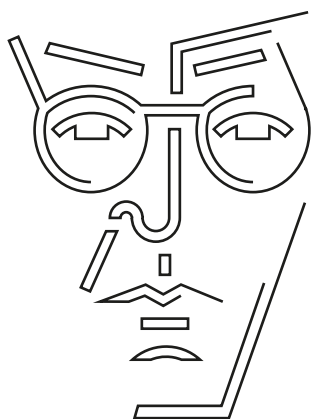




Izbrana poglavja iz interne medicine

2025

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, 2025

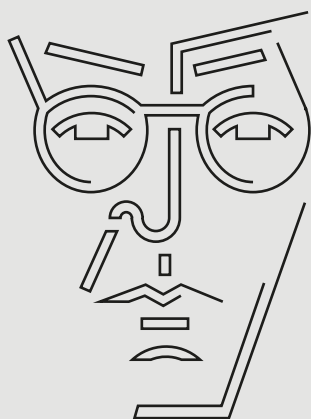
ISBN 978-961-6454-50-6 (Medicinska fakulteta, UL)
COBISS.SI-ID 252712195

ISBN 978-961-6454-50-6



9 789616 454506

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.

Lektoriranje

Mira Turk Škraba

Založnika

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

Leto izdaje

2025

Naklada

600 izvodov

Oblikovanje in priprava za tisk

Zdravko Topolnjak

Tisk

Koncept, Ljubljana

IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE 2025

I	KARDIOLOGIJA IN VASKULARNA MEDICINA.....	13
	"Red flags" pri ultrazvočni preiskavi bolnikov s kardiomiopatijami	
	Sabina Frljak.....	15
	Nacionalna mreža za obravnavo bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem	
	Gregor Poglajen.....	25
	Obravnava bolnika z aortno stenozo – klinična pot	
	Polonca Kogoj.....	31
	Trenutni postopkovni in klinični izzivi pri zdravljenju hude aortne stenoze s perkutano vstavitvijo aortne zaklopke (TAVI)	
	Miha Šušteršič.....	39
	Zdravljenje aortne stenoze – perkutano ali kirurško	
	Klemen Steblovnik, Tadeja Kolar.....	47
	S hipertenzijo povzročene okvare organov - razlike med spoloma	
	Jana Brguljan Hitij, Petra Šinigoj.....	57
	Obravnava povrhnje venske tromboze – klinična pot	
	Barbara Eržen.....	65
II	NEFROLOGIJA.....	79
	Pristop k pacientu z naključno ugotovljeno ledvično okvaro	
	Aleša Orsag, Andreja Aleš Rigler.....	81
	Nova priporočila za obravnavo bolnikov z IgA-nefropatijo	
	Rok Tilia.....	91
	Obravnava bolnikov z ledvičnimi kamni v timu ambulantne družinske medicine	
	Andrej Škoberne.....	99
III	GASTROENTEROLOGIJA.....	109
	Akutni pankreatitis	
	David Drobne.....	111
	Primarni sklerozirajoči holangitis	
	Jan Drnovšek.....	125
	Obravnava nosečnice s kronično vnetno črevesno boleznijo	
	Gregor Novak.....	135
	Diagnostika in zdravljenje portalne hipertenzije	
	Andrej Hari.....	141
	Gastroenteropankreatične nevroendokrine neoplazme – klinična pot	
	Saša Štupar, Alojz Šmid.....	151
	Obravnava jetrnih lezij – klinična pot	
	Martin Zaplotnik, Borut Štabuc.....	169

IV	HEMATOLOGIJA	183
	Hematološki bolniki in intenzivna enota: kdaj premestiti in koga	
	Karla Rener, Gaja Cvejić Vidali	185
	Zdravljenje CAR-T in zdravljenje z bispecifiki - podobno, enako ali dopolnjujoče	
	Luka Čemažar, Matjaž Sever	191
	Sosledje preiskav pri sumu na motnjo strjevanja krvi	
	Matevž Škerget, Barbara Skopec	197
V	PULMOLOGIJA	205
	Respiratorni zapleti pri debelosti	
	Irena Šarc	207
	Prolongirani kašelj ob respiratornem infektu – astma ali kaj drugega	
	Matjaž Fležar	217
	Obravnava plevralnih okužb	
	Aleš Rozman	223
	Kateri bolniki so primerni za zdravljenje s presaditvijo pljuč	
	Matevž Harlander	231
	Ocena primernosti pljučnega bolnika za operativni poseg	
	Matjaž Fležar	237
VI	ENDOKRINOLOGIJA, DIABETES IN BOLEZNI PRESNOVE	243
	Samozdravljenje na področju tirologije	
	Simona Gabersček	245
	Obravnava ščitničnega nodusa - klinična pot	
	Katja Zaletel, Simona Gabersček	253
	Incidentalom nadledvičnice - klinična pot	
	Mojca Jensterle Sever, Tomaž Kocjan	263
	Kaj je dobro vedeti o primarnem hiperparatiroidizmu	
	Katarina Mlekuš Kozamernik	275
	Onkraj HbA1c - senzorsko spremljanje glikemije v praksi: od točke do vzorca, od podatkov do terapevtskih odločitev	
	Simona Ferjan	285
	Vodenje sladkorne bolezni v paliativni oskrbi - klinična pot	
	Brina Šket Tomšič, Vilma Urbančič Rován, Nadežda Gregorič	299
VII	REVMATOLOGIJA	309
	Gigantocelični arteritis – kaj vemo o bolezni danes	
	Alojzija Hočevár	311
	Revmatična polimialgija – klinična slika, diagnostika in zdravljenje	
	Katja Perdan Pirkmajer	323
	Klinična pot za zdravljenje akutnega zagona protina in klinična pot za zmanjšanje pogostosti napadov protina	
	Žiga Rotar	329

VIII AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI	337
Kdaj napotiti na genetsko testiranje	
Borut Peterlin.....	339
Motnje dihanja v spanju kot javnozdravstveni problem	
Kristina Ziherl.....	345
Najpogostejše kožne bolezni pri internističnem bolniku	
Eva Klara Merzel Šabovič.....	351
Ciljano radionuklidno zdravljenje raka prostate - klinična pot	
Daša Šfiligoj Planjšek, Katra Šenica.....	359
Nevarnosti benzodiazepinov pri bolnišničnem deliriju	
Rihard Knafelj	367
Oksidativni stres in internistične bolezni: zakaj je oksidativni potencial delcev PM postal del monitoringa zraka v EU	
Miran Brvar.....	373
Kaj mora vedeti vsak zdravnik o bolniku pred bariatrično / metabolično operacijo in po njej	
Jasna Klen	379

SEZNAM AVTORJEV

- Doc. dr. Andreja Aleš Rigler, dr.med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Miran Brvar, dr.med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Gaja Cvejić Vidali, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Luka Čemažar, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Jan Drnovšek, 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. David Drobne, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 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
- Doc. dr. Simona Ferjan, 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
- Prof. dr. Matjaž Fležar, dr.med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

- Dr. Sabina Frljak, dr. med., Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Simona Gaberšček, 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
- Asist. dr. Nadan Gregorič, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 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, 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. 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
- Doc. dr. Jasna Klen, dr. med., Klinični oddelek za Abdominalno kirurgijo, Kirurška 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
- Dr. Rihard Knafelj, dr.med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 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. Polonca Kogoj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Tadeja Kolar, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. Eva Klara Merzel Šabovič, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova ulica 10, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Asist. Katarina Mlekuš Kozamernik, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Gregor Novak, 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
- Dr. Aleša Orsag, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Katja Perdan Pirkmajer, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, 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. Borut Peterlin, dr. med., Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 4, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Gregor Poglajen, dr. med., Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, Klinični oddelek za kardiologijo, 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. 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.
- Doc. dr. Žiga Rotar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
- Doc. dr. Aleš Rozman, 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

- Prof. dr. Matjaž Sever, 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
- Asist. dr. Barbara Skopec, 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
- Doc.dr. Klemen Steblovnik, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Mag. Irena Šarc, 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
- Katra Šenica, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Daša Šfiligoj Planjšek, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Petra Šinigoj, 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
- 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.
- Asist. Brina Šket Tomšič, dr.med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc.dr. Andrej Škoberne, 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
- Doc. 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
- Asist. dr. Miha Šušteršič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Rok Tilia, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Vilma Urbančič Rovan, 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
- 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
- Asist. Martin Zaplotnik, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Kristina Ziherl, 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



**KARDIOLOGIJA IN
VASKULARNA MEDICINA**

I

»RED-FLAGS« PRI ULTRAZVOČNI PREISKAVI BOLNIKOV S KARDIOMIOPATIJAMI

"RED-FLAGS" IN ULTRASOUND EXAMINATION OF PATIENTS WITH CARDIOMYOPATHIES

SABINA FRLJAK

IZVLEČEK

Srčna amiloidoza nastane, ko se netopne amiloidne fibrile neustrezno zvitih prekursorskih beljakovin odlagajo v zunajcelični prostor v srcu, kar vodi v postopno izgubo srčne funkcije. V zgodnjem obdobju je klinična slika nespecifična, bolezen pa lahko hitro napreduje, in se pokaže z na običajno farmakološko zdravljenje neodzivnim srčnim popuščanjem s slabo prognozo. Ehokardiografija zaradi dobrega prikaza srčnih struktur in funkcije kot tudi dostopnosti ostaja osnovna slikovna preiskava pri bolnikih s sumom na srčno amiloidozo. Konvencionalni ehokardiografski kazalniki lahko pomagajo razlikovati srčno amiloidozo od drugih vzrokov hipertrofije levega ventrikla, vendar pa je stopnja občutljivosti in specifičnosti posameznih pri bolnikih z nepojasnjeno hipertrofijo levega prekata nizka. Napredne ehokardiografske metode za oceno deformacije miokarda omogočajo razlikovanje srčne amiloidoze od drugih hipertrofičnih patologij tudi pri bolnikih z blago hipertrofijo levega prekata. Z multiparametričnimi modeli in modeli globokega učenja, ki temeljijo na ehokardiografiji, lahko dodatno izboljšamo zgodnjo prepoznavo srčne amiloidoze.

Ključne besede: kardiomiopatija, srčna amiloidoza, transtiretin, opozorilni znaki, ehokardiografija.

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis results from the deposition of insoluble fibrils derived from misfolded precursor proteins in the myocardium, leading to progressive cardiac dysfunction. Early manifestations are often nonspecific, but the disease typically advances to refractory heart failure with poor prognosis. Echocardiography is the preferred non-invasive imaging method for assessing cardiac structure and function in suspected cardiac amyloidosis. While conventional markers can help distinguish cardiac amyloidosis from other hypertrophic conditions, they lack adequate sensitivity and specificity. Newer strain-based echocardiographic techniques that quantify myocardial deformation allow more accurate differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of left ventricular wall thickening, even in mild hypertrophy. Application of multi-parametric echocardiographic models and models of deep learning can further improve diagnostic utility of echocardiography in diagnosis of cardiac amyloidosis.

Keywords: cardiomyopathy, cardiac amyloidosis, transthyretin, red-flags, echocardiography.

UVOD

Srčna amiloidoza (CA) nastane, ko se netopne fibrile napačno zvite prekursorske beljakovine odlagajo v zunajcelični prostor srčne mišice (1). Kopičenje amiloida povzroči zadebelitev srčnih sten, izgubo prožnosti miokarda, propad kardiomiocitov in zmanjšanje gostote kapi-lar (2, 3). Spremembe vodijo v postopno izgubo srčne funkcije in nepovratno srčno odpoved.

Najpogostejše oblike CA so amiloidoza lahkih verig (AL-CA) in transtiretinska amiloidoza (ATTR -CA), ki jo delimo nadalje na dedno obliko (ATTRv) in divji tip (ATTRwt) glede na prisotnost oz. odsotnost mutacije v genu za transtiretin. ATTRwt je vse bolj prepoznan vzrok srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem pri starostnikih (4). Z razvojem novih tarčnih zdravil, ki lahko upočasnijo napredovanje bolezni in izboljšajo prognozo bolnikov, je čimprejšnja prepoznavna bolezni izjemnega pomena, saj je zdravljenje v zgodnjih fazah bolezni učinkovitejše (5, 6).

Klinične manifestacije CA niso značilne. Gre za sistemsko bolezen, ki se zaradi sočasne prizadetosti različnih organskih sistemov kaže v heterogeni klinični sliki, v kateri se simptomi in znaki srčnega popuščanja prepletajo s prizadetostjo živčnega in mišično-skeletnega sistema.

Ehokardiografija je najpogostejše uporabljena slikovna metoda za prikaz srčnih struktur in funkcije in ima ključno vlogo pri prepoznavi, oceni prognoze in dolgoročnem spremljanju CA (7). Ehokardiografske najdbe sicer niso specifične in ne omogočajo razlikovanja med posameznimi oblikami CA, vendar pa lahko na podlagi opozorilnih znakov (»red-flags«) na bolezen posumimo (8). Članek je namenjen pregledu glavnih ehokardiografskih značilnosti CA in pomenu ehokardiografije pri diagnostiki, napovedi in presejanju ogroženih posameznikov.

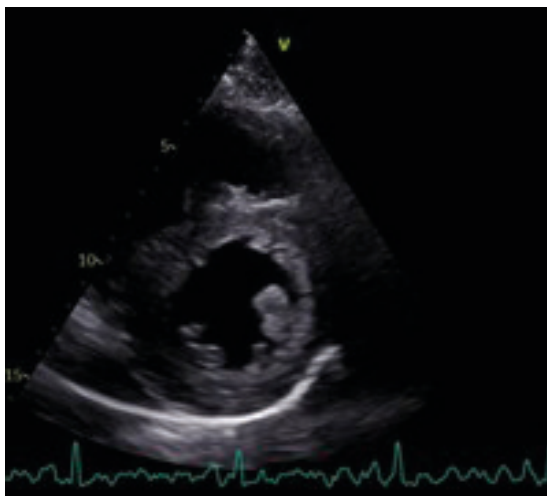
KONVENCIONALNI EHOKARDIOGRAFSKI KAZALNIKI

Ehokardiografske najdbe pri srčni amiloidozi odražajo spremembe zaradi odlaganja netopnih beljakovin v različne dele srca: v medcelični prostor miokarda in vezivo endokarda, perikarda, kar vodi do zadebelitve srčnih sten, zmanjšanja volumna levega prekata (LV), povečanja obeh preddvorov, zadebelitve zaklopke in perikarda (2). Pri napredovanju bolezni je zaradi vse večje togosti srčne mišice motena polnitev levega prekata, kar se kaže s slabšanjem diastolične funkcije od blage v začetku bolezni vse do restriktivne motnje polnitve (3, 9). Za srčno amiloidozo sta značilna tudi manjši perikardialni izliv in sistolična disfunkcija desnega prekata (RV), bolniki pa imajo ob tem pogosto pridružen tudi plevralni izliv in razširjeno spodnjo votlo veno (3, 10).

Zadebeljene srčne stene

Zaradi odlaganja amiloida je najbolj prizadeta stena LV, kar se kaže z zadebelitvijo in posledičnim zmanjšanjem volumna LV (11) (slika 1). Takšna hipertrofija prekatov (LVH) je pri bolnikih z AL-CA običajno simetrična, medtem ko je pri bolnikih z ATTR-CA lahko asimetrična (7). V odsotnosti hude arterijske hipertenzije ali bolezni aortne zaklopke debelina stene LV, večja od 12 mm, in pridružena diastolična disfunkcija II. stopnje ali višje močno nakazujeta na CA (12). Približno tretjina bolnikov s CA ima normalno debelino stene levega prekata, še posebej pri amiloidozi lahkih verig – AL (13). LVH ni nujno povezana s stopnjo odlaganja amiloida in CA ni mogoče zanesljivo izključiti pri bolnikih brez LVH (13). Zadebelitev sten je posledica kopičenja amiloida v intersticiju in ne prave hipertrofije kardiomiocitov, zato lahko vidimo neujemanje EKG sprememb: relativno nizko voltažo EKG signala glede na UZ vidno hipertrofijo, kar lahko pomaga razlikovati CA od hipertrofične kardiomiopatije (14).

Amiloidni depoziti pri CA niso omejeni le na levi prekat (LV), temveč jih najdemo tudi v desnem prekatu (RV), steni preddvorov, preddvornem pretinu in zaklopkah (slika 2). Če je prizadet RV, je debelina proste stene pogosto večja od 5 mm (15). Amiloid se odlaga tudi v zaklopkah, ki so zato lahko zadebeljene (16).



Slika 1. Dvdimenzionalni prikaz levega prekata v parasternalni kratki osi prikazuje zadebeljen miokard levega prekata in manjši perikardialni izliv pri bolniku z ATTR kardiomiopatijo.



Slika 2. Dvdimenzionalni posnetek desnega prekata v apikalnem preseku štirih votlin prikazuje močno zadebeljeno steno desnega prekata in zadebeljene lističe trikuspidalne zaklopke.

Ehogenost miokarda je zaradi odlaganja amiloida povečana. Pri nekaterih bolnikih vidimo t. i. »zrnate« odboje, vendar gre za nespecifičen pojav, saj podobne spremembe najdemo tudi pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo in pri drugih infiltrativnih kardiomiopatijah (17).

Povečanje preddvorov

Odlaganju amiloida zmanjša prožnost miokarda, posledično se povečajo polnilni tlaki v prekatih, ki vodijo v postopno razširitev obeh preddvorov. Povečani levi preddvor (LA) odraža trajanje in stopnjo diastolične disfunkcije LV in je slikovni pokazatelj v zgodnji fazi bolezni, ko bolniki še nimajo kliničnih znakov srčnega popuščanja (18). Odlaganje amiloida v steno atrijev se kaže z zadebelitvijo (> 5 mm), in izgubo preddvorne krčljivosti (19). Povečanje LA in disfunkcija preddvornega miokarda ter z amiloidozo povezano hiperkoagulabilno stanje lahko vodijo v nastanek trombov v LA tudi pri bolnikih v sinusnem ritmu ali bolnikih, ki že prejemajo antikoagulantno zdravljenje (19). Običajno so povišani polnilni tlaki tudi za desni prekat in preddvor, kar se odraža s povečanjem premera spodnje votle vene (VCI) ter manjšim nihanjem premera VCI med vdihom (20).

Zadebelitev zaklopk

Odlaganje amiloida v lističe zaklopk povzroči njihovo zadebelitev (> 2 mm). Ta proces najbolj prizadene aortno zaklopko, saj odlaganje amiloida pospeši druge degenerativne procese, ki se dogajajo na zaklopki. Aortna stenoza (AS) in CA sta dve različni bolezni, vendar pogosto soobstajata in imata nekatere skupne dejavnike tveganja. Ocenjeno je, da ima približno 16 odstotkov bolnikov z AS hkrati tudi ATTRwt-CA (16, 21). Pri bolnikih, starejših od 65 let, napoteni na transkatetsko zamenjavo aortne zaklopke (TAVR), je scintigrafija s Tc99m-pirofosfatom pokazala, da je 16 odstotkov vseh bolnikov (22 % moških) imelo sočasno diagnozo ATTR-CM, od tega jih je 62 odstotkov izpolnjevalo merila za low-flow, low-gradient AS (22, 23). Bolniki s CA imajo zadebeljene tudi lističe mitralne in trikuspidalne zaklopke, kar lahko povzroča različne stopnje regurgitacije atrioventrikularnih zaklopk (16).

