sprejemanje pomanjkanje informacij in znanja na tem področju, pa tudi premalo zavedanja o pomembnosti teh priporočil. Pomembno je poudariti, da lahko tako preveč kot premalo intenzivno zdravljenje pri starejših vodi v slabe izide, zato je treba obravnavo prilagoditi individualnim potrebam bolnika. Intenzivnost zdravljenja se razlikuje glede na pripadnost bolnika eni od treh skupin.

ZAKLJUČEK

Intenzivnost zdravljenja starejših bolnikov postaja vse bolj prepoznana kot ključni izziv obravnave starejših bolnikov. Najboljše rezultate dosežemo, kadar je zdravljenje prilagojeno optimalni ravni intenzivnosti, saj preveč ali premalo intenzivno zdravljenje lahko vodi v slabe izide. Starejše bolnike je smiselno razvrstiti v tri skupine. Pri tistih, ki imajo blago multimorbidnost in so brez večjih funkcionalnih ali kognitivnih upadov, naj bo zdravljenje enako kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih z izrazitejšo multimorbidnostjo, ki že vpliva na

kakovost življenja, ter z blagim do zmernim funkcionalnim in kognitivnim upadom ter nekoliko krajšo življenjsko dobo, je potrebno intenzivno zdraviti tiste bolezni, ki so ključne za nadaljnje ohranjanje kakovosti življenja. Te bolezni so običajno tiste, za katere imamo v literaturi dovolj dokazov o učinkovitosti zdravljenja. Po drugi strani pa intenzivno zdravljenje drugih, manj pomembnih bolezni ni smiselno, saj predstavlja dodaten stres za organizem, ki je že oslabiljen. Ko so multimorbidnost in funkcionalni ter kognitivni upadi močno napredovali in je pričakovana življenjska doba močno skrajšana, intenzivno zdravljenje nima smisla. V tem primeru ne prinaša koristi in lahko poslabša kakovost življenja. V takih primerih se osredotočimo predvsem na simptomatsko zdravljenje in postopno opuščamo zdravila. Za optimalno zdravljenje starejših bolnikov je zato priporočljivo uporabljati strukturirane smernice, ki so bile preizkušene v klinični praksi in jih podpirajo mednarodna strokovna združenja. Tak pristop omogoča boljšo usmeritev pri obravnavi starejših bolnikov in zmanjšuje dileme, ki bi se sicer pojavile brez uporabe strukturiranih navodil in koncepta, ki temelji na specifičnih potrebah populacije starejših bolnikov.

LITERATURA

1. Writing Committee; Birtcher KK, Allen LA, Anderson JL, Bonaca MP, Gluckman TJ, Hussain A, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Integrating Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Multimorbidity Treatment: A Framework for Pragmatic, Patient-Centered Care: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:292-317.
2. Goyal P, Kwak MJ, Al Malouf C, Kumar M, Rohant N, Damluji AA, et al. Geriatric Cardiology: Coming of Age. *JACC Adv* 2022;1:100070.
3. Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SL, Krishnaswami A, Goodlin SJ, Hart LL, et al; Geriatric Cardiology Section Leadership Council, American College of Cardiology. Domain Management Approach to Heart Failure in the Geriatric Patient: Present and Future. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1921-36.
4. Boyd C, Smith CD, Masoudi FA, Blaum CS, Dodson JA, Green AR, et al. Decision Making for Older Adults With Multiple Chronic Conditions: Executive Summary for the American Geriatrics Society Guiding Principles on the Care of Older Adults With Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:665-73.
5. Strain WD, Down S, Brown P, Puttanna A, Sinclair A. Diabetes and Frailty: An Expert Consensus Statement on the Management of Older Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2021;12:1227-47.
6. Delovni zvezek. Dostopno v spletni učilnici. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2024. Dosegljivo 23.10.2024 na URL: https://pouk.mf.unilj.si/pluginfile.php/119666/mod.resource/content/1/Delovni_zvezek_2023.pdf.