Iztisni delež levega prekata

Bolniki s CA imajo po navadi normalen iztisni delež levega prekata (LVEF), tudi ko se že pojavijo izraziti simptomi in znaki srčnega popuščanja (HFpEF). CA velja za enega spregledanih vzrokov HFpEF pri starejših (25). Pri rutinskem ehokardiogramu pogosto spregledamo sistolično disfunkcijo desnega prekata, ki se običajno pojavi pred sistolično disfunkcijo levega prekata (12, 14). Znižana LVEF in RVEF pri bolnikih s CA kažeta na napredovalo bolezen in sta povezana s slabšimi izhodi zdravljenja (26).

Diastolična disfunkcija

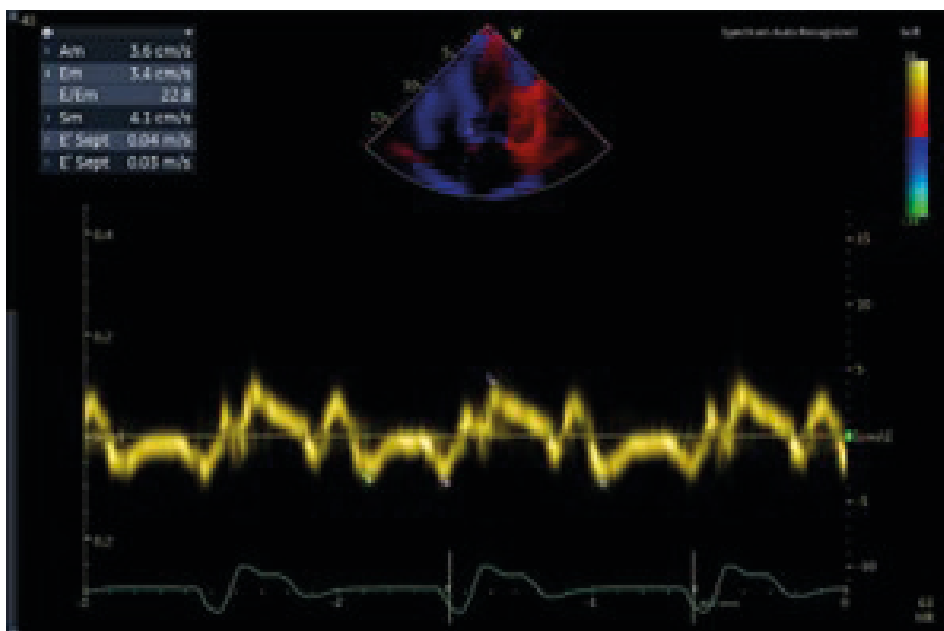
V primerjavi s sistolično se diastolična disfunkcija zaradi zmanjšanja prožnosti miokarda ob kopičenju amiloida pojavi zgodaj v poteku bolezni. Običajno je pri simptomatskih bolnikih II. stopnje ali višja; najdemo povišano razmerje med zgodnjo in pozno diastolično hitrostjo transmitralnega pretoka ($E/A > 1,5$) ter skrajšan čas pojemanja E-vala (< 150 ms) (12). Polnilni tlak v levem prekatu se poveča, ko je razmerje med zgodnjo diastolično hitrostjo transmitralnega pretoka in gibanjem mitralnega obroča (E/e') > 14 . Pri bolnikih s CA je razmerje E/e' visoko (> 18) in neodvisno od stopnje hipertrofije LV (13, 27). Pri AL-CA lahko najdemo restriktivni vzorec polnitve že pri bolnikih z blago hipertrofijo ali celo brez hipertrofije sten LV, medtem ko je pri ATTR-CA pogostejša v srednji do pozni fazi bolezni (28). Ocena diastolične disfunkcije lahko služi za merilo uspešnosti zdravljenja pri bolnikih z AL-CA, saj se z učinkovito kemoterapijo diastolična disfunkcija lahko popravi.

Perikardialni izliv

Bolniki s CA imajo običajno majhen perikardialni izliv, redkeje se razvije kronični, ponavljajoči se izliv (29). Povezava med perikardialnim izlivom in desnostranskim srčnim popuščanjem ni povsem jasna. Kljub temu je prisotnost izliva pomemben prognostični dejavnik pri CA (26).

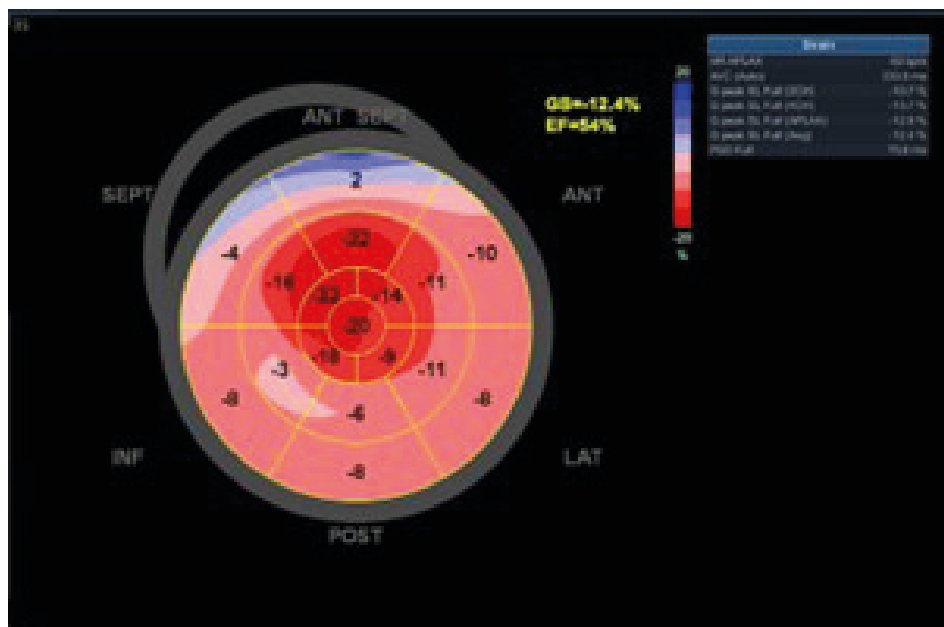
PULZNI TKIVNI DOPLER IN 'SPECKLE-TRACKING' EHOKARDIOGRAFIJA

Pri bolnikih z nepojasnjeno hipertrofijo levega prekata je ključna natančnejša kvantitativna ocena longitudinalne sistolične funkcije, ki jo lahko ocenimo s tkivno doplersko preiskavo (TDI) ali z metodo sledenja ultrazvočnega vzorca (*angl.* speckle tracking echocardiography – STE) (30). Pri srčni amiloidozi je longitudinalna sistolična funkcija motena že zgodaj v poteku bolezni (31). Pri analizi hitrosti s tkivnim doplerjem v mitralnem obroču najdemo nizke hitrosti pretokov – t. i. vzorec »5–5–5«, ko so valovi e', a' in s' < 5 cm/s (slika 3), kar je značilno za CA, čeprav v začetni fazi bolezni ni vedno prisotno (14, 15).



Slika 3. Meritve hitrosti s tkivnim doplerjem pokažejo nizke hitrosti gibanja miokarda v predelu mitralnega obroča.

S STE pri amiloidozi najdemo tudi znižan globalni kazalnik deformacije levega prekata v longitudinalni smeri (*angl.* global longitudinal strain – GLS) (32). Tako za AL kot tudi ATTR-CM je značilna relativno ohranjena longitudinalna sistolična funkcija v apikalnih segmentih levega prekata (*angl.* apical sparing), glede na močno znižane vrednosti LS (*angl.* longitudinal strain) v srednjih in bazalnih segmentih LV (slika 4), ki ustvarijo t. i. vzorec »bull's eye« (33). Na podlagi znižanega GLS z »apical sparing« lahko z visoko občutljivostjo (93 %) in specifičnostjo (82 %) ločimo amiloidozo od drugih vzrokov hipertrofije levega prekata (34), vendar pa lahko ta vzorec najdemo tudi pri drugih boleznih kopičenja, kot so Danonova in Fabryjeva bolezen, in pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (35, 36, 37).



Slika 4. Tridimensionalna »speckle tracking« ehokardiografija pri bolniku z ATTR-CM prikazuje znižan globalni kazalnik deformacije LV v longitudinalni smeri (GLS) z ohranjenim LS v apikalnih segmentih levega prekata (angl. apical sparing).

Bolniki s CA imajo pogosto prizadet tudi desni prekat, ki se kaže z znižanim kazalnikom longitudinalne deformacije za desni prekat (RV-LS) (38, 39). Podobno kot pri LV lahko vidimo fenomen »apical sparing«. Pri bolnikih z AL-CA v primerjavi z ATTR-CA najdemo višje razmerje med apikalnimi LS / srednji+bazalni LS; pri vrednostih, višjih od 0,8 lahko z veliko mero zanesljivosti ločimo med posameznima entitetama (40). Sistolična disfunkcija predvorov se kaže z znižanim LS; LA-LS se je pokazal kot pomemben prognostični dejavnik pri bolnikih s CA, še posebno v kombinaciji z znižanim RV-LS (41).

Multiparametrični ehokardiografski modeli

Četudi diagnoze CA z ehokardiografijo ne moremo potrditi, lahko nanjo posumimo na podlagi kombinacije določenih opozorilnih znakov. Različni multiparametrični modeli omogočajo boljšo prepoznavo CA (42). V praksi se najpogosteje uporablja točkovnik ATTR-CM za prepoznavo ATTR-CM med bolniki s HFpEF; bolniki, ki so dosegli 6 ali več točk, so imeli pomembno večje tveganje za CA s pozitivno napovedno vrednostjo > 25 % (43). Evropsko združenje za kardiologijo za pomoč pri prepoznavi CA pri bolnikih z zadebeljenim levim prekatom predlaga točkovnik (angl. Increased wall thickness score – IWT), ki pri izračunu uporablja relativno debelino sten, E/e', TAPSE, GLS in razmerje septalnih LS med apeksom in bazo LV (SAB) (42). Pri z rezultatu ≥ 8 z visoko mero občutljivosti in specifičnosti prepozna CA (85,7 %, 92,6 %). Poleg tega točkovnik IWT pri rezultatu < 5 z veliko stopnjo zanesljivosti izključi CA (negativna napovedna vrednost 100 %).

Modeli umetne inteligence in modeli globokega učenja

Kvaliteta UZ preiskave in interpretacija UZ najdb je subjektivna in v veliki meri odvisna od usposobljenosti in izkušenosti preiskovalca. Uporaba umetne inteligence (UI) v slikovni diagnostiki pomika meje vidnega zaznavanja na novo raven. Ocena sprememb slikovnih

vzorcev z UI presega sposobnosti prostorske resolucije očesa, poleg tega je nadaljnja avtomatizirana kvantitativna obdelava dobljenih podatkov brez človeških posegov natančnejša in bolj zanesljiva. Umetnointeligenčna ehokardiografija lahko v kombinaciji z modeli globalnega učenja hitreje in natančneje loči med posameznimi etiologijami LVH, uspešno so v študijah preskusili več različnih modelov UI (44–46). V enem zadnjih objavljenih so Slivnick et al. na podlagi enega samega apikalnega 2D posnetka v projekciji štirih votlin z modelom UI z veliko stopnjo zanesljivosti ločili CA od drugih patologij (47). UI se je izkazala za pomembno boljše v primerjavi s klasičnim TTE pri prepoznavi CA.

DIAGNOSTIČNI PRISTOP – INTEGRACIJA EHOKARDIGRAFSKIH NAJDB IN DRUGIH OPOZORILNIH ZNAKOV

Na amiloidozo pri ehokardiogramu posumimo, ko najdemo zadebeljen levi prekat. Pomembno je vedeti, da pri določitvi praga ($IVS \geq 12$ mm) niso bile upoštevane razlike med spoloma, ev. anamneza arterijske hipertenzije. Ehokardiografske najdbe morajo biti interpretirane v kliničnem kontekstu drugih na videz nepovezanih opozorilnih znakov, kot so kronično povišane vrednosti troponina, visoke vrednosti NTproBNP, prisotnost značilnih EKG sprememb ter sočasna prisotnost nevroloških simptomov in znakov prizadetosti mišično-skeletnega sistema. Za dokončno postavitve diagnoze je treba vedno opraviti dodatne preiskave. Z diagnostičnimi postopki je treba ob sumu na srčno amiloidozo v prvi vrsti izključiti AL amiloidozo, saj ima ta nezdravljena izredno maligni potek z visoko umrljivostjo znotraj 6 mesecev od pojava simptomov srčnega popuščanja (5). V primeru, ko diagnozo AL amiloidoze ovržemo, lahko s scintigrafijo skeleta v večini primerov potrdimo oz. ovržemo diagnozo ATTR-CM (7). V redkih primerih, ko z neinvazivnimi preiskavami ne moremo potrditi diagnoze, je potrebna biopsija srčne mišice in neposredna določitev vrste amiloida, ki se odlaga v miokard (7).

ZAKLJUČEK

Ultrazvočna preiskava srca je prva v vrsti slikovnih preiskav pri kardiomiopatijah in omogoča dobro oceno morfoloških sprememb in srčne funkcije. Ehokardiografske najdbe pri amiloidni kardiomiopatiji niso specifične in ne omogočajo razlikovanja med posameznimi oblikami amiloidoze, lahko pa na podlagi najdb na to bolezen posumimo. Multiparametrični modeli in modeli umetne inteligence bodo v bodoče še izboljšali uporabnost ehokardiografije pri prepoznavi srčne amiloidoze.

LITERATURA

1. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;121:819–37.
2. Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, Oakley CM. The functional defect in amyloid heart disease: the 'stiff heart' syndrome. *Am J Cardiol* 1975;36:438–44.
3. Child JS, Levisman JA, Abbasi AS, MacAlpin RN. Echocardiographic manifestations of infiltrative cardiomyopathy: a report of seven cases due to amyloid. *Chest* 1976;70:726–31.
4. Bajwa F, O'Connor R, Ananthasubramaniam K. Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2022;27:1471–84.
5. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. *Circulation* 2022;146:1657–70.
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–16.
7. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:413–26.
8. Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, Desai M, Falk RH, Weiner RB, et al. Practical points for echocardiography in cardiac amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35:A31–A40.
9. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Abdel-Gair A, Maestrini V, Lane T, et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study. *Radiology* 2015;277:388–97.
10. Knight D, Patel K, Whelan C, Steeds RP, Harkness A, Jones R, et al. A guideline protocol for the assessment of restrictive cardiomyopathy [Internet]. London: British Society of Echocardiography; 2013. Dosegljivo 1. 7. 2023 na URL <https://www.bsecho.org/common/Uploaded%20files/Education/Protocols%20and%20guidelines/Restrictive%20cardiomyopathy.pdf>
11. Melero Polo J, Roteta Unceta-Barrenechea A, Revilla Martí P, Pérez-Palacios R, Gracia Gutiérrez A, Bueno Juana E, et al. Echocardiographic markers of cardiac amyloidosis in patients with heart failure and left ventricular hypertrophy. *Cardiol J* 2023;30:266–75.
12. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 2 of 2—diagnostic criteria and appropriate utilization. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e000030.

13. Lee GY, Kim K, Choi JO, Kim SJ, Kim JS, Choe YH, et al. Cardiac amyloidosis without increased left ventricular wall thickness. *Mayo Clin Proc* 2014;89:781–9.
14. Ng PLF, Lim YC, Evangelista LKM, Wong RCC, Chai P, Sia CH, et al. Utility and pitfalls of the electrocardiogram in the evaluation of cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2022;27:e12967.
15. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *Circ Cardiovasc Imag* 2021;14:e000029.
16. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2638–51.
17. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC Jr, Boinay P, Rubinow A, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1987;59:418–22.
18. Minamisawa M, Inciardi RM, Claggett B, Cuddy SAM, Quarta CC, Shah AM, et al. Left atrial structure and function of the amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly African Americans. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1290–5.
19. El-Am EA, Ahmad A, Dispenzieri A, Grogan M, Nkomo VT. Cardiac amyloidosis in patients with persistent left atrial thrombus. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:e87.
20. Berthelot E, Jourdain P, Bailly MT, Bouchachi A, Gellen B, Rouquette A, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressure in patients with heart failure with preserved ejection fraction: usefulness of inferior vena cava measurements and 2016 EACVI/ASE recommendations. *J Card Fail* 2020;26:507–14.
21. Sperry BW, Jones BM, Vranian MN, Hanna M, Jaber WA. Recognizing transthyretin cardiac amyloidosis in patients with aortic stenosis: impact on prognosis. *JACC Cardiovasc Imag* 2016;9:904–6.
22. Peskó G, Jenei Z, Varga G, Apor A, Vágó H, Czibor S, Prohászka Z, Masszi T, Pozsonyi Z. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17:32.
23. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imag* 2016;9:e005066.
24. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imag* 2014;7:531–2.
25. Russo D, Musumeci MB, Volpe M. The neglected issue of cardiac amyloidosis in trials on heart failure with preserved ejection fraction in the elderly. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1740–1.
26. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014–20.
27. Salman K, Cain PA, Fitzgerald BT, Sundqvist MG, Ugander M. Cardiac amyloidosis shows decreased diastolic function as assessed by echocardiographic parameterized diastolic filling. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:1331–8.
28. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;43:4679–93.
29. Binder C, Duca F, Binder T, Retzl R, Dachs TM, Seirer B, et al. Prognostic implications of pericardial and pleural effusion in patients with cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 2021;110:532–43.
30. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, Audureau E, Rappeneau S, Lim P, et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imag* 2016;9:126–38.

31. Kado Y, Obokata M, Nagata Y, Ishizu T, Addetia K, Aonuma K, et al. Cumulative burden of myocardial dysfunction in cardiac amyloidosis assessed using four-chamber cardiac strain. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:1092–9.e2.
32. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr* 2021;19:71–9.
33. Bravo PE, Fujikura K, Kijewski MF, Jerosch-Herold M, Jacob S, El-Sady MS, et al. Relative apical sparing of myocardial longitudinal strain is explained by regional differences in total amyloid mass rather than the proportion of amyloid deposits. *JACC Cardiovasc Imag* 2019;12:1165–73.
34. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442–8.
35. Bui QM, Hong KN, Kraushaar M, et al. Apical sparing strain pattern in Danon disease: insights from a global registry. *JACC Cardiovasc Imag* 2020;13:2689–91.
36. Suwalski P, Klingel K, Landmesser U, Heidecker B. Apical sparing on speckle tracking in Morbus Fabry. *Eur Heart J* 2020;41:3486.
37. Singh V, Soman P, Malhotra S. Reduced diagnostic accuracy of apical-sparing strain abnormality for cardiac amyloidosis in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:913–6.
38. Licordari R, Minutoli F, Recupero A, Campisi M, Donato R, Mazzeo A, et al. Early impairment of right ventricular morphology and function in transthyretin-related cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Echogr* 2021;31:17–22.
39. Moñivas Palomero V, Durante-Lopez A, Sanabria MT, Cubero JS, González-Mirelis J, Lopez-Ibor JV, et al. Role of right ventricular strain measured by two-dimensional echocardiography in the diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:845–53.e1.
40. Bandera F, Martone R, Chacko L, Ganesanathan S, Gilbertson JA, Ponticos M, et al. Clinical importance of left atrial infiltration in cardiac transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imag* 2022;15:17–29.
41. Huntjens PR, Zhang KW, Soyama Y, Karpalioti M, Lenihan DJ, Gorcsan J, 3rd. Prognostic utility of echocardiographic atrial and ventricular strain imaging in patients with cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imag* 2021;14:1508–19.
42. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imag* 2020;13:909–20.
43. Davies DR, Redfield MM, Scott CG, Minamisawa M, Grogan M, Dispenzieri A, et al. A simple score to identify increased risk of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2022;7:1036–44.
44. Kusunose K. Radiomics in echocardiography: deep learning and echocardiographic analysis. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:89.
45. Yu F, Huang H, Yu Q, Ma Y, Zhang Q, Zhang B. Artificial intelligence-based myocardial texture analysis in etiological differentiation of left ventricular hypertrophy. *Ann Transl Med* 2021;9:108.
46. Goto S, Mahara K, Beussink-Nelson L, Ikura H, Katsumata Y, Endo J, et al. Artificial intelligence-enabled fully automated detection of cardiac amyloidosis using electrocardiograms and echocardiograms. *Nat Commun* 2021;12:2726.
47. Slivnick JA, Hawkes W, Oliveira J, Woodward G, Akerman A, Gomez A, et al. Cardiac amyloidosis detection from a single echocardiographic video clip: a novel artificial intelligence-based screening tool. *Eur Heart J* 2025;ehaf387.