PREPREČEVANJE
NOTRANJNH BOLEZNI
S CEPLJENJEM

X

CEPIVA IN CEPLJENJE STAREJŠIH

VACCINES AND VACCINATION IN ELDERLY

ALOJZ IHAN

IZVLEČEK

Naraščajoč delež starostnikov, ki so zaradi upadanja imunske zmožnosti bolj občutljivi na okužbe, zahteva prilagoditev cepilnih strategij tudi tej populaciji. Pri cepivih za starejše so narejene izboljšave bodisi z dodajanjem novih adjuvansov – kot pri novem rekombinantu cepivo proti pasavcu ali s povečanjem antigenske koncentracije, kot pri cepivih proti gripi. Rekombinantno cepivo proti herpesu zosteru je tudi pri starejših učinkovito in nudi dolgotrajno zaščito. Izboljšana učinkovitost in sočasno dajanje cepiv na starejšim dostopen način bi omogočilo, da bi se precepljenost starostnikov v Sloveniji izboljšala. Da bi dvignili delež cepljenih starostnikov pri nas, bo ozaveščanje splošne in strokovne javnosti o dobrobiti cepljenja tudi v tej starostni skupini ključnega pomena.

Ključne besede: cepiva, starejši, gripa, respiratorni sincicijski virus, covid-19, pasavec.

ABSTRACT

The growing proportion of the elderly, who are more susceptible to infections due to a decline in immune capacity, requires adaptation of vaccination strategies to this population as well. In vaccines for the elderly, improvements are made either by adding new adjuvants – as with a new recombinant rabies vaccine or by increasing the antigenic concentration, as in influenza vaccines. The recombinant vaccine against herpes zoster is also effective in the elderly and offers long-term protection. Improved efficiency and the simultaneous administration of vaccines in a manner accessible to the elderly would allow the vaccination of the elderly in Slovenia to improve. In order to increase the share of vaccinated elderly people in our country, awareness of the benefits of vaccination among the general and professional public will also be age group is crucial.

Keywords: vaccines, elderly, influenza, RSV, covid-19, zoster.

UVOD

Staranje je programiran proces, katerega evolucijski namen je zamejiti življensko dobo posameznikov na optimum za preživetje biološke vrste. Osnovni programirani mehanizmi staranja (oksidativne poškodbe, hormonske spremembe, imunska neodzivnost, deregulacija vnetja, kancerogeneza) so podobni tako pri kratkoživečih vrstah (na primer miši) kot pri dolgoživečih vrstah (človek). Tudi relativna dinamika starostnih sprememb (pojavljanje

posameznih sprememb in bolezni) je podobna pri vseh živalskih vrstah, zato je mogoče iz študij kratkoživečih vrst (vinske mušice, miši) pridobiti veliko podatkov o procesih staranja pri ljudeh. Imunski sistem je primer tkiva, ki kaže izrazite od starosti odvisne spremembe. Ker je delovanje imunskega sistema zelo pomembno za delovanje celotnega organizma (obramba pred mikrobi in uravnavanje vnetja), je „staranje“ imunskega sistema pomemben dejavnik staranja organizma kot celote. Hkrati pa je delovanje nekaterih vrst imunskih celic (limfocitov B, celic NK) med najboljšimi znanimi korelati »biološke starosti«. Zmanjšana imunska odzivnost in posledične okužbe lahko močno preobremenijo in okvarijo posamezna tkiva in organe starajočega se človeka, kar močno zmanjša njegovo življensko dobo (naprimer pljučnica); podobne posledice ima tudi slabše uravnavanje imunskega odzivanja in vnetja, ki pospešuje kronične vnetne spremembe (npr. ateroskleroza) (2).

Pri starostniku se imunske celice počasneje in manj silovito odzivajo na vdor mikrobov v telo, zlasti pa je prizadeta njihova natančnost pri razlikovanju med tujki (mikrobi) in lastnimi telesnimi celicami. Zmanjšana natančnost imunskih celic je verjetno povezana tudi s slabšo zmožnostjo prepoznavanja in kontrole rakastih celic, po drugi strani pa s povečano občutljivostjo za nastanek bolezni, ki so povezane s slabo kontrolo vnetja (npr. bolezni srca in ožilja, Alzheimerjeva bolezen) ali avtoimunosti (npr. revmatoidni artritis). Posameznih dejavnikov, ki prispevajo k starostnemu upadu imunskih funkcij je veliko in pogosto je težko ugotoviti, ali so primarno spremenjene imunske funkcije, ali pa slabše funkcioniranje drugih tkiv (sluznic, krvnega obtoka) povzroča večjo verjetnost okužb, ki privedejo k spremembam imunskega odzivanja (3).