NACIONALNA MREŽA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z NAPREDOVALIM SRČNIM POPUŠČANJEM

THE NATIONAL NETWORK FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED HEART FAILURE

GREGOR POGLAJEN

IZVLEČEK

Napredovalo srčno popuščanje predstavlja končno fazo bolezni, za katero so značilni izrazito zmanjšana kakovost življenja, pogoste hospitalizacije in visoka smrtnost. Pri tej populaciji bolnikov sodobna priporočila svetujejo pravočasno oceno ustreznosti za zdravljenje z naprednimi oblikami, kot sta presaditev srca ali dolgotrajna mehanska cirkulatorna podpora (MCS). Kljub jasno opredeljenim smernicam pa se njihova implementacija v klinični praksi pogosto sooča z vrsto izzivov – od heterogenosti klinične slike in nepoznavanja kriterijev za napotitev med zdravniki do omejenega dostopa do specializiranih centrov. Ta prispevek povzema aktualna evropska priporočila za prepoznavanje in obravnavo bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem, izpostavlja ključne ovire pri njihovi implementaciji v praksi ter predstavlja organizacijo nacionalne mreže za obravnavo bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem v Sloveniji, ki temelji na povezovanju regionalnih bolnišnic s terciarnim referenčnim centrom in omogoča zgodnejšo napotitev ter optimalno izbiro naprednih oblik zdravljenja.

Ključne besede: napredovalo srčno popuščanje, presaditev srca, mehanska cirkulatorna podpora, multidisciplinarna obravnava.

ABSTRACT

Advanced heart failure represents the final stage of the disease, characterized by markedly reduced quality of life, frequent hospitalizations, and high mortality. In this patient population, current guidelines recommend timely evaluation for advanced therapies such as heart transplantation or long-term mechanical circulatory support (MCS). Despite clearly defined criteria, the implementation of these recommendations in clinical practice often faces numerous challenges—ranging from the heterogeneity of clinical presentation and insufficient awareness of referral criteria among physicians to limited access to specialized centers. This article summarizes the current European recommendations for the identification and management of patients with advanced heart failure, highlights key barriers to their implementation in practice, and presents the organization of the national network for the management of patients with advanced

heart failure in Slovenia, which is based on the integration of regional hospitals with a tertiary referral center, enabling earlier referral and optimal selection of advanced treatment options.

Keywords: advanced heart failure, heart transplantation, mechanical circulatory support, referral network, multidisciplinary care.

UVOD

Srčno popuščanje v Evropi in drugih zahodnih zdravstvenih sistemih je eden od najpogostejših razlogov za hospitalizacije in pomemben vzrok umrljivosti. Ob prevalence približno 2 odstotka splošne populacije ocenjujemo, da srčno popuščanje v razvitem svetu prizadene več kot 20 milijonov ljudi, med katerimi približno vsak deseti bolnik doseže napredovalo obliko bolezni. Za te bolnike je značilno, da so izrazito simptomatski že ob minimalnih telesnih naporih ali celo v mirovanju in da potrebujejo pogoste obravnave v urgentnih centrih oz. bolnišnicah. Pomembno je, da se zavedamo, da je napredovalo srčno popuščanje povezano z zelo slabo prognozo, saj pri bolnikih brez presaditve srca ali mehanske podpore enoletno preživetje pogosto ne presega niti 30 odstotkov.

Evropsko kardiološko združenje (ESC) in pod njegovim okriljem delujoče Združenje za srčno popuščanje (HFA) sta v zadnjih letih oblikovala vrsto dokumentov, ki poudarjajo pomen zgodnjega prepoznavanja bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem, primernih za napredne oblike zdravljenja srčnega popuščanja. Med priporočili izstopajo **definicija napredovalega srčnega popuščanja** iz leta 2018 ter **opozorilni kriteriji I NEED HELP**, ki pomagajo pri pravočasnem napotitvi teh bolnikov v specializirane centre. Kljub temu pa raziskave kažejo, da ostaja pravočasna identifikacija bolnikov in njihova usmeritev v centre, ki ponujajo napredne oblike zdravljenja srčnega popuščanja (dolgotrajno mehansko cirkulatorno podporo in presaditev srca), še vedno suboptimalni. Razlogi za to so številni: klinična kompleksnost bolezni, prekrivanje fenotipov, neprepoznavanje opozorilnih znakov med zdravstvenimi delavci (zdravniki, zdravstvenim osebjem), omejen dostop do diagnostičnih metod in organizacijske ter sistemske ovire.

Ta prispevek povzema aktualna evropska priporočila za prepoznavanje in obravnavo bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem, izpostavlja ključne ovire pri njihovi implementaciji v praksi ter predstavlja organizacijo nacionalne mreže za obravnavo bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem v Sloveniji, ki temelji na povezovanju regionalnih bolnišnic s terciarnim referenčnim centrom in omogoča zgodnejšo napotitev ter optimalno izbiro naprednih oblik zdravljenja.

PRIPOROČILA SO JASNA

V ESC so leta 2018 poenotili definicijo napredovalega srčnega popuščanja. Ta temelji na štirih elementih:

- napredovala simptomatika (NYHA IIIb, IV),
- napredovala disfunkcija miokarda (sistolična in/ali diastolična – izraziti disfunkciji srca),
- ponavljajoče se hospitalizacije zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (≥ 1 v zadnjih 12 mesecih),
- pomemben upad telesnih zmogljivosti ($MVO_2 \leq 14$ ml/kg/min).

Čeprav gre za relativno splošen in jasno postavljen okvir, pa se je v praksi pokazalo, da ga zdravniki pogosto ne uporabljamo dosledno. Zato so kot pomoč za natančnejšo oceno bolnikov s srčnim popuščanjem razvili natančnejše kriterije **I NEED HELP**. Ti v obliki mnemotehnike opozarjajo na **klinične, laboratorijske in terapevtske pokazatelje**, ko je bolnika smiselno napotiti v specializirani center za obravnavo srčnega popuščanja (tabela 1).

Tabela 1. Akronim I NEED HELP

Črka	Pomen	Pojasnilo
I	Inotropes	Bolnik potrebuje inotropno podporo (dopamin, dobutamin, milrinon, levosimendan) za vzdrževanje hemodinamske stabilnosti. To kaže na hudo sistolično disfunkcijo in neodzivnost na standardno terapijo srčnega popuščanja .
N	NYHA class III–IV	Bolnik kljub optimalni terapiji ostaja v razredu III ali IV NYHA , kar pomeni simptomatsko srčno popuščanje z omejitvijo vsakodnevnih dejavnosti.
E	End-organ dysfunction	Znaki sekundarne okvare organov (ledvična insuficienca, hepatopatija, hiponatriemija) zaradi zmanjšane minutnega volumna srca kažejo na sistemski vpliv napredovale bolezni.
E	Ejection fraction ≤25%	Huda sistolična disfunkcija levega prekata ($EF \leq 25\%$) je povezana z visoko stopnjo rehospitalizacij in smrtnostjo.
D	Defibrillator shocks	Ponavljajoči se šoki ICD (tudi ustrezni) so znak električne nestabilnosti in pogosto spremljajo napredovalo srčno popuščanje.
H	Hospitalizations (≥ 2/year)	Dve ali več hospitalizacij zaradi dekompenzacije v zadnjih 12 mesecih kažeta na nestabilno bolezen in slab izid.
E	Edema / Escalating diuretics	Persistentni edemi ali potreba po naraščajočih odmerkih diuretikov kljub kombiniranju z drugimi zdravili.
L	Low blood pressure	Nizek sistolični tlak (< 90 mmHg) ali hipotenzija, ki omejuje titracijo zdravil (npr. ACEi, ARNI, betablokatorji) pomeni izčrpano srčno rezervo .
P	Prognostic medications intolerance	Bolnik ne prenaša ključnih zdravil z dokazano prognozo koristjo (ACEi/ARNI, MRA, BB, SGLT2-i), kar omejuje možnost nadaljnje optimizacije zdravljenja.

Kljub temu da so opisana orodija preprosta, široko dostopna in nezahtevna za uporabo, pa še vedno opažamo, da bolniki z napredovalim srčnim popuščanjem ostajajo neprepoznani in napoteni v specializirane centre prepozno. Podatki v literaturi kažejo, da so številni bolniki napoteni šele, ko obiščejo urgentne centre oz. so hospitalizirani zaradi pogostih poslabšanj srčnega popuščanja in ko potrebujejo pogosto intermitentno ali kontinuirano intravensko diuretično terapijo in/ali inotropno podporo.

V nedavni večcentrični retrospektivni analizi, izvedeni v devetih centrih za napredovalo srčno popuščanje, so avtorji proučili vzorce napotitev in izide bolnikov, napotjenih na oceno primerčnosti za napredne oblike zdravljenja srčnega popuščanja, vključno z mehansko cirkulatorno podporo in presaditvijo srca. Avtorji so ugotavljali, da je pri večini od 515 vključenih bolnikov srčno popuščanje že izrazito napredovalo, saj je več kot polovica vključenih bolnikov imela iztisni delež levega prekata pod 20 odstotki, skoraj 60 odstotkov jih je bilo ob napotitvi hospitaliziranih, 74,5 odstotka pa jih je bilo uvrščenih v visokorizične profile INTERMACS (1–3) (tabela 2). Samo v slabi polovici primerov so bolnike napotili kardiologi, specializirani za obravnavo srčnega popuščanja, kar tretjina pa jih je bila napotena iz splošnih kardioloških ambulant, kar kaže na nehomogeno in neusklajeno splošno obravnavo bolnikov s srčnim popuščanjem. Med najpogostejšimi sprožilci napotitve so bili poslabšanje srčnega popuščanja (30 %), odvisnost od inotropne podpore (20 %), ponavljajoče hospitalizacije (19 %) in kardiogeni šok (18 %).

Pomembno je, da kljub napotitvi v specializirane centre številni bolniki niso bili več primerni za napredne oblike zdravljenja, najpogosteje zato, ker so bili ob sprejemu preveč bolni (38–45 %), kar kaže na to, da so bili napoteni prepozno. Ti rezultati poudarjajo pomen zgodnjega prepoznavanja kliničnih znakov napredovanja bolezni ter širšega izobraževanja zdravnikov o ustreznem času in kriterijih za napotitev v centre, specializirane za obravnavo napredovelega srčnega popuščanja.

Tabela 2. Profili INTERMACS

Profil	Opis kliničnega stanja	Ključne značilnosti in pomen
1 – Critical cardiogenic shock	Crash and burn	Bolnik je v kardiogenem šoku , pogosto na večkratni inotropni in/ali mehanski podpori (IABP, ECMO) . Potrebna je urgentna implantacija LVAD ali presaditev.
2 – Progressive decline	Sliding on inotropes	Bolnik ima progressivno hemodinamsko poslabšanje kljub inotropni podpori , z znaki hipoperfuzije in okvare organov . Nujna ocena za LVAD.
3 – Stable but inotrope dependent	Dependent stability	Bolnik je hemodinamsko stabilen samo ob stalni inotropni podpori , poslabšanje ob poskusu ukinitve. Indikacija za LVAD kot most do transplantacije .
4 – Resting symptoms	Frequent flyer	Bolnik ima simptome v mirovanju , brez inotropne podpore, pogosto z večkratnimi hospitalizacijami . LVAD ali transplantacija v bližnji prihodnosti priporočljiva.
5 – Exertion intolerant	Housebound	Bolnik je večinoma doma, z omejitvijo pri minimalnem naporu (NYHA IV), stabilen na terapiji, a z visokim tveganjem za dekompenzacijo .
6 – Exertion limited	Walking wounded	Bolnik je simptomatski pri manjših naporih , še sposoben omejenih dejavnosti, vendar ima ponavljajoče epizode poslabšanja . Potrebno spremljanje in priprava na napredne terapije.
7 – Advanced NYHA III	Placeholder	Bolnik z napredovalo, a stabilno boleznijo , brez nedavnih hospitalizacij. Kandidat za optimizacijo zdravljenja, ne pa še za LVAD.

SLOVENSKI MODEL

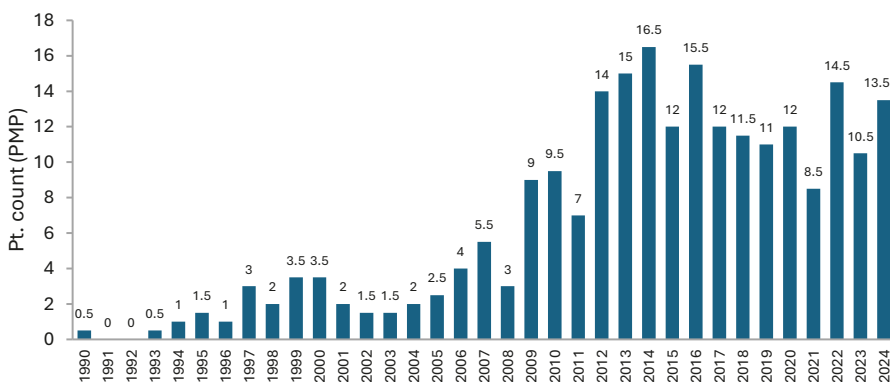
V zadnjih dveh desetletjih smo v Sloveniji pod vodstvom prof. dr. Bojana Vrtovca, dr. med., razvili nacionalno mrežo za obravnavo bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem, ki predstavlja temelj sodobne organizacije tovrstne oskrbe v državi. Mreža temelji na t. i. modelu »hub and spokes«, v katerem Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana deluje kot osrednji referenčni center (hub), povezan z enajstimi regionalnimi bolnišnicami (spokes) po vsej Sloveniji. Program kot nacionalni nosilec dejavnosti zagotavlja stalno (24/7; TX kardiolog) podporo vsem bolnišnicam v Sloveniji s konzultacijami pri diagnostiki, optimizaciji zdravljenja in odločanju o nadaljnji obravnavi bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem ter po potrebi organizira nujne ali načrtovane premestitve v terciarni center, kjer je možna napredna obravnava teh bolnikov. Z namenom še učinkovitejšega sodelovanja v jeseni 2025 vzpostavljamo tudi sistem rednih tedenskih videokonferenc, na katerih lahko predstavniki vseh sodelujočih bolnišnic predstavijo klinično in slikovno dokumentacijo svojih bolnikov ter skupaj s strokovnjaki centra v Ljubljani uskladijo optimalne nadaljnje korake zdravljenja. Takšna organizacija omogoča tesno strokovno sodelovanje, enotno diagnostiko, standardizirane napotitvene poti ter zgodnje prepoznavanje bolnikov, ki bi lahko imeli korist od naprednih oblik zdravljenja, kot sta presaditev srca ali dolgotrajna mehanska cirkulatorna podpora (LVAD). Želimo doseči, da ima vsak bolnik z napredovalim srčnim

popuščanjem v Sloveniji enak dostop do visokospecializirane oskrbe, ne glede na kraj bivanja, ter da se proces odločanja o naprednih terapijah izvaja multidisciplinarno, pravočasno in usklajeno in vključujoče med vsemi ravni zdravstvenega sistema.

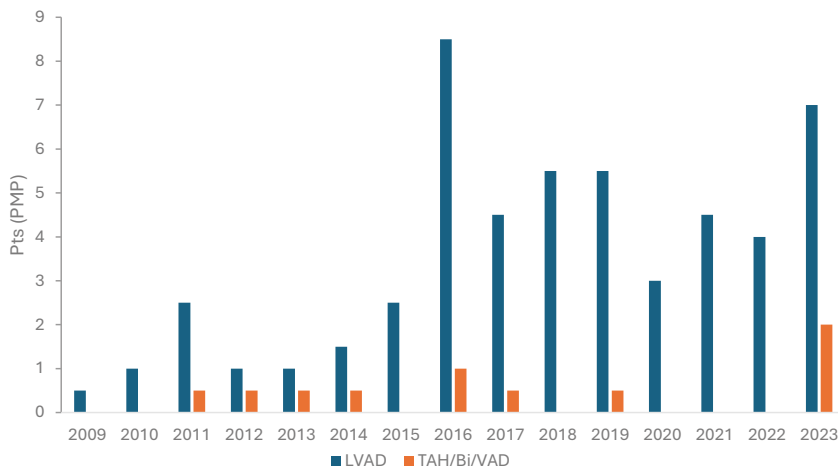
PRIMERJAVA EVROPSKEGA IN SLOVENSKEGA PRISTOPA

Slovenski model v veliki meri uresničuje načela, ki jih zagovarja HFA-ESC. Centralizacija v enem nacionalnem centru zagotavlja varnost, kakovost in konsistentnost oskrbe. Mreža enajstih bolnišnic omogoča, da bolnike pravočasno prepoznamo in jih usmerimo v ustrezno obravnavo. Multidisciplinarni tim zagotavlja celovitost zdravstvene obravnave na vseh ravneh bolnikove oskrbe.

Čeprav sistem ni brez izzivov (zlasti kadrovskih in prostorskih), pa smo skupaj dokazali, da je mogoče v majhnem zdravstvenem sistemu ustvariti model, ki dosega vrhunske rezultate. Slovenija namreč sodi v sam svetovni vrh po številu presaditev srca in bolnikov z dolgotrajno mehnično cirkulatorno podporo na milijon prebivalcev (sliki 1 in 2).



Slika 1. Število presaditev srca na milijon prebivalcev v Sloveniji.



Slika 2. Število bolnikov z dolgotrajno mehansko cirkulatorno podporo na milijon prebivalcev v Sloveniji.

ZAKLJUČEK

Napredovalo srčno popuščanje predstavlja enega največjih izzivov sodobne kardiologije. Čeprav sta presaditev srca in mehanska cirkulatorna podpora dokazano učinkoviti terapevtski možnosti, je njuna uporaba pogosto omejena zaradi prepoznega prepoznavanja bolnikov ter prepoznih napotitev v specializirane centre. V Sloveniji smo s vzpostavitvijo nacionalne mreže za obravnavo bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem razvili učinkovit in celovit model, ki bolnikom po vsej državi omogoča neposreden dostop do vseh oblik naprednega zdravljenja. Takšen integriran sistem, ki temelji na stalnem strokovnem sodelovanju med regionalnimi bolnišnicami in nacionalnim referenčnim centrom, zagotavlja pravočasno prepoznavo, ustrezno napotitev in optimalno izbiro zdravljenja. Nacionalni model, razvit v Sloveniji, lahko tako predstavlja zgled dobre prakse tudi za druge evropske države, ki si prizadevajo izboljšati organizacijo in izide zdravljenja bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem.

LITERATURA

1. 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: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4–131.
2. Baudry G, Crespo-Leiro MG, Delmas C, Guidetti F, Bravo MJ, Valente F, et al. Identifying and overcoming barriers to referral in advanced heart failure. A scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2025; Aug 17. doi: 10.1002/ehhf.70003. Epub ahead of print.
3. Herr JJ, Ravichandran A, Sheikh FH, Lala A, Chien CV, Hsiao S, et al. Practices of Referring Patients to Advanced Heart Failure Centers. *J Card Fail* 2021;27:1251–9.

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z AORTNO STENOZO – KLINIČNA POT

TREATMENT OF PATIENTS WITH AORTIC STENOSIS – CLINICAL PATHWAY

POLONCA KOGOJ

IZVLEČEK

Aortna stenoza je najpogostejša bolezen zaklopk, zaradi katere bolnike v evropskih državah napotimo na zdravljenje. Gre za aterosklerozo podoben degenerativni proces, zato pojavnost bolezni s staranjem prebivalstva hitro narašča. Kljub temu da je bolezen pogosta, jo še vedno pri nekaterih bolnikih pozno odkrijemo in neustrezno zdravimo. Priporočila predlagajo večdisciplinaren pristop v centrih s kardiologi in srčno-žilnimi kirurgi, usmerjenimi v spremljanje in zdravljenje bolnikov in z velikim volumnom posegov na zaklopkah. Bolnike s hudo aortno stenozo zdravimo bodisi s transkatetrsko vstavitvijo, bodisi s kirurško menjavo aortne zaklopke. Poseg opravimo takrat, kadar je bolnik simptomatski, pri asimptomatskem bolniku pa kadar so prisotni dodatni dejavniki tveganja (znižan iztisni delež levega prekata, neugoden izid obremenitvenega testa, povišane vrednosti natriuretičnega peptida, hitro napredovanje stenoze ali prisotnost zelo hude stenoze). Način zdravljenja in vrsta zaklopke (biološka ali mehanska) je skupna odločitev srčnega tima, ki se odloča na podlagi bolnikove starosti, simptomov, pridruženih obolenj, iztisnega deleža levega prekata, sočasne koronarne bolezni, ocene tveganja in anatomskih značilnosti. Na podlagi novih priporočil s transkatetrsko vstavitvijo zaklopke zdravimo bolnike, stare 70 let ali več, ali mlajše bolnike s povečanim tveganjem za kirurške zaplete. Tako kirurški kot perkutani poseg ni indiciran, kadar ne pričakujemo izboljšanja kvalitete življenja in/ali preživetja in pri bolnikih s pričakovanim preživetjem manj od enega leta. Bolnike moramo ambulantno spremljati tudi po posegu za prepoznavanje degeneracije/disfunkcije zaklopk.

Ključne besede: aortna stenoza, valvularna bolezen srca, transkatetrska vstavitev aortne zaklopke, kirurška menjava aortne zaklopke, klinične poti, večdisciplinarna oskrba.

ABSTRACT

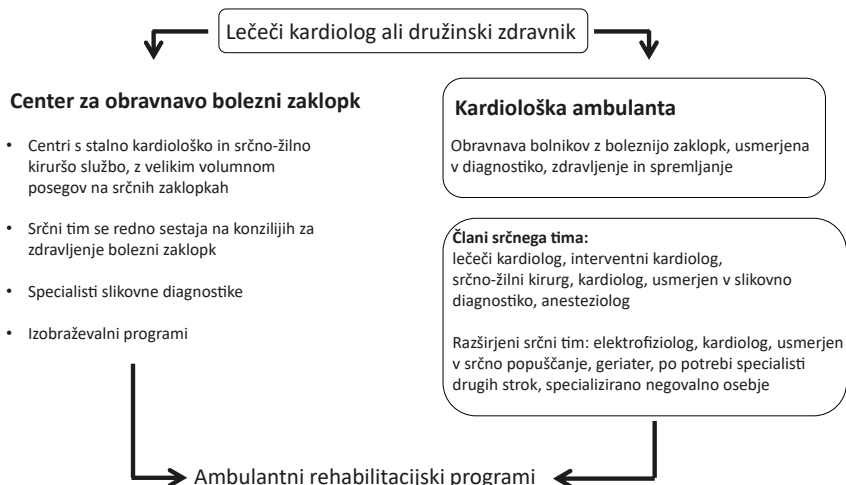
Aortic stenosis is the most common primary valve lesion referred for intervention in Europe. Degenerative pathogenesis with cusps calcification is most common in developed countries and prevalence is rising rapidly because of the ageing population. Although the disease is common is often underdiagnosed and undertreated. The guidelines suggest an multidisciplinary approach in high procedural volume Heart Valve Centres the allows optimal patient care. Treatment of severe aortic stenosis with either a transcatheter or surgical valve prosthesis should be a shared decision-making process, taking acco-

unt of lifetime risks and benefits associated with the type of approach (transcatheter versus surgical) and type of valve (mechanical vs. bioprosthetic). It should be based primarily on symptoms or reduced ventricular systolic function. Earlier intervention may be considered if indicated by results of exercise testing, biomarkers, rapid progression, or the presence of very severe stenosis. Based on the new recommendations, patients aged 70 years or older are treated with transcatheter valve implantation, or younger patients with an increased risk of surgical complications. The intervention is not indicated when it is unlikely to improve the quality of life or survival and in patients with expected survival is less than one year due to concomitant conditions. Follow up of the patients after valve replacement is important to recognize the complications of prosthetic valves.

Keywords: aortic valve stenosis, heart valve disease; transcatheter valve replacement; heart valve prosthesis implantation; clinical pathways, multidisciplinary care team.

UVOD

Aortna stenoza (AS) je najpogostejša bolezen zaklopk, zaradi katere bolnika v državah Evrope in Severne Amerike napotimo na zdravljenje (1). Gre za aterosklerozni podoben degenerativni proces, zato pojavnost s staranjem prebivalstva hitro narašča. Po nekaterih študijah ima hudo AS od 3,4 do 4,3 odstotka evropske populacije nad 70 let (2, 3), pojavnost pa se eksponentno večja s staranjem. Pri mlajši populaciji prednjačijo bolniki z degenerativno stenozo dvolistne (redkeje enolistne) aortne zaklopke (4), pri katerih je pogosto pridružena še aortopatija z dilatacijo začetnega dela aorte (5). V državah v razvoju ostaja revmatična etiologija pogosta in se običajno pojavi v kombinaciji z boleznijo mitralne zaklopke (6). Kljub temu da je AS pogosta, jo še vedno pri nekaterih bolnikih pozno odkrijemo in neustrezno obravnavamo (7). Bolezen je lahko dolga leta asimptomatska in bolnike v tem obdobju spremljamo običajno. Ko nastopijo simptomi, pa se pričakovano preživetje zniža na 3 do 5 let (7), zato moramo bolnike pravočasno prepoznati in zdraviti. Zadnja leta smo priča hitremu razvoju perkutanih načinov zdravljenja bolezni zaklopk, zato se čedalje bolj poudarja pomen individualnega, večdisciplinarnega pristopa v centrih za obravnavo bolezni zaklopk (slika 1) (8).



Slika 1. Center za obravnavo bolezni zaklopk (prirejeno po priporočilih evropskega kardiološkega združenja) (8).

DIAGNOSTIKA

Bolnike s sumom na AS običajno napoti izbrani zdravnik ali drugi specialist h kardiologu. Večino bolnikov lahko opravi potrebno diagnostiko ambulantno, v primeru ogrožajočih simptomov pa je potrebno bolnišnično zdravljenje. Taki simptomi so izguba zavesti, pomembno srčno popuščanje, bolečina v prsnem košu ob minimalnem naporu.

Tabela 1. Diagnostične preiskave, ki jih opravimo pri bolnikih z aortno stenozo, ki potrebujejo operativno zdravljenje

Osnovne diagnostične preiskave	Indikacija
Transtorakalna ehokardiografija	Ocena morfologije aortne zaklopke, stopnje stenoze, funkcije levega prekata, debeline stene, pljučnega tlaka, drugih zaklopk, pridruženih bolezni miokarda (npr. amiloidoza), dodatnih diagnostičnih in prognostičnih parametrov
Rentgenogram pljuč	Ocena velikosti srca, prisotnosti pljučne žilne kongestije in primarne pljučne bolezni
Elektrokardiogram	Določitev srčnega ritma, prisotnost hipertrofije srčne mišice in napovednih dejavnikov za zdravljenje s trajnim srčnim spodbujevalnikom po TAVI (11)
B-natriuretični peptid	Povišana vrednost opredeli asimptomatske bolnike s povečanim tveganjem. Pri teh bolnikih je koristno zgodnje zdravljenje, zlasti če vrednost tekom spremljanja narašča (12).
Invazivna srčna diagnostika	Ocena koronarne anatomije in po potrebi merjenje znotrarsrčnih in pljučnih tlakov. V primeru, da gre za mlajše bolnike z nizkim tveganjem za srčno-žilne bolezni, preiskavo lahko nadomesti CTA koronarnih žil.
CTA srca in aorte	Ocena anatomskih možnosti za zdravljenje s TAVI: – anatomija aortne zaklopke (velikost in oblika obroča, obseg in porazdelitev kalcinacij) – anatomija aortnega korena – tveganje za obstrukcijo koronarnega ustja – anatomija perifernega žilnega dostopa
Doppler vratnih žil	Ocena anatomije karotidnih arterij
Spirometrija	Ocena pljučnih volumnov in pljučne funkcije
Stomatološki pregled	Izključitev morebitnih vnetnih žarišč
V primeru specifične simptomatike: otorinolaringološki pregled ginekološki pregled	Izključitev morebitnih vnetnih žarišč Izključitev ginekološkega obolenja (npr. malignom)
Dodatne diagnostične preiskave	
Obremenitvena ehokardiografija z dobutaminom	Razlikovanje med hudo in psevdohudo aortno stenozo ter določitev kontraktilne rezerve (13)
CT ocena kalcijevega bremena	Ocena obsega kalcinacij zaklopke, ko je stopnja aortne stenoze nejasna
Obremenitveno testiranje	Objektivna ocena zmogljivosti ali nenormalnega odziva krvnega tlaka asimptomatskih bolnikov s hudo AS
Kardio-pulmonalno obremenitveno testiranje	Ocena zmogljivosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem ter bolnikih z nespecifičnimi simptomi Razlikovanje med srčnimi in pljučnimi omejitvami ter omejitvami, vezanimi na dekompcijo Najdbe prispevajo k stratifikaciji tveganja (8)
Magnetna resonanca srca	Za ugotavljanje miokardne fibroze, ki je glavni dejavnik dekompenzacije levega prekata pri aortni stenozi Indicirana tudi pri sumu na srčno amiloidozo

Legenda: AS – aortna stenoza; TAVI – transkateterska vstavitev aortne zaklopke; CT – računalniška tomografija; CTA – računalniško-tomografska angiografija.

Kardiološka ambulanta

Bolnike s sumom na AS izbrani zdravnik napoti k področnemu kardiologu. Ta na podlagi klinične presoje in pogovora z bolnikom in svojci bolnika napoti na potrebne diagnostične preiskave (tabela 1) in nato predstavi na konziliju za zdravljenje bolezni zaklopk. Kompleksnejše bolnike, pri katerih diagnoza in zdravljenje nista povsem jasni, področni kardiolog bolnika napoti v ambulanto za transkatetrsko vstavev aortne zaklopke (TAVI, *angl.* transcatheter aortic valve implantation). Kandidati za napotitev v TAVI ambulanto so bolniki, starejši od 70 do 75 let ali mlajši, pri katerih je zaradi pridruženih obolenj veliko tveganje za kirurško zdravljenje (tabela 1).

Ehokardiografija

Ehokardiografija je diagnostična metoda izbora, ki jo opravimo, ko posumimo na AS. S preiskavo ocenimo stopnjo stenoze ter pridobimo podatke o srčnih votlinah, srčni funkciji, ostalih zaklopkah, velikih žilah, tlaku v pljučni cirkulaciji in dodatne podatke, ki so povezani s prognozo bolezni (9, 10). V primeru slabe ehokardiografske preglednosti ali neujemanja med klinično sliko in izsledki preiskave se poslužimo trensezofagealne ehokardiografije ali dodatnih diagnostičnih metod, navedenih v tabeli 1.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje z zdravili

Specifičnega zdravljenja z zdravili, ki bi pozdravila ali upočasnila napredovanje AS, ni (8). Z zdravili zdravimo glede na veljavna priporočila pridružena obolenja, kot so srčno popuščanje, motnje srčnega ritma, arterijska hipertenzija in koronarna bolezen.

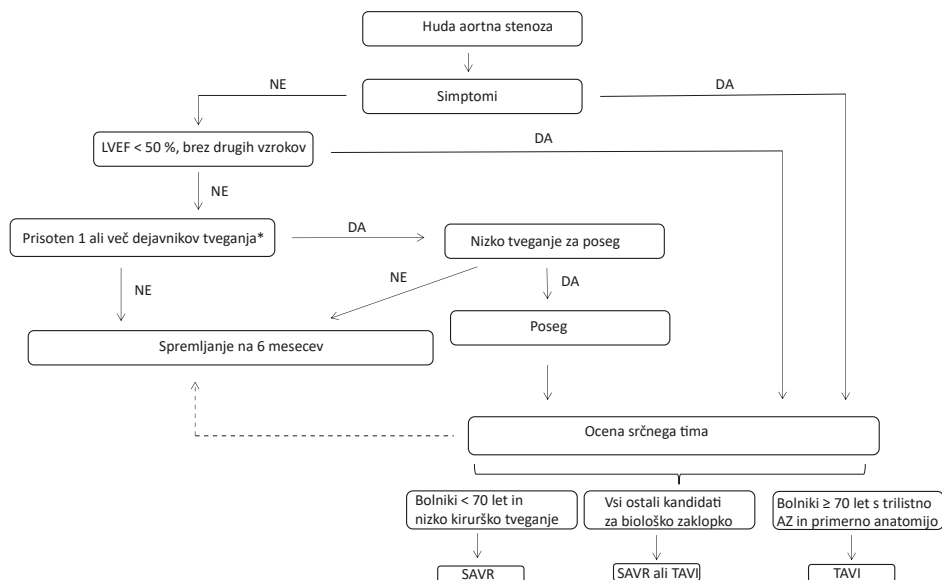
Menjava aortne zaklopke

Bolnike zdravimo z menjavo zaklopke, kadar gre za hudo, simptomatsko AS in ima bolnik pričakovano preživetje več kot 1 leto. Do 40 odstotkov bolnikov na dan postavitve diagnoze zanika simptome. V tem primeru zdravimo takrat, kadar so prisotni dodatni dejavniki tveganja za slabši potek bolezni in kadar je tveganje za poseg mjhno (slika 2) (8).

Izbira vrste posega

Hudo AS zdravimo s kirurško menjavo (*angl.* surgical aortic valve replacement, SAVR) ali TAVI. TAVI opravi interventni kardiolog, ki s pristopom skozi periferno žilo (najpogosteje femoralno arterijo) vstavi perkutano zaklopko. SAVR opravi srčno-žilni kirurg v operacijski dvorani. Vse perkutane zaklopke so biološke, kirurške zaklopke pa so lahko ali biološke ali mehanske.

Način zdravljenja je skupna odločitev srčnega tima. Običajno lečeči kardiolog bolnika predstavi na konziliju za zdravljenje bolezni zaklopk, pri čemer člani srčnega tima na podlagi bolnikove starosti, simptomov, srčne funkcije, pridruženih obolenj, sočasne koronarne bolezni, ocene tveganja in anatomske značilnosti določijo način zdravljenja (slika 2). Po zaključku konzilija se bolnika uvrsti v ustrezno čakalno vrsto in je klican na poseg na klinični oddelek za kardiologijo (v primeru TAVI) ali klinični oddelek za srčno-žilno kirurgijo (v primeru SAVR).



Slika 2. Algoritem obravnave in zdravljenja bolnikov s hudo aortno stenozo (prirejeno po priporočilih evropskega kardiološkega združenja, ESC) (8).

* Dodatni dejavniki tveganja: aortna stenoza z visokim pretokom, hude kalcinacije zaklopke ali hitro napredovanje stenoze, povišan NT-proBNP, ki je posledica aortne stenoze, LVEF < 55 %, ki je posledica AS, padec krvnega tlaka za več kot 20 mmHg med obremenitvenim testiranjem. Okrajšave: LVEF – iztisni delež levega prekata; SAVR – kirurška menjava aortne zaklopke; TAVI – transkateterska vstavev aortne zaklopke.

Kateterska vstavev aortne zaklopke

S TAVI smo doslej zdravili bolnike s hudo AS, stare nad 75 let ali mlajše, pri katerih je bilo zaradi pridruženih obolenj tveganje za srčno-žilno operacijo veliko. Nova priporočila za zdravljenje bolezni zaklopke so starostno mejo znižala na 70 let ali več (8). Bolniki, primerni za zdravljenje s TAVI, morajo imeti primerne anatomske značilnosti, ki omogočajo vstavev zaklopke skozi periferno žilo. Najpogostejši pristop je skozi femoralno arterijo. V primeru neustrezne anatomije (v primeru periferne arterijske okluzivne bolezni) pa se pretehtajo alternativni pristopi (npr. skozi karotidno arterijo, arterijo subklavijo, prsno aorto, pristop skozi apeks levega prekata).

Kirurška menjava aortne zaklopke

S SAVR zdravimo bolnike, ki so mlajši od 70 let in imajo nizko operativno tveganje (8). Če gre za dvolistno aortno zaklopko, se o načinu zdravljenja odloča srčni tim na podlagi individualne presoje. Pri mlajših bolnikih, ki nimajo zadržkov za antikoagulantno zdravljenje, se običajno izbere mehanska zaklopka.

Tako kirurški kot perkutani poseg nista indicirana, kadar ne pričakujemo, da bo zdravljenje izboljšalo kvaliteto življenja in/ali preživetja ter kadar je pričakovano preživetje zaradi pridruženih obolenj (npr. malignom) manj kot 1 leto.

Balonska dilatacija aortne zaklopke

Z balonsko dilatacijo aortne zaklopke kratkotrajno povečamo površino aortnega ustja z izboljšanjem hemodinamskega stanja bolnikov s hudo AS. Zaradi zgodnjih restenoz metoda nima vpliva na dolgoročno preživetje. Balonsko dilatacijo opravimo kot premostitveni poseg

do SAVR ali TAVI, pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih ali pri bolnikih, ki potrebujejo nujen ne srčno-žilni poseg (npr. operacijo malignoma) (8).