S starostjo povezana zmanjšana imunska odzivnost je opažena pri vseh bioloških vrstah v njihovem obdobju staranja, ne glede na njihovo absolutno dolžino življenja; pri ljudeh pa je prav zmanjšana imunska odzivnost med glavnimi dejavniki obolevnosti in smrtnosti starejših. S starostjo se predvsem zmanjša odzivanje na nove okužbe, zmanjšano je tudi odzivanje na cepiva (4).

Biološke spremembe, ki v starosti povzročajo upad imunskih funkcij so najprej povezane z zmanjšanim nastajanjem novih imunskih celic. Imunske celice nastajajo v kostnem mozgu, tam pa se s staranjem zmanjšuje razmnoževanje hematopoetskih izvornih celic zaradi oksidativnih poškodb in krajšanja telomer. Starostno zmanjšana aktivnost kostnega mozga privede tudi do zmanjšane proizvodnje imunskih celic – fagocitnih celic, celic naravnih ubijalk (NK) in limfocitov B. Zlasti krvna koncentracija limfocitov B, ki je najbolj neposredno povezana s hitrostjo limfopoeze v kostnem mozgu, je dober odraz »biološke starosti« imunskega sistema (5).

Verjetno najbolj temeljito pa staranje vpliva na delovanje limfocitov T. Proizvodnja limfocitov T je odvisna od kostnega mozga, kjer nastajajo predhodniki limfocitov T, ki se prek krvi selijo v timus. Še večja omejitev nastajanja limfocitov T je timus, ki se že po drugem desetletju življenja močno zmanjša, hkrati se zmanjša količina v timusu nastalih zrelih »naivnih« limfocitov. Že v tretjem desetletju starosti ima človek le še desetino ali dve naivnih limfocitov T, njihov delež pa v nadaljnjih desetletjih stmo pada. Količina limfocitov T pa se pretežno vzdržuje z delitvijo zrelih limfocitov T na periferiji (pod vplivom citokinov IL-7, IL-15, IL-2). Po drugi strani pa se količina limfocitov B vzdržuje zaradi stalne produkcije novih v kostnem mozgu (pod vplivom citokina IL-7) – zato je količina limfocitov B dober odraz dejavnosti kostnega mozga (6).

Čeprav so starostne spremembe imunskih funkcij najbolj opazne pri delovanju limfocitov T, pa je prizadeto tudi protitelesno odzivanje. S starostjo značilno upadajo koncentracije limfocitov B, kar odraža predvsem upad delovanja kostnega mozga. Med limfociti B je zlasti zmanjšan delež naivnih limfocitov B (CD27-), temu ustrezno pri starostniku upadajo plazemske koncentracije IgM in IgD. Zaradi pomanjkanja ustreznih limfocitov T se limfociti B aktivirajo na način, ki je neodvisen od limfocitov T. Zato nastajajo protitelesa, ki so večinoma usmerjena proti sladkornim antigenom črevesnih bakterij (IgG2) in imajo manjšo raznolikost vezišč za antigene. Ustrezno temu so taka protitelesa manj učinkovita v obrambi proti novim okužbam, obenem pa s svojim vezanjem na sicer neškodljive molekule črevesnih bakterij povzročajo kronično aktivacijo vnetja v črevesni sluznici. Zato pri starostniku ni nujno, da se mu zmanjšuje koncentracija protiteles v plazmi (to je bolj znak stradanja in / ali katabolnega tipa presnove), pač pa so protitelesa manj funkcionalna ali celo patološka (avtoimunost, preobčutljivost) (7).

ODZIV NA CEPLJENJE V STAROSTI

Odziv na cepljenje je v starosti značilno spremenjen, titer in afiniteta protiteles po cepljenju sta manjša. V bezgavkah s starostjo zaradi motenega predstavljanja antigenov slabše poteka afinitetno dozorevanje limfocitov B, zato se afiniteta protiteles pri kroničnih okužbah počasneje povečuje. Zaradi zmanjšanega nastajanja naivnih limfocitov B v kostnem mozgu in kompenzatornega razmnoževanja pretežno spominskih limfocitov B se zmanjšuje raznolikost protitelesnih vezišč, ki so na voljo za obrambo pred mikrobi (4). Tudi koncentracija protiteles po cepljenju pri starostnikih pada hitreje kot pri mladih. Redno cepljenje v mlajših letih pomembno prispeva k temu, da so odzivi na pozitivne odmerke tudi pri starostniku večji (1).