SPREMLJANJE

Bolniki pred TAVI/SAVR

Hitrost napredovanja aortne stenoze je pri bolnikih variabilna in jo je težko napovedati. Z naraščanjem stopnje stenoze se običajno hitrost napredovanja pospeši in je treba intervale spremljanja skrajšati. Mlajše bolnike z blago AS in brez pomembnih kalcinacij zaklopke spremljamo na 2 do 3 leta. Zmerno degenerativno AS, sploh če so prisotne obsežne kalcinacije zaklopke, spremljamo na 1 leto, saj so študije pokazale, da je prognoza teh bolnikov slabša, kot se je predhodno menilo (15, 16). Asimptomatske bolnike s hudo AS je treba spremljati na 6 mesecev za odkrivanje zgodnjih simptomov. Če so simptomi nejasni, te bolnike napotimo tudi na obremenitveno testiranje, spremljamo ehokardiografske parametre in določamo natriuretični peptid.

Bolniki po TAVI/SAVR

V prvih tednih po zamenjavi zaklopke (običajno pred odpustom iz bolnišnice) je priporočljiv ehokardiografski pregled za oceno delovanja umetne zaklopke in za pridobitev osnovnih hemodinamskih parametrov. Po odpustu svetujemo spremljanje bolnikov z biološko aortno zaklopko enkrat letno ali kadar koli opazimo spremembo klinične slike, ki kaže na disfunkcijo zaklopke (8). V naši ustanovi bolnike po TAVI pregledamo v TAVI ambulant 6 do 12 mesecev po posegu, nato pa lahko bolnika naprej spremlja lečeči kardiolog.

LITERATURA

1. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the EURObservational research programme valvular heart disease II survey. *Circulation* 2019;140:1156–69.
2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1002–12.
3. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES–Reykjavík study. *Int J Cardiol* 2014;176:916–22.
4. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;22;111:920–5.
5. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920–9.
6. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015;36:1115–22a.
7. Généréux P, Sharma RP, Cubeddu RJ, Aaron L, Abdelfattah OM, Koulogiannis KP, et al. The mortality burden of untreated aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2101–9.
8. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. August 29, 2025. Dosegljivo 19.09.2025 na URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194>.
9. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:254–75.
10. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, et al. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. *JAMA Cardiol* 2018;3:1060–8.
11. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J* 2021;42:3427–520.
12. Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, et al. Association of B-type natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1297–307.
13. Annabi MS, Touboul E, Dahou A, Burwash IG, Bergler-Klein J, Enriquez-Sarano M, et al. Dobutamine stress echocardiography for management of low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:475–85.
14. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. ESC/EACTS Scientific Document Group. *Eur Heart J* 2022;43:561–632.
15. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, et al. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1851–63.
16. Samad Z, Vora AN, Dunning A, Schulte PJ, Shaw LK, Al-Enezi F, et al. Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2016;37:2276–86.

TRENTNI POSTOPKOVNI IN KLINIČNI IZZIVI PRI ZDRAVLJENJU HUDE AORTNE STENOZE S PERKUTANO VSTAVITVIJO AORTNE ZAKLOPKE (TAVI)

MIHA ŠUŠTERŠIČ

IZVLEČEK

Transkatetrška implantacija aortne zaklopke (TAVI) je korenito spremenila zdravljenje hude simptomatske aortne stenoze pri bolnikih z visokim ali nedopustnim kirurškim tveganjem, njena uporaba pa se postopoma širi tudi na bolnike z majhnim tveganjem za kirurško zamenjavo aortne zaklopke (SAVR). Kljub pomembnim izboljšavam v zasnovi TAVI zaklopk in sistemov za njihovo postavitve, slikovni diagnostiki ter izkušnjah izvajalcev, ostajajo pomembni izzivi predvsem pri izvedbi posega in dolgoročnem obvladovanju zapletov. V tem pregledu predstavljamo ključne izzive TAVI posegov v vsakodnevni klinični praksi, z osredotočenostjo na postopkovne težave (žilni dostop, paravalvularno puščanje, dostop do koronarnih arterij in hujše periproceduralne zaplete) ter klinične izzive (motnje prevajanja in potreba po trajnem srčnem spodbujevalniku, trajnost in degeneracija zaklopke ter dolgoročna strategija zdravljenja). Pregled povzema osnovne mehanizme, dejavnike tveganja in sodobne strategije zmanjševanja zapletov. Obravnavamo tudi pomen izbire bolnikov (zlasti mlajših z nižjim tveganjem), anatomske posebnosti (bikuspidne zaklopke, obsežnost kalcinacij) in celovit pristop k obvladovanju tveganj skozi različne faze posega. Ker je TAVI postal standard zdravljenja aortne stenoze pri bolj tveganih bolnikih, je razumevanje in reševanje teh izzivov ključno za varno širitev uporabe na širšo populacijo bolnikov (1).

Ključne besede: aortna stenoza, aortna zaklopka, transkatetrška implantacija aortne zaklopke (TAVI, TAVR), kirurška zamenjava aortne zaklopke (SAVR), zapleti, izzivi zdravljenja.

ABSTRACT

Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) has profoundly transformed the management of severe symptomatic aortic stenosis in patients with high or prohibitive surgical risk, and its use is gradually expanding to patients with low surgical risk for aortic valve replacement (SAVR). Despite significant improvements in the design of TAVI prostheses and delivery systems, advances in imaging modalities, and growing operator experience, several important challenges remain—particularly concerning procedural performance and long-term management of complications. This review outlines the key challenges associated with TAVI procedures in everyday clinical practice, focusing on procedural issues (vascu-

lar access, paravalvular leak, coronary access, and major periprocedural complications) and clinical challenges (conduction disturbances and the need for permanent pacemaker implantation, valve durability and degeneration, and long-term treatment strategies). The review summarizes the underlying mechanisms, risk factors, and contemporary strategies for complication reduction. It also discusses the importance of patient selection (particularly younger patients with lower surgical risk), anatomical considerations (bicuspid valves, extensive calcification), and a comprehensive, stage-based approach to risk management throughout the procedural course. As TAVI has become the standard of care for higher-risk patients with aortic stenosis, understanding and addressing these challenges is essential to ensure the safe expansion of its use to a broader patient population. (1)

Keywords: aortic stenosis, aortic valve, transcatheter aortic valve implantation (TAVI, TAVR), surgical aortic valve replacement (SAVR), complications, treatment challenges.

UVOD

Transkatetrška implantacija aortne zaklopke (TAVI) je temeljito spremenila pristop k zdravljenju hude simptomatske aortne stenoze, saj ponuja manj invazivno alternativo kirurški zamenjavi aortne zaklopke (SAVR), zlasti pri starejših bolnikih z visokim operativnim tveganjem. V zadnjem desetletju so randomizirane raziskave in registri potrdili enakovrednost ali celo boljše izide TAVI v primerjavi s SAVR pri bolnikih s srednjim tveganjem, kar je spodbudilo širitev uporabe tudi na bolnike z manjšim tveganjem za SAVR (2-4). Kljub temu pa TAVI ostaja tehnično zahteven postopek, pri katerem se z večanjem kompleksnosti anatomij in daljšo pričakovano življenjsko dobo pojavljajo novi izzivi. Ta pregled povzema periproceduralne in klinične izzive, ki omejujejo polni potencial TAVI, ter prikazuje trenutne in prihodnje strategije izboljšanja TAVI in ugodnega kliničnega dolgoročnega izhoda.

POSTOPKOVNI IZZIVI PRI TAVI

1 Različne vrste TAVI zaklopk

V zadnjem desetletju število TAVI posegov strmo narašča, zmanjšuje pa se število posegov SAVR. S tem se hitro razvija tudi trg različnih ponudnikov TAVI zaklopk ter njihove izboljšave. Ponudniki izboljšujejo žilna uvajala, sisteme za postavitve zaklopk in TAVI zaklopke same. V grobem lahko razdelimo TAVI zaklopke na samoraztezne in balonsko raztezne zaklopke (5). Samoraztezne zaklopke imajo običajno ogrodje iz nitinola, ogrodje je višje in nalega v predel ascendentne aorte. Balonsko raztezne zaklopke imajo ogrodje iz različnih metalnih zlitin, ogrodje pa je nižje kot pri samorazteznih zaklopkah. Prednost samorazteznih zaklopk je možnost repozicije, če s postavitvijo zaklopke nismo zadovoljni, postavitve zaklopke pa je počasnejša. Pri balonsko razteznih zaklopkah repozicija po postavitvi ni možna, zaklopko postavimo hitreje, s pomočjo balona ob hitri stimulaciji prekatov. Obe vrsti zaklopk imata svoje prednosti in slabosti, tako se moramo za posameznega bolnika glede na anatomijo in možne dostope odločiti, katera zaklopka bi bila zanj primernejša. V večini primerov lahko izbiramo med različnimi zaklopkami za posameznega bolnika, pri določenih bolnikih pa te izbire nimamo, saj same anatomske prilike narekujejo izbor TAVI sistema in zaklopke. V prihodnje lahko z napredovanjem tehnike pričakujemo, da bodo TAVI zaklopke že predpripravljene na sistemu za postavitve, postavitve zaklopke bo bolj predvidljiva, žilna uvajala za postavitve bo ožja, TAVI zaklopka pa trajnejša z manj degenracije lističev in nižjimi ali bolj odprtimi ogrodji (6,7).

2 Žilni dostop in zapleti

Eden prvih in še vedno glavnih izzivov TAVI je zagotavljanje varnega žilnega dostopa, najpogosteje preko skupne femoralne arterije. Čeprav sodobna nizkoprofilna žilna uvajala in možnost postavitve TAVI zaklopke brez žilnega uvajala zmanjšujejo možnost žilnih zapletov, ostajajo zapleti, kot so disekcija arterije, perforacija, krvavitev na mestu vboda, zapora femoralne arterije, pomemben problem, zlasti pri bolnikih z napredovalo aterosklerozo ali kalcinacijami femoralnih in pelvičnih arterij ter aorte. Z ultrazvočno vodeno punkcijo se lahko večini zapletov izognemo, a jih ne moremo povsem odpraviti. Problem je lahko tudi zapora vbodnega mesta po uspešno izvedenem TAVI posegu, saj različni sistemi žilnih zapiral ne omogočajo popolne hemostaze v vseh primerih. Predhodno slikanje z računalniško tomografijo s kontrastom (CTA) je nujno za načrtovanje femoralnih in alternativnih dostopov (transsubklavijski, transkarotidni, transaortni). Kljub napredku TAVI sistemov in izkušnjam operaterjev ter skrbnem načrtovanju posega, zahtevajo anatomske posebnosti pogosto individualno prilagoditev strategije TAVI ali celo hibridni pristop s pomočjo kardiovaskularnega kirurga. V primeru zapleta na vbodnem mestu, ki ga ne uspemo rešiti z interventnim pristopom, moramo imeti na razpolago kardiovaskularnega kirurga kot zadnjo možnost rešitve zapleta (8).

3 Ruptura anulusa ali poškodba korena aorte in pravilna izbira TAVI zaklopke

Tako kot je za uspešen TAVI poseg pomemben žilni dostop, je pomembna tudi pravilna izbira velikosti zaklopke glede na meritev anulusa native zaklopke, iztočnega trakta levega prekata in ascendentne aorte ter višine koronarnih ustij od anulusa native zaklopke, ki jih opravimo s pomočjo CTA pred TAVI. Če je izbrana prevelika zaklopka (predvsem balonsko raztezna), lahko to povzroči rupturo anulusa aorte ali poškodbo korena aorte, kar sta dva izmed hujših zapletov TAVI posega in imata visoko smrtnost. Pri samorazteznih zaklopkah se lahko zgodi, da se prevelika zaklopka ne odpre popolnoma ali se uviha in s tem ne deluje normalno in hitreje degenerira. Na drugi strani lahko izbira premajhne zaklopke vodi v embolizacijo TAVI zaklopke, paravalvularno puščanje ali pa je taka zaklopka premajhna za posameznega bolnika (»patient prosthesis mismatch«). Natančne meritve omenjenih struktur in ocena kalcinacij z multidetektorskim CTA in rekonstrukcije pred TAVI so tako ključne za dobro načrtovanje TAVI posega in izbiro TAVI zaklopke ter zmanjševanje zapletov (8).

4 Paravalvularno puščanje (PVL)

Kljub novim TAVI zaklopkam, ki imajo na zunanem delu ogrodka našite različne materiale, ki izboljšajo adaptacijo zaklopke bolnikovi anatomiji in s tem preprečujejo paravalvularno puščanje, to še vedno predstavlja izziv TAVI posegov (7). Dokazano je, da je paravalvularno puščanje, ki je opredeljeno na več kot zmerno, povezano z večjo smrtnostjo. Delu paravalvularnega puščanja se lahko izognemo s pravilno izbiro velikosti in tipa zaklopke, skrbnim načrtovanjem mesta postavitve zaklopke in dobro razširitvijo postavljene zaklopke. Če ob postavitvi zaklopka ni dobro razširjena/odprta in je zaradi tega prisotno pomembno paravalvularno puščanje, jo moramo podilatorirati, s čimer tvegamo poškodbo anulusa ali prevodnega sistema srca ter ebolične dogodke. Kljub temu se v določenih primerih paravalvularnemu puščanju TAVI zaklopke ne moremo izogniti, predvsem pri kompleksnejših anatomskih prilikah, kot je bikuspidna aortna zaklopka ali hude kalcinacije native aortne zaklopke (anulusa in ali iztočnega trakta levega prekata) (9).

5 Pozicioniranje TAVI zaklopke, slaba pozicija in embolizacija TAVI zaklopke

Natančna globina postavitve TAVI zaklopke je eden izmed ključnih faktorjev, ki vplivajo na dolgoročni izid TAVI posega. Prenizko postavljena zaklopka poveča tveganje za atrioventrikularne prevodne motnje, previsoka pa za embolizacijo TAVI zaklopke oboje pa lahko

povzroči paravalvularno puščanje. Samoraztezne TAVI zaklopke imajo prednost, da jih lahko, če z lego zaklopke nismo zadovoljni, ponovno zložimo in popravimo lego zaklopke. Med postavljanjem zaklopke si pomagamo z diaskopijo, ki nam zmeraj ne da zadosti podatkov, saj postavljamo tridimenzionalno strukturo v tridimenzionalno anatomijo, sliko pa vidimo le v dveh dimenzijah. Zato je potrebno prilagajanje različnih projekcij posameznim bolnikom, v sodobnih katetrskih laboratorijih pa si lahko pomagamo z dvojnimi C-lokom in apozicijo CTA posnetkov na diaskopsko sliko. Razvile so se tudi tehnike, s katerimi je pozicioniranje TAVI zaklopke lažje in bolj predvidljivo. Kljub temu je v določenih anatomske prilikah TAVI zaklopko težko optimalno postaviti. Med postavitvijo morata operaterja imeti popolno kontrolo nad hitrostjo postavitve zaklopke, silami v vodilni žici in sistemom, s katerim zaklopko pripeljemo do anulusa nativne zaklopke in diaskopijo (10).

6 Dostop do koronarnih arterij po TAVI

Glede na to da so indikacije za TAVI pri vedno mlajših bolnikih s hudo aortno stenozo, je lahko dostop do koronarnih ustij po TAVI problem, saj lahko pričakujemo, da se bo pri bolnikih, ki imajo že znano koronarno bolezen, ta s starostjo poslabšala in bodo v prihodnje potrebovali perkutano koronarno intervencijo. To moramo imeti v mislih, ko se odločamo, katero zaklopko bomo izbrali za posameznega bolnika (11). Pri TAVI zaklopkah z visokim ogrođjem, ki sega nad ustja koronarnih arterij, je lahko perkutani koronarni poseg otežen ali celo nemogoč. Zato so na voljo zaklopke z nizkim ogrođjem ali pa so v ogrođju predpripravljene večje odprtine za dostop do koronarnih ustij. Zelo pomembna pa je tudi postavitev TAVI zaklopke s poravnanjem komisur z nativno aortno zaklopko. Tako se v večini primerov izognemo temu, da bi se komisura TAVI zaklopke nahajala pred ustjem koronarne arterije. Kljub temu smo soočeni z izzivi pri naslednjih anatomske prilikah: nizko ležeča ustja koronarnih arterij (manj kot 10 mm od anulusa nativne zaklopke), ozki aortni sinusi ali sinusi Val-salva. Problem se je pojavil tudi pri posegih, ki jih bo vedno več, to so TAVI v TAVI ali TAVI v SAVR, saj so s tem koronarna ustja še bolj ogrožena in se lahko med samim posegom celo zaprejo, kar predstavlja enega izmed hujših zapletov TAVI posega. Tako so se razvile tehnike, ki bodisi prerežejo ali raztrgajo koronarni listič zaklopke pred postavitvijo nove TAVI zaklopke (Basilica, Shortcut, Unicorn tehnike), ali tehnike, pri katerih varujemo desno ali levo koronarno arterijo s koronarno žico, na kateri pa je v koronarni arteriji med postavitvijo nove TAVI zaklopke pripravljena žilna opornica (Chimney tehnika) (12-15).

7 Zaščita pred embolično možgansko kapjo med in po TAVI

Periproceduralna embolična možganska kap ostaja en najresnejših zapletov TAVI posega, čeprav se je pojavnost zmanjšala z izboljšanjem TAVI zaklopk, sistemov za postavitev zaklopk in izboljšanja TAVI tehnike. Po TAVI je veliko dokazanih klinično nemih emboličnih dogodkov, ki pa kasneje lahko prispevajo h kognitivnemu upadu bolnikov. Uporaba različnih zaščitnih naprav (*angl.* cerebral embolic protection devices – CEPD) narašča, vendar njihova učinkovitost še ni povsem dokazana, saj so bile prospektivne randomizirane raziskave z uporabo CEPD nevtralne. Dokazano je, da s pomočjo določenih CEPD med TAVI ujamemo različen emboliziran material (kalcinacije, hollesterolne embuluse in trombe). Uporaba pri nas je za sedaj omejena na TAVI posege, pri katerih pričakujemo, da je možnost embolizacije med TAVI zelo velika (TAVI in TAVI, TAVI in SAVR, ali vidni material, ki bi lahko emboliziral na nativni aortni zaklopki). Sama uporaba CEPD TAVI poseg naredi bolj kompleksen, saj sta potrebna dodatni žilni pristop in pravilno rokovanje s CEPD. Problem predstavljajo tudi embolični dogodki, ki se pojavijo v prvih nekaj dneh po TAVI, ki jih s CEPD ne moremo preprečiti (16).

8 Kompleksna anatomija, bikuspidna aortna zaklopka, hude kalcinacije nativne aortne zaklopke in ekscentrični aortni anulus

Številni mlajši bolniki z nizkim perioperativnim tveganjem za zamenjavo aortne zaklopke imajo lahko aortno stenozo zaradi bikuspidne aortne zaklopke. Ti bolniki so bili izključeni iz večjih prospektivnih randomiziranih raziskav, saj imajo bolniki z bikuspidno aortno stenozo bolj asimetrično razporejene kalcinacije, eliptični anulus in rafe, ki ne omogoča dobre razširitve in tesnjenja TAVI zaklopke. Podatki iz registrov kažejo, da je pri teh bolnikih več paravalvularnega puščanja in prevodnih motenj po TAVI. Podobno lahko nastane težava pri izbiri zaklopke, postavitvi in razširitvi zaklopke pri trikuspidnih aortnih stenozah, pri katerih so prisotne asimetrične kalcinacije iztočnega trakta levega prekata ali ekscentričen oz. eliptično oblikovan anulus. V teh primerih je tudi problem paravalvularnega puščanja velik. Bikuspidne zaklopke, huda kalcinacija in neenakomerna oblika anulusa predstavljajo zato velik tehnični izziv (17). V takih primerih so CT analiza, 3D modeliranje in individualno načrtovanje posega nujni za zmanjšanje tveganj.

KLINIČNI IZZIVI

1 Motnje prevajanja in potreba po implantaciji trajnega srčnega spodbujevalnika

Med pogostejšimi zapleti po TAVI so tudi atrioventrikularni (AV) blok, levokračni blok (LKB) in potreba po vstavitvi trajnega srčnega spodbujevalnika (PM). Zaradi anatomske bližine aortne zaklopke in membranoznega septuma, v katerem poteka AV prevodni sistem s His-Purkynjevimi vlakni, je lahko poškodba dela sistema ob postavitvi TAVI zaklopke relativno pogosta (18). Pojavnost pomembnih AV prevodnih motenj je odvisna od implantacijske tehnike (globlja implantacija TAVI zaklopke, načrtna izbira prevelike zaklopke, močne kalcinacije iztočnega trakta ali anulusa nativne zaklopke), vrste zaklopke (samo raztezne zaklopke) in predhodnih okvar prevodnega sistema (predhodni desnokračni blok, AV blok 1. stopnje, predhodno širši QRS kompleks), saj gre v večini primerov za starejšo populacijo. Uporaba visoke implantacije in »cusp-overlap« tehnike zmanjšuje tveganje za AV prevodne motnje. Sama potreba po vstavitvi PM podaljša hospitalizacijo TAVI bolnikov, pri bolnikih, pri katerih se razvije visoka odvisnost od elektrostimulacije in imajo v osnovi znižan iztisni delež levega prekata, lahko pride tudi do nastanka s srčnim spodbujevalnikom povzročene kardiomiopatije. Zato je treba pri teh bolnikih razmisliti o stimulaciji levega kraka (*angl.* left bundle branch pacing – stimulacija LBBB) ali implantaciji resinhronizacijskega srčnega spodbujevalnika (CRT-P).

2 Trajnost TAVI zaklopk in njihova degeneracija

Ker se TAVI uporablja vse več pri bolnikih z nizkim tveganjem za SAVR in mlajših bolnikih, je trajnost TAVI zaklopke eden ključnih faktorjev, ki omejuje razširitev TAVI na širšo populacijo bolnikov s hudo aortno stenozo (19). Podatkov o trajnosti TAVI zaklopk po desetih letih je malo. Nekaj podatkov imamo o trajnosti TAVI zaklopk 5 do 8 let po TAVI, ki so spodbudni: stabilna hemodinamika, nizka stopnja degeneracije TAVI zaklopk in majhna potreba po ponovnem TAVI v različnih raziskavah in registrih TAVI bolnikov. Degeneracija TAVI zaklopke je primerljiva ali celo manjša kot kirurške biološke zaklopke. Mehanična utrujenost materiala TAVI zaklopke, tromboza lističev ali ogrodja in nepopolna razširitev TAVI zaklopke ob postavitvi so možni vzroki prezgodnje degeneracije TAVI zaklopke. Šele dolgoročno sledenje bolnikov po TAVI bo pokazalo pravo trajnost TAVI zaklopk. Mlajši bolniki bodo verjetno preživeli življenjsko dobo zaklopke, zato je pomembno načrtovanje prihodnjih posegov »valve in valve« – ViV (TAVI v TAVI ali TAVI v SAVR) in se glede na to odločiti, kaj je za posameznega bolnika

najbolje. Vedno več bolnikov bo, ki bodo v prihodnosti potrebovali reintervencijo na TAVI zaklopki, kar bo prineslo dodatne izzive, kot so dobra izbira prvotno vstavljene TAVI zaklopke (nizko ogrodje TAVI zaklopke in s tem boljši dostop do koronarnih ustij), dobra komisurna orientacija prvotno postavljene TAVI zaklopke, povečani gradienti po ViV TAVI in neujemanje bolnika z TAVI zaklopko. Postavlja se tudi vprašanje, ali bodo taki bolniki sposobni za kirurško explantacijo TAVI zaklopke in vstavev SAVR zaklopke (4).

3 Krvavitve in antikoagulacijsko ter antitrombotično zdravljenje

Veliko bolnikov, pri katerih se odločimo za TAVI, je starih in krhkih. Pri njih je pojavnost kronične atrijske fibrilacije pogosta in s tem potreba po trajnem zdravljenju z oralnimi anti-koagulantni. Starejši bolniki s hudo aortno stenoza imajo tudi večjo verjetnost za pojavnost pomembne koronarne bolezni in perkutane koronarne intervencije s postavitvijo žilne opornice v koronarno arterijo, zato moramo biti previdni pri predpisovanju in trajanju dvojne antiagregacijske zaščite – DAPT in peroralne antikoagulantne (OAC) terapije. Če se le da, mora biti trajanje DAPT ± OAC čim krajše. Predvsem je potreben dober razmislek, kaj posameznega bolnika bolj ogroža – novi ishemični dogodki ali krvavitve – in glede na to prilagoditev DAPT in OAC (20,21).

PRIHODNJE RAZISKAVE IN VRZELI V DOSEDANJEM ZNANJU

Kljub neprestanemu napredku tehnologije in implantacijskih tehnik TAVI zaklopk, so še prisotne vrzeli v znanju in tehnologiji TAVI sistemov:

- Dolgoročna trajnost TAVI zaklopk: Zanesljivih podatkov trajnosti TAVI zaklopk nad 10 do 15 let ni, zato so potrebne raziskave z dolgoročnim sledenjem predvsem mlajših bolnikov z majhnim tveganjem za SAVR v prospektivnih raziskavah ali registrih.
- Boljše predvidevanje, pri katerih bolnikih po TAVI bo prišlo do AV prevodnih motenj, in zgodnje ukrepanje, če do njih pride – predvsem s stimulacijo prevodnega sistema srca.
- Določiti, pri katerih bolnikih, predvsem nizko tveganjih in mlajših, bi lahko preprečili embolično možgansko kap. Kateri CEPD je najbolj primeren (najmanjše tveganje za uporabo in največja zaščita). Kako preprečiti embolično možgansko kap v dneh po TAVI – stratificirati in prilagoditi antitrombotično in OAC terapijo posameznemu bolniku po TAVI.
- Nove generacije zaklopk bodo morale imeti predvidljivejši in natančnejši sistem za orientacijo in postavitev TAVI zaklopke, nižje ogrodje, boljše hemodinamiko in daljšo življenjsko dobo ter omogočiti lažji dostop do ustij koronarnih arterij.
- Razviti se bodo morale tehnike za lažjo modifikacijo listkov native aortne zaklopke ali SAVR/TAVI zaklopke, če je ustje koronarne arterije položeno nižje in je zapora koronarnega ustja velika.
- Zmanjšati je treba premer sistemov za implantacijo TAVI zaklopk in s tem možnosti za poškodbo arterije, ki jo uporabimo za vstopno mesto, ter izboljšati perkutana žilna zapirala.
- Razviti je treba dober točkovni sistem, ki ne bo TAVI zgolj primerjal s tveganjem za SAVR, ampak bo ocenil tveganje za zaplete tudi za TAVI.

ZAKLJUČEK

TAVI je priznan način zdravljenja hude aortne stenoze, a proceduralni in klinični izzivi ostajajo, saj TAVI občasno uporabljamo tudi pri kompleksnejših anatomijah ali mlajši in manj tvegani populaciji za SAVR. Doseganje optimalnih rezultatov zahteva natančno načrtovanje TAVI posega, dobro izvedbo posega in dolgoročno spremljanje in vodenje teh bolnikov. Inovacije v zasnovi naprav in njihove trajnosti, tehnikah natančne implantacije in izogibanju zapletom ter možnosti nadaljnjega zdravljenja bodo ključne za aplikacijo TAVI na mlajšo, manj rizično populacijo. Nadaljnje raziskave TAVI tehnologij in dolgoročno zbiranje podatkov bi lahko ublažili te izzive, kar bi omogočilo varnejšo širitev TAVI na širšo populacijo bolnikov s hudo aortno stenozo.

LITERATURA

1. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2025 Aug 29.
2. Ahmad S, Prabhu MM, Bhat R, Hasan A, Ahmad A, Ahmad R. TAVI Through the Years: A Systematic Review of Progress. *J Pharm Bioallied Sci* 2025;17:Suppl 2:S1115-s23.
3. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
4. Thyregod HGH, Jørgensen TH, Ihlemann N, Steinbrüchel DA, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. *Eur Heart J* 2024;45:1116-24.

5. Tchétché D, Van Mieghem NM. New-generation TAVI devices: description and specifications. *EuroIntervention* 2014;10:U90-U100.
6. Yang YX, Liu XM, Fu Y, Li C, Wang HJ, Xu L, et al. Comparisons of different new-generation transcatheter aortic valve implantation devices for patients with severe aortic stenosis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Surg* 2023;109:2414-26.
7. Sheikh O, Moras E, Mascarenhas L, Samimi S, Kayani WT, Zaid S. Innovations in TAVR: The Latest in Device Technology. *J Clin Med* 2025;14:4906.
8. Génèreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J* 2021;42:1825-57.
9. Sá MP, Bloom JP, Osho AA. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Importance of Preprocedural Variables and Intraprocedural Assessment. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e037850.
10. Siddique S, Khanal R, Vora AN, Gada H. Transcatheter Aortic Valve Replacement Optimization Strategies: Cusp Overlap, Commissural Alignment, Sizing, and Positioning. *US Cardiol* 2022;16:e10.
11. Ochiai T, Chakravarty T, Yoon SH, Kaewkes D, Flint N, Patel V, et al. Coronary Access After TAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:693-705.
12. Mercanti F, Rosseel L, Neylon A, Bagur R, Sinning J-M, Nickenig G, et al. Chimney Stenting for Coronary Occlusion During TAVR: Insights From the Chimney Registry. *JACC: Cardiovasc Interv* 2020;13:751-61.
13. Komatsu I, Mackensen GB, Aldea GS, Reisman M, Dvir D. Bioprosthetic or native aortic scallop intentional laceration to prevent iatrogenic coronary artery obstruction. Part 2: how to perform BASILICA. *EuroIntervention* 2019;15:55-66.
14. Chan K-YE, Tai-Leung Chan D, Lam C-CS, Shu-Yue Sze M, Un K-C, Tam C-CF, et al. First-in-Human Undermining Iatrogenic Coronary Obstruction With Radiofrequency Needle (UNICORN) Procedure During Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation Cardiovasc Interv* 2022;15:928-31.
15. Tchétché D, Kodali SK, Dvir D. First dedicated transcatheter leaflet splitting device: the ShortCut device. *EuroIntervention* 2022;18:e428-e9.
16. Kapadia SR, Makkar R, Leon M, Abdel-Wahab M, Waggoner T, Massberg S, et al. Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2022;387:1253-63.
17. Saad M, Seoudy H, Frank D. Challenging Anatomies for TAVR-Bicuspid and Beyond. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:654554.
18. Nuche J, Ellenbogen KA, Mittal S, Windecker S, Benavent C, Philippon F, et al. Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Update on Epidemiology, Preventive Strategies, and Management. *JACC Cardiovasc Interv* 2024;17:2575-95.
19. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;38:3382-90.
20. Turgeon RD, Ellis UM, Barry AR. Antithrombotic therapy in patients after transcatheter aortic valve implantation: a network meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024;10:454-64.
21. Guedeney P, Roule V, Mesnier J, Chapelle C, Portal JJ, Laporte S, et al. Antithrombotic therapy and cardiovascular outcomes after transcatheter aortic valve implantation in patients without indications for chronic oral anticoagulation: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;9:251-61.

ZDRAVLJENJE AORTNE STENOZE – PERKUTANO ALI KIRURŠKO

AORTIC STENOSIS TREATMENT – PERCUTANEOUS OR SURGICAL

KLEMEN STEBLOVNIK¹, TADEJA KOLAR²

IZVLEČEK

Z vstavitvijo nove zaklopke bolnikom s simptomatsko aortno stenozo olajšamo simptome in izboljšamo preživetje. Temelj zdravljenja je že od sredine 70. let prejšnjega stoletja kirurška menjava (angl. surgical aortic valve replacement – SAVR), v zadnjih dveh desetletjih pa vse več bolnikov zdravimo perkutano (angl. transcatheter aortic valve implantation – TAVI). Obe metodi imata prednosti in slabosti, ki jih je za dobro obravnavo bolnikov z aortno stenozo treba poznati. Za mlade bolnike, ki jih lahko zdravimo s pljučnim avtograftom (operacija po Rossu) ali vstavitvijo mehanske zaklopke, je kirurško zdravljenje prva izbira. Operacija po Rossu je smiselna predvsem pri otrocih ali mladih odraslih, saj se z njo izognemo trajni antikoagulantni terapiji, dosežemo odlične hemodinamske rezultate in omogočimo rast zaklopke z rastjo bolnika, hkrati pa zmanjšamo verjetnost za infekcijski endokarditis v primerjavi z mehanskimi zaklopkami. Za slednje se navadno odločamo pri bolnikih, mlajših od 60 let brez povišanega tveganja za krvavitve ali tromboembolične dogodke, saj je ob mehanskih srčnih zaklopkah potrebna dosmrtna terapija z varfarinom. Po 65. letu starosti se zaradi zvišanega tveganja za krvavitve navadno odločamo za zdravljenje z biološkimi zaklopkami, ki jih lahko vstavimo perkutano ali kirurško. TAVI je v primerjavi s SAVR manj invazivna metoda s hitrejšim okrevanjem, ne zahteva splošne anestezije in odpiranja prsnega koša, opravimo pa jo na delujočem srcu in se s tem izognemo tudi neželenim učinkom zunajtelesnega krvnega obtoka, potrebi po intenzivnem antikoagulantnem zdravljenju med posegom in dosežemo manjšo izgubo krvi. Kljub očitnim koristim pa TAVI ne omogoča enakovrednega zdravljenja v nekaterih anatomske razmerah (močno kalciniran, asimetrično oblikovan aortni obroč, nizki izstopišči koronarnih arterij, ozek bulbus aorte, bikuspidna aortna zaklopka idr.) in je povezan z večjim tveganjem za vstavev stalnega srčnega spodbujevalnika in večjo verjetnostjo paravalvularne regurgitacije (zaklopka ni všita v aortni obroč, ampak le vtiska staro zaklopko ob stran) v primerjavi s SAVR. Tako kirurška kot perkutana metoda zdravljenja aortne zaklopke sta se uveljavili kot varni in učinkoviti. Odločitev o uporabi ene ali druge je treba sprejeti v okviru multidisciplinarnega konzilija z upoštevanjem individualnih kliničnih in anatomske značilnosti in v primeru možnosti uporabe obeh metod upoštevati tudi bolnikove želje in pričakovanja.

Ključne besede: aortna stenoza, perkutana vstavitev aortne zaklopke, kirurška menjava aortne zaklopke.

ABSTRACT

By implanting a new valve in patients with symptomatic aortic stenosis, we can relieve symptoms and improve survival. Since the mid-1970s, the first choice of treatment has been surgical aortic valve replacement (SAVR). However, in the past two decades, an increasing number of patients have been treated percutaneously via transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Both methods have their advantages and disadvantages, which must be understood for optimal management of patients with aortic stenosis. For younger patients who are suitable candidates for a pulmonary autograft (Ross procedure) or mechanical valve implantation, surgery remains the preferred treatment option. The Ross procedure is especially suitable for children or young adults, as it eliminates the need for lifelong anticoagulation, yields excellent hemodynamic results, allows the valve to grow with the patient, and carries a lower risk of infective endocarditis compared to mechanical valves. Mechanical valves are generally chosen for patients under 60 years of age who do not have an elevated risk of bleeding or thromboembolic events, as lifelong warfarin therapy is required. After the age of 65, due to an increased risk of bleeding, biological valves are typically preferred, which can be implanted either percutaneously or surgically. Compared to SAVR, TAVI is a less invasive procedure with faster recovery. It does not require general anesthesia or chest opening, is performed on a beating heart, and thereby avoids the adverse effects of cardiopulmonary bypass, the need for intensive anticoagulation during the procedure, and results in less blood loss. Despite these clear benefits, TAVI may not offer equivalent treatment in certain anatomical situations (e.g., heavily calcified or asymmetrically shaped aortic annulus, low coronary artery origins, narrow aortic root, bicuspid aortic valve, etc.) and is associated with a higher risk of permanent pacemaker implantation and a greater likelihood of paravalvular regurgitation (as the valve is not sutured into the annulus but rather pushes the old valve aside) compared to SAVR. Both surgical and percutaneous methods of aortic valve treatment have proven to be safe and effective. The decision to use one method over the other should be made within a multidisciplinary heart team, taking into account the patient's individual clinical and anatomical characteristics. If both methods are viable, the patient's preferences and expectations should also be considered.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation - TAVI, surgical aortic valve replacement - SAVR.

UVOD

Aortna stenoza (AS) je najpogostejša bolezen srčnih zaklopk v razvitem svetu, prevalenca pa s staranjem populacije hitro narašča. Degeneracija je daleč najpogostejši vzrok za AS pri starejši populaciji. Zaenkrat ni zdravila, ki bi spremenilo naravni potek bolezni. Prognoza pa je slabša, če simptomatskemu bolniku ne vstavimo nove zaklopke, saj je sicer preživetje le 50-odstotno po dveh letih in 20-odstotno po petih letih od nastopa simptomov.

Od 60. let prejšnjega stoletja dalje je veljalo, da je kirurško zdravljenje bolnikov z AS zlati standard, ki pomembno izboljša preživetje. Pri kirurški menjavi aortne zaklopke se uporablja tako mehanske kot biološke proteze.

V 80. letih prejšnjega stoletja so se pojavili prvi poskusi perkutanega zdravljenja, in sicer z balonsko dilatacijo. Tovrstno zdravljenje se zaradi hitre ponovitve bolezni ni izkazalo kot učinkovito.

Leta 2002 je prof. Alain Cribier opravil prvo perkutano implantacijo aortne zaklopke (*angl.* transcatheter aortic valve implantation, TAVI) pri človeku. Čeprav je prvi bolnik po nekaj tednih umrl (zaradi septičnega šoka), je zamisel preživela in se v naslednjih dveh desetletjih hitro razvijala. Danes je TAVI dobro uveljavljena metoda, ki omogoča vstavitve biološke aortne proteze skozi majhno vbodno mesto na koži in je po rezultatih primerljiva s kirurško menjavo aortne zaklopke (*angl.* surgical aortic valve replacement, SAVR).

Obe metodi, TAVI in SAVR, danes rutinsko uporabljamo za zdravljenje bolnikov z aortno stenozo – TAVI je zaradi manjše invazivnosti primernejša metoda za starejše bolnike in tiste z višjim perioperativnim tveganjem, SAVR pa za mlajše, pri katerih pričakujemo dolgo preživetje. V tem poglavju bomo predstavili prednosti in slabosti obeh metod in predvsem način odločanja pri bolnikih, ki so primerni za zdravljenje z obema metodama.