PRIPOROČENA CEPLJENJA ZA STAROSTNIKE

Center za preprečevanje in nadzor bolezni (CDC) priporoča cepljenje starejših od 65 let s cepivom proti gripi in pnevmokoknim okužbam ter starejših od 60 let s cepivom proti pasavcu. Prav tako so v odrasli dobi in starosti priporočeni redni pozitivitveni odmerki proti tetanusu vsakih 10 let ter pozitivno cepljenje proti davici in oslovskemu kašlju pri osebah, ki v odrasli dobi še niso prejele pozitivnega odmerka proti tema dvema boleznima (3). Tudi slovenska priporočila so zelo podobna. Med priporočena cepljenja za starostnike v Sloveniji, NIJZ uvršča cepljenje proti covid-19, cepljenje proti gripi, cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, cepljenje proti pasavcu, cepljenje proti tetanusu, in cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu, ki je endemičen v Sloveniji (9).

LITERATURA

1. Burke M, Rowe T. Vaccinations in older adults. *Clin Geriatr Med* 2018;34:131-43.
2. Li H, Lin S, Wang Y, Shi Y, Fang X, Wang J, Cui H, Bian Y, Qi X. Immunosenescence: A new direction in anti-aging research. *Int Immunopharmacol* 2024;141:112900.
3. Anastassopoulou C, Ferous S, Medić S, Siafakas N, Boufidou F, Gioula G, Tsakris A. Vaccines for the Elderly and Vaccination Programs in Europe and the United States. *Vaccines (Basel)* 2024;12:566.
4. Sauer M, Vasudevan P, Meghani A, Luthra K, Garcia C, Knoll MD, Privor-Dumm L. Situational assessment of adult vaccine preventable disease and the potential for immunization advocacy and policy in low- and middle-income countries. *Vaccine* 2021;39:1556-64.
5. Allen JC, Toapanta FR, Chen W, Tennant SM. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine* 2020;38:8264-72.
6. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing* 2019;16:25.
7. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:287-302.
8. Jiang G, Zou Y, Zhao D, Yu J. Optimising vaccine immunogenicity in ageing populations: key strategies. *Lancet Infect Dis* 2024:S1473-3099(24)00497-3.
9. Cepljenje starejših. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, NIJZ; 2024. Dosegljivo 23.10.2024 na URL: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/cepljenje-starejsih/>.

CEPLJENJE PROTI HPV

HPV VACCINATION

RENATA KOŠIR POGAČNIK^{1,2}, ŠPELA SMRKOLJ^{2,3}

IZVLEČEK

Okužbo s HPV največkrat povezujemo z rakom na materničnem vratu. Breme bolezni zaradi HPV je veliko tako pri ženskah kot tudi pri moških. HPV povzroča poleg rakov materničnega vratu in nožnice tudi rake zadnjika, penisa in ustnega dela žrela ter genitalne bradavice. Vključitev moških in žensk v cepljenje proti HPV dodatno pospeši celostno zmanjševanje bremena bolezni zaradi HPV. Eden najbolj učinkovitih ukrepov za preprečevanje okužb s HPV in njenih posledic je prav cepljenje proti HPV. Cepiva proti HPV so zelo učinkovita in kažejo zelo dober varnostni profil. V Sloveniji je bilo cepljenje od leta 2009 na voljo brezplačno za vse deklice v 6. razredu osnovne šole. Od leta 2024 je v Sloveniji cepljenje proti HPV na voljo za deklice in dečke od 6. razreda osnovne šole dalje ter tudi za vse mlade do 26. leta starosti. Stroški cepljenja so pokriti iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Ključne besede: humani papilomavirus, rak materničnega vratu, preventiva, cepljenje.