OPIS METOD

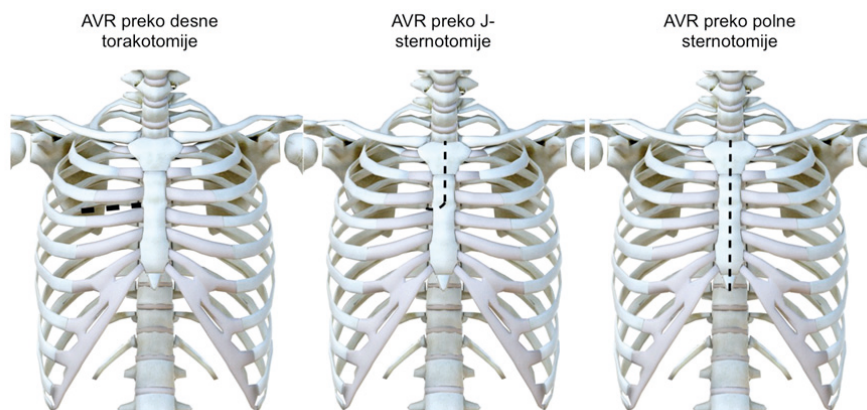
Kirurška menjava aortne zaklopke – SAVR

Kirurška menjava aortne zaklopke je desetletja veljala za zlati standard zdravljenja hude AS. Od sredine 70. let pa vse do danes se je tehnika kirurške menjave aortne zaklopke spreminjala in izpopolnjevala.

Poseg poteka v splošni anesteziji. V preteklosti se je poseg opravljal izključno skozi rez po sredini prsnega koša v poteku prsnice s prekinitvijo celotne prsnice, v zadnjih dveh desetletjih pa pri manj invazivnih posegih (*angl.* minimally invasive surgical aortic valve replacement – MISAVR) prekinemo le del prsnice (ministernotomija), lahko pa se temu v celoti izognemo in opravimo poseg skozi medrebrje na desni strani prsnega koša, pri čemer kostnih struktur ne prekinjamo (slika 1). Nato po polni heparinizaciji (300 IE/kg telesne mase nefrakcioniranega heparina) bolnikov obtok priključimo na zunajtelesni obtok (ZTO/EKC), ki med operacijo prevzame naloge srca in pljuč, srce pa ustavimo (s kardioplegično raztopino) za čas, ko menjamo zaklopko.

Okvarjeno aortno zaklopko izrežemo v celoti, dekalciniramo obroč, izperemo drobce kalcija ter izberemo ustrezno velikost zaklopke za prostor, ki je nastal na obroču. V primeru, da bi bila izbrana umetna zaklopka po svojih parametrih neustrezna za bolnika, lahko obroč razširimo z različnimi kirurškimi posegi. Ko novo zaklopko vstavimo in zašijemo aorto, srce ponovno vključimo v pretok. Ko to začne delovati in dosežemo cirkulatorno stabilnost pri bolniku, postopno ukinemo ZTO. Prsnico zašijemo s kovinskimi žicami, ki ostanejo v telesu vse življenje in se jih ne odstranjuje.

V 90. letih prejšnjega stoletja je tehnika kirurške menjave aortne zaklopke z maloinvazivnim pristopom (MISAVR) postala zanimiva zaradi potenciala za zmanjšanje smrtnosti in hitrejšega pooperativnega okrevanja. Vendar je šele v zadnjem desetletju doživela svoj razmah, za kar je bil razlog na eni strani razvoj anestezioloških tehnik, strategij zaščite miokarda, razvoj kirurških tehnik in izboljšanje pooperativne oskrbe bolnikov, na drugi strani pa razvoj TAVI. Z razvojem brezšivnih in samoekspanzivnih zaklopk je lahko tehnika MISAVR še dodatno napredovala v smislu manjše invazivnosti in krajšanja časa posega.



Slika 1. Prikaz pristopov za SAVR.

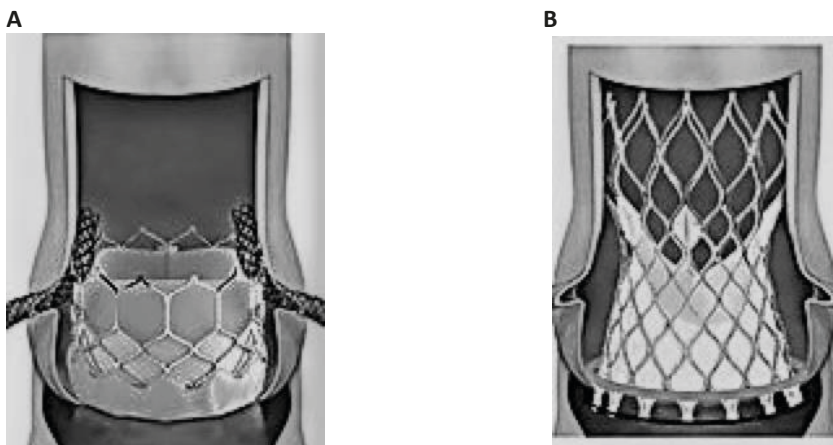
Prognosa bolnikov po operativnem zdravljenju aortne zaklopke zaradi hude AS je po izsledkih dobra. Kljub temu pa je bila v preteklosti stroka zadržana glede operativnega zdravljenja pri nekaterih visokorizičnih populacijah, kot so bolniki z ledvično odpovedjo, bolniki s številnimi pridruženimi obolenji, bolniki po predhodnem kirurškem posegu na srcu in starejši bolniki. V skupini bolnikov, starih nad 80 let, pri katerih je ocenjeno, da ima AS približno 10 odstotkov populacije, se je od operativnega zdravljenja pogosto odstopilo zaradi velikega tveganja za smrtnost, povezanega s številnimi pridruženimi obolenji.

Pri kirurški menjavi aortne zaklopke se kot zaplet lahko pojavi pooperativna krvavitev s potrebo po reviziji (ponovna operacija in razrešitev krvavitve). Zaradi poškodbe prevodnega sistema srca ob vžitju nove zaklopke lahko pride do počasnejšega srčnega ritma (kasneje je lahko potrebna vstavev srčnega spodbujevalnika). Zelo pogosto lahko po operaciji na srcu pride do pojave atrijske fibrilacije. Zaradi splošne anestezije in uporabe ZTO pri bolnikih po operaciji lahko opazimo nevrološko simptomatiko v smislu kratkotrajne izgube spomina in težave s koncentracijo. Lahko pride tudi do emboličnih zapletov, kot je možganska kap, ki so sicer redki, a zaradi težjih posledic za posameznega bolnika spadajo med resnejše zaplete. Hospitalizacija po kirurški menjavi aortne zaklopke v povprečju traja 7–10 dni.

Perkutana vstavev aortne zaklopke – TAVI

Za doseganje minimalne invazivnosti je pri TAVI ključna vstavev po katetru. Tega v večini primerov vstavimo skozi femoralno arterijo, v primeru, da ta ni dostopna, pa lahko uporabimo druge perkutane (aksilarna, subklavijska ali karotidna arterija) ali kirurške (ascendentna aorta, srčna konica) pristope. Ob začetku posega punktiramo tarčno arterijo (> 95 % femoralno arterijo) in vstavimo žico v aorto, nato pa po Seldingerjevi metodi vstavimo 14–20 F žilno uvajalo v distalno aorto. Po katetru nato žico vstavimo retrogradno skozi okvarjeno aortno zaklopko v levi prekat. Z uporabo rentgenskega sevanja za pozicioniranje nato ogrodje nove biološke aortne zaklopke vstavimo na ustrezno pozicijo znotraj aortnega obroča. Glede na vrsto ogrodja poznamo dva tipa zaklopk – balonsko ekspanzivne in samoekspanzivne. Pri prvih ob kratkotrajnem kontroliranem srčnem zastoju, ki ga dosežemo s hitro stimulacijo prekatov preko začasnega srčnega spodbujevalnika, napihnemo balon na konici dostavnega katetra in s tem razpremo ogrodje nove zaklopke, staro pa stisnemo ob rob aortnega obroča. Po nekaj sekundah balon izpraznimo in kateter umaknemo, nova zaklopka pa že deluje na novi lokaciji. Pri samoekspanzivnih zaklopkah hitra stimulacija srca

ni potrebna, saj pretok skozi srce v nobeni fazi posega ni povsem onemogočen. Ogradje tovrstnih zaklopk je iz zlitine titana in niklja – nitinola, ki omogoča »vračanje« v prednastavljeno materinsko obliko, ko se sprosti zunanja napetost. Na ustrezni poziciji postopno umaknemo tulec, ki omejuje ogrodje, in zaklopka se odpre ter začne delovati (slika 2).



Slika 2. Shema vstavljene balonsko ekspanzivne perkutane zaklopke (A) in samoekspanzivne perkutane zaklopke (B).

Največja prednost TAVI v primerjavi s SAVR je njena majhna invazivnost. Vbodna mesta v dimljah in/ali na zapestjih se navadno zacelijo v enem do dveh tednih in po tem obdobju so bolniki lahko že polno funkcionalni, brez kakršnih koli s posegom povezanih omejitev. Zaradi nizke invazivnosti je kratka tudi hospitalizacija, ki običajno traja nekaj dni (3–4 dni). Hitro vračanje v vsakdanje okvire je še posebno pomembno pri starejši populaciji, pri kateri se med hospitalizacijo hitro zmanjšuje mišična masa. Ker metoda ne zahteva sternotomije, je primernejša tudi za bolnike s pljučnimi omejitvami.

Poseg večinoma poteka v lokalni anesteziji s pridruženjo blago sedacijo (npr. z deksmedetomidinom), tako da ni potencialnih posledic splošne anestezije. TAVI opravljamo na delujočem srcu, zato se izognemo posledicam kardioplegije in zunajtelesnega srčnega obtoka, kar je pomembno za bolnike s slabšim delovanjem desnega prekata in bolnike z aktivnimi rakavimi obolenji, ki lahko ob uporabi zunajtelesnega srčnega obtoka hitro napredujejo. Pri TAVI ne posegamo v perikardialno ali plevralno votlino, zato se s to metodo izognemo zapletom, kot so plevralni ali perikardialni izlivi ter s slednjimi povezane aritmije (npr. atrijska fibrilacija). Med posegom TAVI je potreben le nizek intravenski odmerek nefrakcioniranega heparina (npr. 5000 ie.), ob koncu posega pa njegov učinek zavremo s protaminom. TAVI je zato varnejša za bolnike z velikim tveganjem za krvavitve ali aktivnimi krvavitvami (npr. iz angiodisplazij črevesja, ki jih pogosto opazimo pri bolnikih z aortno stenozo). Z uporabo TAVI tudi močno znižamo perioperativno tveganje pri bolnikih, ki so že bili operirani na srcu, saj se izognemo tveganjem, povezanim z reoperacijo.

Seveda pa ima TAVI v primerjavi s kirurškim zdravljenjem tudi pomanjkljivosti. Zaradi anatomske bližine aortnega obroča na mestu med desnim in nekoronarnim aortnim lističem in prevodnega sistema srca (del AV vozla ali Hisovega snopa) lahko po vstavitvi zaklopke (še posebno samoekspanzivne, ki so predimenzionirane) pride do pritiska na prevodni sistem

srca, kar povzroči bradikardne prevodne motnje. Približno 10 odstotkov bolnikov po TAVI zato potrebuje vstavev trajnega srčnega spodbujevalnika. Pri TAVI native aortne zaklopke ne odstranimo iz telesa, temveč jo z ogrođjem proteze le pritisnemo ob steno aorte. To lahko v nekaterih primerih (ozek aortni bulbus, izstopišči koronarnih arterij iz aorte blizu aortnega obroča, vstavljanje proteze v predhodno kirurško ali perkutano degenerirano protezo) povzroči oviranje pretoka ali celo zaporo koronarnega ustja, kar je nevaren zaplet z veliko smrtnostjo. Ker je postopek voden z rentgensko sliko in poteka brez neposrednega nadzora z očesom in to na delujočem srcu, je tudi natančna pozicija novo vstavljene proteze manj zanesljiva kot pri kirurški metodi. To lahko v nekaterih primerih povzroči puščanje med okvirom proteze in aortnim obročem (t. i. paravalvularno regurgitacijo), ki je povezana s slabšim izidom zdravljenja. V zadnjem času je z napredkom protez, ki imajo na področju predvide-nega stika ogrođja z aortnim obročem posebno tkanino, ki ob prepojitvi s krvjo nabrekne in zamaši morebitne manjše odprtine med ogrođjem in aortnim obročem, paravalvularna regurgitacija vse manjša težava. Ker TAVI zahteva prehod velikega vodilnega katetra preko aortnega loka in poteka na delujočem srcu, se ne moremo povsem izogniti morebitnim embolizacijam aterosklerotičnih leh, ki iz stene štrlijo v lumen aorte, to pa lahko povzroči embolične infarkte v različnih delih telesa (npr. možgansko kap). Študije so z magnetnore-sonančnim slikanjem možganov sicer pokazale, da so majhna ishemična področja v možga-nih po TAVI prisotna pogosto (v do 80 %), vendar so le redko simptomatska. Rutinska upo-raba zaščitnih sredstev za »lovljenje« emboliziranega materiala (t. i. embolic protection devices) se ni izkazala za učinkovito in varno. TAVI je manj primerna tudi v primeru močno ekscentričnih ali kalciniranih aortnih obročev ter pri zdravljenju bolnikov z bikuspidnimi aortnimi zaklopkami. Pri njih je namreč pogosto prisotna tudi aortopatija z anevrizmami ascendentne aorte, ki zahtevajo kirurško zdravljenje, poleg tega pa je aortni obroč navadno bolj ekscentričen, prisotne so obsežne kalcinacije, lističa pa sta pogosto dolga, kar povečuje tveganje zapore koronarnih ustij.

KAKO IZBRATI USTREZNO METODO ZDRAVLJENJA

Tako evropske kot ameriške smernice za najbolj optimalno odločanje o vrsti zdravljenja za vsakega bolnika predvidevajo tako imenovani »Heart team« – skupino strokovnjakov s področja interventne kardiologije, kardiologije, anesteziologije in kardiokirurgije, ki lahko na podlagi kliničnih podatkov bolnika za vsakega posameznika izberejo najustreznejši način zdravljenja stenoze aortne zaklopke.

Klinične značilnosti, ki vplivajo na odločitev o vrsti zdravljenja

Kot že omenjeno, je v prenovljenih evropskih smernicah starostna meja 70 let tista, pri kateri se odločamo bodisi za TAVI bodisi za SAVR. V smernicah iz leta 2025 je izpostavljeno dejstvo, da starost sama po sebi ni primerno vodilo pri odločitvi o vrsti zaklopke in načinu vstavitve. Morda bo v prihodnosti večjo vlogo igrala pričakovana življenjska doba, ki je močno odvisna od pridruženih obolenj, spola, starosti in krhkosti. Stopnja tveganja za kirurški poseg (točkovnik STS-PROM) še vedno ostaja poleg starosti eden od glavnih kriterijev pri odločanju o vrsti posega. Pri bolnikih z majhnim tveganjem za poseg (točkovnik STS-PROM < 4) ima prednost kirurška menjava zaklopke, pri bolnikih z velikim tveganjem za poseg (točkovnik STS-PROM > 8) pa perkutana vstavitev. Bolniki s srednjim tveganjem (točkovnik STS-PROM 4–8) so kandidati tako za en kot za drug način zdravljenja. Standardno uporabljena točkov-nika STS-PROM kot tudi EuroSCORE sta bila oblikovana za namen opredelitve tveganja pri kirurških posegih in zato še zdaleč nista idealna in dovolj natančna pokazatelja tveganja

za umrljivost po TAVI. Razvijajo se specifični ocenjevalni sistemi za TAVI (FRANCE-2, IRRMA itd.), ki bodo v prihodnosti verjetno vključeni tudi v smernice in proces odločanja.

Anatomske in tehnične značilnosti, ki vplivajo na odločitev o vrsti zdravljenja

Pri bolnikih, ki so že imeli predhodno opravljen poseg na srcu (premostitvena operacija, menjava ali poprava zaklopk), ima večinoma prednost zdravljenje s TAVI, saj se lahko s tem izognemo poškodbi obvodov ob ponovnem odpiranju prsnega koša oziroma poškodbi miokarda pri razreševanju zarastlin v osrčniku.

Enako se odločamo bolj v prid zdravljenja s TAVI, ko gre za bolnike po obsevanju prsnega koša ali bolnike z deformacijo prsnega koša.

V obzir moramo vzeti tudi anatomske značilnosti in bolezni na perifernem ožilju. Če je trans-femoralni pristop za TAVI (tf-TAVI) možen, to govori v prid perkutanega zdravljenja. Sicer je možno pri bolniku opraviti kirurško menjavo zaklopke. Transaortni, transkarotidni, trans-subklavijski ali transaksilarni TAVI so metode izbora šele, ko tf-TAVI ali SAVR nista možna oziroma sta visoko tvegana.

Pri presoji pa je pomembna tudi anatomija bulbusa aorte, same aortne zaklopke in aortnega anulusa. Pomembno je, da izberemo metodo, pri kateri lahko bolniku ponudimo dovolj veliko zaklopko s primerno efektivno površino ustja (EOA – *angl.* effective orifice area), pri čemer moramo upoštevati položaj izstopišč koronarnih arterij in velikost bulbusa ter obroča aortne zaklopke. V primeru majhnega obroča je verjetnejša nevarnost neujemanja velikosti zaklopke z bolnikom, ki je povezana s slabšimi izidi. Temu se poskušamo izogniti z uporabo samoekspanzivnih in supraanularnih zaklopk, ki omogočajo boljšo hemodinamiko. Kirurška tehnika omogoča dekalcinacijo ali razširitev aortnega obroča (posegi po Manougiu, Ross-Konno ali Nicku, modificirani Y-poseg) s čimer lahko dosežemo trajnejši in boljši rezultat. Stopnja kalciniranosti lističev in obroča (več kot le blaga kalciniranost v obroču in/ali nodularni kalcij, večji od 5 mm v premeru) vpliva na pojav paravalvularnega puščanja po TAVI, ki že v blagi obliki vpliva na srednjeročno preživetje. Kalcinacije v področju aortnega obroča in iztočnega trakta levega prekata tudi povečujejo možnost rupture aortnega obroča med posegom in potrebe po vstavitvi trajnega srčnega spodbujevalnika po posegu. Pri močno kalciniranih zaklopkah z velikimi ekscentričnimi kalcinacijami je zato boljša izbira SAVR, če je bolnik primeren kandidat tudi za operativno zdravljenje.

Zaradi pogosto bolj asimetričnega, eliptičnega aortnega obroča, večjih kalcinacij, še posebno v področju zraščanih lističev (t. i. »raphe«), daljših lističev aortne zaklopke, ki lahko ob vstavitvi nove proteze prekrijejo koronarni ustji, in pogostejših periproceduralnih možganskih kapi je TAVI pri bikuspidni anatomiji aortne zaklopke manj primeren. Metoda prvega izbora je v teh primerih SAVR, TAVI pa se uporablja pri bolnikih z velikim kirurškim tveganjem.

Pridružene strukturne bolezni srca in ascendentne aorte, ki vplivajo na odločitev o vrsti zdravljenja

V primeru močno kalcinirane ascendentne aorte (porcelanasta aorta) je primernejše perkutano zdravljenje. Če pa ima bolnik poleg AS še druge pridružene strukturne bolezni srca, ki jih je treba zdraviti (npr. anevrizma ascendentne aorte, ishemična srčna bolezen, ki potrebuje operativno obravnavo, huda primarna hiba mitralne ali hiba trikuspidalne zaklopke), je za celostno obravnavo primernejši kirurški poseg.