ABSTRACT

HPV infection associated with cervical cancer. The disease burden due to HPV is high in both women and men. In addition to cervical and vaginal cancer, HPV also causes anal, penile, oropharyngeal cancer and genital warts. The inclusion of men and women in HPV vaccination further accelerates the overall reduction of the disease burden due to HPV. One of the most effective measures to prevent HPV infections and its consequences is and remains HPV vaccination. HPV vaccines are highly effective and show a very good safety profile. In Slovenia, since 2009, vaccination has been available free of charge for all girls in the 6th grade of primary school. Starting this year, 2024, vaccination against HPV is available in Slovenia for girls and boys from the 6th grade of primary school onwards, as well as for all young people up to the age of 26. Vaccination costs are covered from the funds of the health insurance.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, prevention, vaccination.

UVOD

Človeški papilomavirusi (*angl.* Human papilloma viruses, HPV), ki jih označujemo z mednarodno kratico HPV, se nahajajo v koži in sluznicah ljudi. Okužbe s HPV so zelo pogoste, saj se vsaj enkrat v življenju okužimo skoraj vsi, v stik s HPV pride večina spolno aktivnih oseb v Sloveniji in po svetu. Poznamo več kot 200 različnih genotipov HPV, od tega približno 45 genotipov HPV, ki povzročajo okužbe spolovil, rodil, zadnjika in ustnega dela žrela. Okužbe s HPV večinoma potekajo brez značilnih simptomov in znakov, zato večina ljudi ne ve, da so okuženi. Pri večini oseb (90 %) okužba v dveh letih spontano mine, pri nekaterih (10 %) pa se lahko razvije dolgotrajna okužba s HPV, ki lahko povzroči nastanek genitalnih bradavic ali določenih rakov (1, 2). HPV so glavni vzrok za nastanek genitalnih bradavic in raka materničnega vratu, povezani pa so tudi z nastankom drugih rakov in papilomov grla tako pri moških kot pri ženskah. Za okužbo s HPV ni zdravila. Lahko se zdravijo le bolezni, ki nastanejo kot posledica te okužbe, kot npr. predrakave spremembe materničnega vratu in rak materničnega vratu ter genitalne bradavice. Pred okužbo s HPV pa se je mogoče zaščititi s cepljenjem. V Sloveniji je na voljo devervalentno cepivo, to varuje pred sedmimi najpogostejšimi nevarnejšimi genotipi HPV, ki lahko povzročajo predrakave spremembe in raka materničnega vratu ter nekatere druge rake spolovil, danke in ustnega dela žrela, ter pred dvema manj nevarnima genotipoma HPV, ki povzročata genitalne bradavice.

POTEK OKUŽBE S HPV

Okužba s HPV se prenaša s tesnimi stiki s kožo ali sluznico okužene osebe (ljubkovanje, stiki s kožo genitalnega področja, vaginalni spolni odnosi, analni spolni odnosi, oralni spolni odnosi, spolni odnosi med istospolnimi partnerji). Med različnimi deli telesa jo lahko prenašamo tudi z rokami. Okužba se lahko prenese tudi z matere na novorojenčka ob porodu.

Večina okužb s HPV poteka brez znakov bolezni in okužena oseba ne ve za okužbo. Te okužbe so večinoma prehodne in brez posledic minejo v 12 do 24 mesecih. Tudi okužbe z nevarnejšimi genotipi HPV so najpogostejše prehodne in nikoli ne povzročijo bolezni. Vendar pa pri manjšem deležu okuženih ljudi okužba vztraja, takšne okužbe so lahko dolgotrajne ali latentne. Le dolgotrajna, več let trajajoča okužba z nevarnejšimi genotipi HPV lahko povzroči predrakave spremembe in raka materničnega vratu, nožnice pri ženskah ter zunanega spolovila, zadnjika in raka ustnega dela žrela pri obeh spolih, saj se lahko ponovno aktivira kadar koli v življenju. Pogosto ne moremo določiti, kdaj je prišlo do prve okužbe.

NEVARNE SPREMEMBE, KI JIH POVZROČA HPV

Dolgotrajna okužba z nevarnejšimi HPV lahko povzroči predrakave spremembe materničnega vratu visoke stopnje. Predrakave spremembe odkrivamo z rednimi presejalnimi pregledi v državnem programu za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA. Te spremembe lahko odkrijemo le z mikroskopskim pregledom brisa materničnega vratu, ki ga odvzame ginekolog med preventivnim ginekološkim pregledom. Redni preventivni pregledi enkrat v treh letih omogočajo, da pri navidezno zdravih ženskah brez znakov bolezni odkrijemo predrakave spremembe, ki jih zdravimo in s tem preprečimo raka materničnega vratu. Mikroskopski pregled celic brisa materničnega vratu je znan tudi kot test PAP (imenuje se po njegovem izumitelju, grškem zdravniku Georgu Papanicolaou).

Glede na vrsto novotvorbe oz. sposobnost virusa, da ob dolgotrajni okužbi sproži maligno transformacijo okužene celice, jih razdelimo v t. i. nizkorizične genotipe (med njimi klinično

najpomembnejša 6 in 11) ter visokorizične genotipe (med njimi klinično najpomembnejši 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 61) (1). Nizkorizični genotipi so udeleženi predvsem pri nastanku anogenitalnih bradavic in papilomatoze grla, visokorizični pa pri nastanku tako rekoč 100 % primerov raka materničnega vratu (MV), 88 % raka zadnjika, 78 % raka nožnice, 25 % raka zunanjega spolovila, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (3). Prisotnost HPV okužbe tako ni edini, je pa nujni predpogoj za nastanek raka MV (4).

DOSTOPNOST, SHEMA IN ZNAČILNOSTI CEPIVA PROTI HPV

V Evropi Evropska agencija za zdravila (EMA) dovoljuje uporabo treh cepiv proti HPV: dvo-, štiri- in devetvalentno cepivo, kar ustreza zaščiti pred dvema, štirimi oz. devetimi genotipi HPV. V Sloveniji je dvovalentno cepivo (Cervarix®, GlaxoSmithKline) (10) v uporabi od leta 2007 in ščiti pred okužbo z genotipom 16 in 18; štirivalentno cepivo (Gardasil®, prehodno tudi Silgard®, Merck) (5) je bilo v uporabi v obdobju od leta 2006 do 2018 in ščiti pred okužbo z genotipi 6, 11, 16 in 18; devetvalentno cepivo (Gardasil® 9, Merck) (6) uporabljamo od leta 2016 in ščiti pred okužbo z genotipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

V Sloveniji je bilo cepivo proti HPV v šolskem letu 2009/10 uvedeno kot neobvezno cepljenje v program cepljenja za deklice 6. razredov osnovne šole; sprva kot štirivalentno, od šolskega leta 2016/17 pa kot devetvalentno cepivo. Do 15. leta je za cepljenje potrebna privolitev staršev. Cepljenje je od letošnjega leta v Sloveniji na voljo za deklice in dečke od 6. razreda osnovne šole dalje in je na voljo tudi za vse mlade do 26. leta starosti ter je krito iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Najprej je program omogočal brezplačno cepljenje samo deklet, ki so bile takrat v 6. razredu, a kmalu je postalo jasno, da je za zmanjšanje prenosa virusa in zmanjšanje bremena boleznih potrebno cepljenje tako deklet kot tudi fantov. Ne gre za obvezno cepljenje, ga pa strokovnjaki različnih strok, ki se srečujemo s problematiko HPV, zelo priporočamo, saj gre za cepivo, ki dejansko preprečuje raka.

S cepivi proti HPV lahko cepimo posameznike od 9. leta starosti dalje (5–7). Pri shemi cepljenja z devetvalentnim cepivom (6) se upošteva starost ob začetku cepljenja, in sicer če je posameznik cepljen v obdobju od 9. do vključno 14. leta starosti, cepimo z dvema odmerkom v razmiku vsaj šestih mesecev (shema 0 in 6 mesecev). Če cepimo v starosti 15 let in več, cepimo s tremi odmerki v razmiku dveh in nato šestih mesecev (shema 0, 2 in 6 mesecev). Bolj kot točna starost cepljenja je pomembno, da cepimo pred nastopom prvih spolnih odnosov, ko tudi najpogosteje pride do okužbe s HPV.

Značilnost cepiva je, da ščiti pred točno določenimi genotipi HPV in torej ne izzove navzkrižne imunosti za druge genotipe (5–7). Devetvalentno cepivo tako ščiti pred okužbo z dvema nizkorizičnima genotipoma HPV 6 in 11, ki sta odgovorna za vznik vsaj 90 % primerov genitalnih bradavic, ter pred okužbami s sedmimi visokorizičnimi tipi HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, ki so vzročno povezani z nastankom okrog 90 % raka materničnega vratu (6). Prav tako ščiti pred več kot 95 % primerov adenokarcinoma in situ, okoli 75–85 % s HPV povezanih predrakavih sprememb MV, okoli 75–85 % s HPV povezanih predrakavih in rakavih sprememb nožnice in zunanjega spolovila ter okoli 85–95 % s HPV povezanih predrakavih in rakavih sprememb zadnjika (6). Cepivo ne ščiti oz. ne pozdravi že prisotne okužbe ali njenih posledic.

UČINKOVITOST, VARNOST IN STRATEGIJA CEPLJENJA PROTI HPV

Cepivo proti HPV je v uporabi že več kot deset let in v tem obdobju se je izkazalo kot zelo varno in učinkovito cepivo ob visoki imunogenosti (8–10). Zaščita cepiva bi lahko bila dolgotrajna, vsekakor pa naj bi po podatkih raziskav trajala vsaj deset let (10), pri čemer trenutno velja, da poživitveni odmerki niso potrebni in je možno sočasno cepljenje z drugimi cepivi (6).

V *The New England Journal of Medicine* je Leijeva s sodelavci predstavila rezultate vpliva cepljenja proti HPV na incidenco raka materničnega vratu na Švedskem (11). V raziskavi je bilo zajetih 1.672.983 deklet in žensk v starosti od 10 do 30 let v obdobju od leta 2006 do 2017. Z vsaj enim odmerkom štirivalentnega cepiva proti HPV je bilo cepljenih 527.871 posameznic, 83,2 % vseh cepljenih je bilo cepljenih v starosti 17 let ali manj. Za rakom materničnega vratu je zbolelo 19 žensk, ki so bile cepljene s štirivalentnim cepivom proti HPV, in 538 žensk, ki niso bile cepljene. Kumulativna incidenčna stopnja raka materničnega vratu je znašala 47/100.000 žensk, ki so bile cepljene proti HPV in 94/100.000 žensk, ki niso bile cepljene. Po prilagoditvi incidenčne stopnje starosti koledarskemu letu, državi prebivanja, lastnostim staršev (izobraženost, prihodek gospodinjstva, država materinega rojstva ter materina družinska anamneza) je prilagojena incidenčna stopnja raka MV znašala 0,12 za dekleta, ki so bila proti HPV cepljena pred 17. letom starosti, kar pomeni, da je cepljenje proti HPV zmanjšalo tveganje za nastanek RMV pri cepljenih dekletih, mlajših od 17 let, za 88 %.

Varnost cepiv proti HPV redno spremljata Globalni svetovalni odbor za varnost cepiv (GAV-CVS) pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) in Evropska agencija za zdravila (EMA). Po podatkih SZO je bilo v svetu apliciranih več kot 270 milijonov cepiv (v Sloveniji več kot 140.000) (12, 13). Ob tem so bili zabeleženi predvsem blagi stranski učinki, kot so oteklina, bolečin in rdečina na mestu vboda ter slabost, povišana telesna temperatura, glavobol, utrujenost in omedlevica (v Sloveniji je po Registru neželenih učinkov po cepljenju bilo takšnih prijav 177) (10, 13).

V letu 2017 je Globalni svetovalni odbor za varnost cepiv po pregledu vseh virov podal mnenje, da je HPV izjemno varno cepivo (14). Od hudih stranskih učinkov so zaznali prijave zgolj anafilaksije in sinkope, pri čemer je bila sinkopa opredeljena zgolj kot stresna reakcija na cepljenje. Incidenca anafilaksije je bila ocenjena na 1,7 primera na milijon cepljenih; v Sloveniji resnih neželenih učinkov nismo zabeležili (13). Ravno tako v odboru niso ugotavljali domnevne vzročne povezave cepljenja proti HPV z določenimi specifičnimi obolenji (Guillain-Barrejev sindromom, posturalnim ortostatskim tahikardnim sindromom, primarno ovarijsko odpovedjo, kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom). Pregledali so tudi podatke več kot 540.000 nosečnosti, pri katerih je prišlo do cepljenja žensk, ki za nosečnost niso vedele, vendar tudi tukaj neželenih stranskih učinkov pri materi in plodu oz. otroku niso ugotavljali.

Kljub učinkovitim preventivnim ukrepom ostaja rak materničnega vratu v Sloveniji pomembno področje javnega zdravja z možnostmi ukrepanja. Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije na novo za rakom MV na letni ravni v povprečju zbolijo 113 žensk z incidenco 10,9/100.000 prebivalc. Letno zaradi te bolezni umre 40 do 50 žensk (12).

SZO poziva vse države h globalni strategiji eliminacije raka MV kot javnozdravstvenega problema do leta 2030 z doseganjem incidence raka MV 4 na 100.000 žensk (12). Takšno incidenco naj bi dosegli s t. i. strategijo 90 – 70 – 90: z 90-% precepljenostjo deklic do 15. leta, s

70-% pregledanostjo žensk v okviru presejalnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu in z ustreznim zdravljenjem 90 % predrakavih sprememb MV in raka MV. Drugi in tretji kriterij po podatkih državnega presejalnega programa ZORA v Sloveniji že dosegamo, glede precepljenosti pa je bila ta vsa leta cepljenja manj kot 50-%, z izjemo leta 2019, ko se je zvišala za skoraj 10 % (59,3 %) (16). Konec januarja 2024 je Evropski Svet izdal priporočila o rakah, ki ga je mogoče preprečiti s cepivom. Evropska komisija je v evropskem načrtu za boj proti raku postavila cilj, da bo do leta 2030 v celoti cepljeno proti HPV vsaj 90 % ciljne populacije deklc v Evropski uniji, obenem se bo znatno povečal tudi delež cepljenih dečkov proti HPV.

ZAKLJUČEK

Kljub temu da so s HPV povezani raki med najbolj preprečljivimi raki, za njimi še vedno zbolevamo in umiramo zaradi njih. V prihodnosti to lahko spremenimo s tem, da se danes odločimo in cepimo sebe ter svoje otroke in se s tem zaščitimo proti boleznim, ki jih povzroča HPV. Zdravstveni delavci moramo biti seznanjeni s prednostmi cepljenja. Naša odgovornost je, da o cepljenju dajemo z dokazi podprte informacije in da glede na jasna priporočila priporočamo cepljenje.

LITERATURA

1. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24:Suppl 3:S3/52–61.
2. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202:1789–99.
3. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664–70.
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.
5. European Medicine Agency. Cervarix. Dosegljivo 31. 1. 2024 na URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil>.
6. European Medicine Agency. Cervarix. Dosegljivo 31. 1. 2024 na URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>.
7. European Medicine Agency. Cervarix. Dosegljivo 31. 1. 2024 na URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix#overview-section>.
8. Centres for Disease Control and Prevention. Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Human Papillomavirus. Dosegljivo 31. 1. 2024 na URL <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>.
9. World Health Organization. Safety update of HPV vaccines. Extract from report of GACVS meeting of 7-8 June 2017. Dosegljivo 22. 10. 2024 na URL https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en.
10. Pinto LA, Dillner J, Beddows S, Unger ER. Immunogenicity of HPV prophylactic vaccines: Serology assays and their use in HPV vaccine evaluation and development. *Vaccine* 2018;36:4792–9.
11. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1340–8.
12. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Dosegljivo 31. 1. 2024 na URL [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
13. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Cepljenje. Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV. Dosegljivo 22. 10. 2024 na URL <https://www.nijz.si/sl/najpogostejša-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv-1>.
14. World Health Organization. Safety update of HPV vaccines. Extract from report of GACVS meeting of 7-8 June 2017. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en.
15. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020. Dosegljivo 31. 1. 2024 na URL <https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/lp2017.pdf>.
16. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Cepljenje za HPV v Sloveniji. Dosegljivo 22. 10. 2024 na URL <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2020/10/szd-strokovno-srecanje-predstavitev-nijz-cepljenje-hpv-2020.pdf>.
17. Evropski svet za javno zdravje. Europe's Beating Cancer Plan: Vaccination as a cancer prevention tool. Dosegljivo 22.10.2024 na URL: https://health.ec.europa.eu/document/download/426c7de3-1d13-4044-9ac7-e724361ae450_en?filename=vaccination_cancer_plan_factsheet_en.pdf.