Mehanska ali biološka zaklopka – tudi to odloča o vrsti zdravljenja

Pri izbiri vrste zaklopke (mehanske ali biološke) nas v prvi vrsti vodi pričakovano preživetje bolnika, upoštevamo pa tudi pričakovano hitrost degeneracije zaklopke (saj npr. pri mlajših ali dializnih bolnikih biološke zaklopke hitreje degenerirajo), bolnikove želje, tveganje za krvavitve in trombombolične dogodke. Za mlajše bolnike (< 60 let), ki nimajo povečanega tveganja za krvavitve ali trombombolične dogodke, so primernejše mehanske zaklopke, ki sicer zahtevajo trajno aktikoagulantno terapijo z varfarinom, vendar so zelo trajne in jih navadno ni treba menjati. Mehanske aortne zaklopke je mogoče vstaviti le s kirurško tehniko. Biološke zaklopke se sčasoma obrastejo z endotelom in zato tudi brez prejetja anti-koagulantne terapije ne predstavljajo pomembno povečanega tveganja za trombombolične dogodke. Ker je pri starejših tveganje za krvavitve večje, je pri njih primernejše zdravljenje z biološkimi aortnimi protezami (kirurškimi ali perkutanimi). Lističi slednjih so navadno narejeni iz živalskega osrčnika (govejega ali prašičjega) in degenerirajo hitreje kot native zaklopke. Običajni čas do pomembne degeneracije je približno 10–15 let. Randomizirani podatki kažejo, da so perkutane biološke aortne zaklopke v roku 10 let enako vzdržljive kot kirurške. Za uporabo bioloških zaklop se načeloma odločamo pri bolnikih, starejših od 65 let. V vmesnem obdobju (60–65 let) sta podobno smiselni obe strategiji, zato pri bolnikih v tej starosti pogosto upoštevamo njihove želje.

»Life-time management« – kako načrtovati poseg(e)

Ob vse mlajši populaciji, ki jo zdravimo z vstavitvijo biološke aortne zaklopke, je razmislek o tipu prvega posega vse pomembnejši. Degenerirane umetne biološke aortne zaklopke lahko zdravimo kirurško z izrezanjem stare zaklopke in vžitjem nove ali perkutano (t. i. valve-in-valve TAVI – viv TAVI).

Ponovljeni kirurški posegi imajo zaradi zaraslin pomembno višje tveganje kot prvi, še posebno pa so zahtevni posegi, pri katerih je treba odstraniti vraščeno perkutano zaklopko. Njeno ogrodje je lahko (še posebno pri samoekspanzivnih različicah) v tesnem, neločljivem stiku z ascendentno aorto, ki jo je zato treba zamenjati. To dodatno močno poviša tveganje.

Pri posegih viv TAVI pa prav tako obstajajo dodatna tveganja – povišana je nevarnost okluzije koronarnih ustij in slabše hemodinamike, saj je nova zaklopka vedno manjša od predhodne. Pomagamo si lahko z uporabo visokotlačnega balona, s katerim razpočimo ali remodeliramo obroč degenerirane biološke zaklopke in s tem omogočimo vstavev večje nove proteze.

Pri bolnikih z dolgim pričakovanim preživetjem, ki potrebujejo vstavev biološke aortne zaklopke, lahko torej v primeru manjšega tveganja kot prvo metodo uporabimo SAVR, ki ji nato sledi viv TAVI, v primeru večjega perioperativnega tveganja pa lahko že prvo zaklopko vstavimo perkutano (TAVI) in jih nato ponovno zdravimo perkutano (TAVI-in-TAVI). Pri bolnikih, ki mladi potrebujejo novo biološko aortno zaklopko in imajo torej zelo dolgo pričakovano življenjsko dobo, pa se lahko zgodi, da sta poleg prvega potrebna še dva posega. V teh primerih je zaradi velikega tveganja odstranitve vraščene perkutane zaklopke pogosto najprimerneje prvi poseg opraviti kirurško. Temu lahko sledi še en kirurški in nato perkutani poseg ali pa dva perkutana posega v primeru velikega anulusa (SAVR-reSAVR-TAVI ali SAVR-TAVI-viv TAVI). TAVI kot prva oblika zdravljenja pri bolnikih z zelo dolgim pričakovanim preživetjem je še sprejemljiva v primeru velikega aortnega obroča in visokih koronarnih ustij.

ZAKLJUČEK

Tako kirurška kot perkutana metoda zdravljenja aortne zaklopke sta se uveljavili kot varni in učinkoviti. V splošnem velja, da je kirurška tehnika metoda izbora za mlade bolnike, ki jih lahko zdravimo s pljučnim avtograftom (operacija po Rossu) ali z vstavitvijo mehanske aortne zaklopke. Za bolnike, ki so primerni za zdravljenje z biološko zaklopko, pa sta metodi primerljivi. Najpogosteje kirurško zdravljenje uporabljamo pri mlajših od 65 let, starejše pa zdravimo perkutano. Odločitev je treba sprejeti v okviru multidisciplinarnega konzilija (t. i. »heart teama«) z upoštevanjem individualnih kliničnih in anatomskih značilnosti in v primeru možnosti uporabe obeh metod upoštevati tudi bolnikove želje in pričakovanja.

LITERATURA

1. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. August 29, 2025. Dosegljivo 19.09.2025 na URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194>.
2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, rwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:E72–E227.
3. Steblovnik K, Bunc M. Technical aspects and development of transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:282.
4. Majmundar M, Doshi R, Kumar A, Johnston D, Brockett J, Kanaa'n A, et al. Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation versus repeat surgical aortic valve replacement in patients with a failed aortic bioprosthesis. *EuroIntervention* 2022;17:1227–37.
5. Russo G, Tang GHL, Sangiorgi G, Pedicino D, Enríquez-Sarano M, Maisano F, et al. Lifetime management of aortic stenosis: transcatheter versus surgical treatment for young and low-risk patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15:915–27.
6. Kolar T, Bunc M, Jelenc M, Terseglač S, Kotnik A, Lakič N. Minimally invasive surgical aortic valve replacement versus transfemoral transcatheter aortic valve implantation in low-risk octogenarians: Observational, retrospective and single-center study. *Wien Klin Wochenschr* 2023;135:703–11.
7. Ghoreishi M, Thourani VH, Badhwar V, Massad M, Svensson L, Taylor BS, et al. Less-invasive aortic valve replacement: trends and outcomes from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 2021;111:1216–23.

S HIPERTENZIJO POVZROČENE OKVARE ORGANOV – RAZLIKE MED SPOLOMA

HYPERTENSION-INDUCED ORGAN DAMAGE – GENDER DIFFERENCES

JANA BRGULJAN HITIJ, PETRA ŠINIGOJ

IZVLEČEK

Hipertenzija je pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, ki so pri ženskah zelo pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti, in je podcenjen tako v zavedanju kot v zdravljenju. Pojavnost hipertenzije je večja pri moškem spolu v mlajših letih in se nato obrne v prid ženskega spola v starejših letih. Visok krvni tlak ne vpliva le na ožilje, pač pa sčasoma poškoduje tudi tarčne organe, kot so možgani, srce, ledvica, ožilje, oči. Zgodnje odkritje poškodbe tarčnih organov, še preden se pojavijo simptomi, omogoča hitrejše ukrepanje, boljšo oceno tveganja in usmerjanje pri odločitvi o zdravljenju. Opisujemo, katere s hipertenzijo povzročene okvare so pomembne in zanje opišemo razlike med spoloma, ki jih lahko najdemo v literaturi. Na koncu objavljamo končno tabelo smernic in ciljne vrednosti.

Ključne besede: hipertenzija, s hipertenzijo povzročene okvare organov, razlike med spoloma.

ABSTRACT

Hypertension is an important risk factor for cardiovascular diseases, which are a very important cause of morbidity and mortality in women and is underestimated both in awareness and in treatment. The incidence of hypertension is higher in men at a younger age and then reverses in favor of women at an older age. High blood pressure not only affects the blood vessels but also eventually damages target organs such as the brain, heart, kidneys, blood vessels, eyes. Early detection reveals hidden damage before symptoms appear and allows for faster action, better risk assessment and guidance in treatment decisions. We describe which hypertension-induced defects are important and describe the gender differences that can be found in the literature. Finally, we provide a final table of guidelines and target values.

Keywords: hypertension, hypertension-induced organ damage, gender differences.

UVOD

Razlike med spoloma se začnejo že ob spočetju, jasnejše so ob rojstvu in so genetsko pogojene. Kasneje na razvoj teh razlik vplivajo še naravno okolje, družbeni in ekonomski dejavniki. Od vsega tega je odvisno tudi izražanje razlik. Poleg zdravstvenih težav, specifičnih za spol, se ženske soočajo z enakimi boleznimi in dejavniki tveganja kot moški. Kljub temu

obstajajo pri številnih boleznih razlike med spoloma, ki vplivajo na biologijo, epidemiologijo, diagnozo in življenjsko pot, kot je to vidno v primeru hipertenzije, debelosti in sladkorne bolezni. Poleg tega razlike med spoloma, ki vplivajo na poznavanje in dožemanje tveganja, povezanega z boleznijo, pogosto vodijo do napačnih predstav o zdravju in s tem do slabega presejanja, nezadostnega izvajanja preventivnih ukrepov in neustreznega globalnega upravljanja. Presenetljiv primer je slabo zavedanje žensk, da so srčno-žilne bolezni (SŽB) glavni vzrok smrti pri obeh spolih, ne izključno pri moških. Več raziskav je pokazalo, da je znanje in zaznavanje tveganja za SŽB majhno med ženskami, zlasti med mlajšimi od 35 let. Zanimivo je, da se je ozaveščenost o tveganju za SŽB pri ameriških ženskah med letoma 1997 in 2009 skoraj podvojila (s 30 na 54 %), vendar se je ozaveščenost o prisotnosti uveljavljene srčne bolezni nato zmanjšala s 65 % leta 2009 na 44 % leta 2019. Ta trend je v ZDA v nasprotju z opažanji, ki poročajo o povečanju hospitalizacij zaradi miokardnega infarkta pri ženskah, starih od 25 do 34 let, in o pomanjkanju zmanjšanja stopnje umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni pri ženskah, starih od 35 do 54 let, medtem ko se je pri starejših ženskah zmanjšala. Obstaja več možnih razlag za nizko ozaveščenost o srčno-žilnih boleznih pri ženskah. Ena od njih je lahko razširjeno mnenje, da srčno-žilne bolezni prizadenejo predvsem moške. V italijanski raziskavi je več kot 60 % žensk menilo, da so srčno-žilne bolezni skoraj izključno moška bolezen. Drug razlog je lahko, da se ženske upravičeno štejejo za pripadnike skupine z nizkim srčno-žilnim tveganjem do menopavze in da je dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni mogoče preprosto obvladovati. Zato so njihovi strahovi osredotočeni na tveganje za raka, zlasti raka dojke, ki ga napačno opredeljujejo kot glavni vzrok smrti v svoji skupini. Poleg tega se velik delež žensk, zlasti mlajših, ne zaveda svoje ravni tveganja za srčno-žilne bolezni, ker njihovi dejavniki tveganja niso bili ocenjeni (1).

HIPERTENZIJA IN RAZLIKE MED SPOLOMA

Kar se tiče razlike med spoloma pri hipertenziji, je jasno, da je pojavnost hipertenzije večja pri moškem spolu v mlajših letih in se nato obrne v prid ženskega spola v starejših letih. Jasno je tudi, da določena stanja, kot je nosečnost, vplivajo lahko le na posledice pri ženskah in predstavljajo naraven obremenilni test za ženske. Poleg tega so tudi specifična stanja oz. vplivi na telo, ki so specifični za ženske, in sicer uporaba kontracepcijskih tablet ali asistirana reprodukcija, ki lahko povzročajo povišan krvni tlak. Ob tem obstajajo tudi razlike v adherenci pri ženskah in odzivu na zdravila. Vsa ta dejstva bi lahko povezovali z vplivom na s hipertenzijo povzročene okvare organov (HPOO) in pričakovali razlike med spoloma.

ZAKAJ POTREBUJEMO OCENO S HIPERTENZIJO POVZROČENE OKVARE ORGANOV

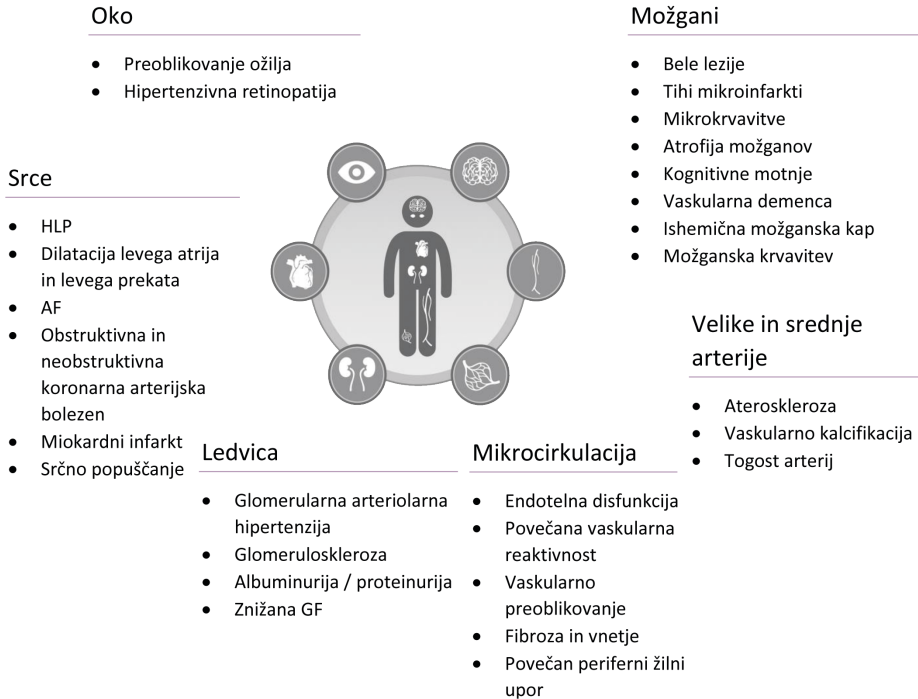
Visok krvni tlak ne vpliva le na ožilje, pač pa sčasoma poškoduje tudi tarčne organe, kot so:

- srce → hipertrofija levega prekata, srčno popuščanje, koronarna arterijska bolezen;
- možgani → možganska kap, prehodni ishemični napadi, vaskularna demenca;
- ledvice → kronična ledvična bolezen, proteinurija;
- oči → hipertenzivna retinopatija.

Zgodnje odkritje prikaže skrito poškodbo, še preden se pojavijo simptomi, in omogoča hitrejše ukrepanje, boljše oceno tveganja in usmerjanje pri odločitvi o zdravljenju. Prisotnost poškodbe organov pogosto pomeni nižje ciljne vrednosti krvnega tlaka, intenzivnejše zdravljenje, natančnejše spremljanje in preprečevanje napredovanja.

Katere so s hipertenzijo povzročene okvare organov

V framinghamski študiji, ki je zajela 7.898 udeležencev, je bilo ugotovljeno, da obstaja pri udeležencih z isto vrednostjo krvnega tlaka in prisotnostjo s HPOO večje tveganje za srčno-žilne dogodke kot pri osebah brez okvare (2).



Slika 1. Vztrajno povišan krvni tlak in hipertenzija vodita do poškodb organov, ki jih povzroča hipertenzija, in srčno-žilnih bolezni, kot jih opisujemo na sliki (prirejeno po smernicah ESC 2024) (3).

Ocena tarčnih organov je lahko stopenjska in prilagojena glede na klinične okoliščine. Ločimo osnovne presejalne teste in razširjeno specialistično diagnostiko. Natančno so opisani v tabeli 1.

Mikroalbuminurija (MAU)

V praksi je zelo uporabna ocena mikroalbuminurije, zato nas je zanimalo, ali obstajajo razlike med spoloma. Najprej je treba opozoriti, da je zelo pomembno, kako ocenjujemo MAU. Stanja, kot so kajenje, povišana temperatura, predhodna fizična aktivnost, dehidracija, dieta z velikim vnosom beljakovin, uroinfekt ali menstruacija, lahko povzročijo napačen rezultat. Če pa je rezultat pravilen, je jasno vidna povezava MAU in SŽ bolezni. Seveda je tudi pomembno, kdaj in kako je vzet vzorec urina. Obstajajo različne metode odvzemov, ki so opisane v tabeli 2. Seveda ima vsaka metoda svoje prednosti in svoje pomanjkljivosti (4).

Tabela 1. Ocena s hipertenzijo povzročene okvare organov (HPOO).

Osnovni presejalni testi za HPOO, priporočeni za vse hipertenzivne bolnike ^a 12-kanalni EKG: Srčna frekvenca, motnje ritma in prevajanja, ugotavljanje hipertrofije levega prekata in isemičnih sprememb Razmerje albumin : kreatinin v urinu (UACR): Odkrivanje in opredelitev stopnje KLB Serumski kreatinin in oGFR: Odkrivanje in opredelitev stopnje KLB
Razširjena specialistična diagnostika za odkrivanje HPOO Ehokardiografija Hitrost pulznega vala Ultrazvok vratnih arterij CT koronarnih arterij — ocena kalcijevega bremena Ultrazvok trebušne aorte Ultrazvok ledvic Gleženjsko-brahialni indeks Dopler ledvičnih arterij Slikanje mikrožilja mrežnice Testiranje kognitivnih funkcij (MMSE, MoCA) Slikanje možganov (CT, MRI)

Legenda: ^a Lahko se prilagodi glede na klinične okoliščine.

Tabela 2. Pregled metod merjenja albumina v urinu v klinični praksi.

Test	Prednosti	Pomanjkljivosti	Najboljša uporaba
24-urno izločanje albumina z urinom (AER)	Natančna meritev izločanja albuminurije	Nerodno za bolnika	Ko je potrebna natančna opredelitev albuminurije
Naključni vzorec urina za določitev UACR	Priročen, dober presejalni test za mikroalbuminurijo, visoka občutljivost	Ni dobra ocena 24-urnega AER, variabilnost je posledica vadbe, drže oz. telesnega položaja, ravni hidracije, ekstremnih prehranskih omejitev ali mišične mase, zahteva ponovno testiranje	Presejalni test (če prvi jutranji pregled UACR ni primeren)
Prvi jutranji pregled UACR	Močnejša korelacija s 24-urnim AER kot z naključnim UACR	Spremenljivost albuminurije, potrebno je ponovno testiranje za potrditev	Presejalni test
Urinski testni trak	Takojšnji rezultati, priročno, nizki stroški	Slaba specifičnost in občutljivost za mikroalbuminurijo	Presejalni test (kadar UACR ni na voljo), ponovite, če je negativen

Legenda: AER označuje hitrost/stopnjo izločanja albumina z urinom (iz ang. »albumin excretion rate«); UACR pa razmerje med albuminom in kreatininom v urinu (iz. ang. »urinary albumin-to-creatinine ratio«).

Več študij, med katerimi sta tudi dve veliki študiji, kot sta ONTARGET in TRANSCEND, je prikazalo pomen MAU, krvnega sladkorja in SKT v povezavi z povečanim SŽ tveganjem (5). Ob tem ni pomembna le pojavnost, pač pa tudi stopnja albuminurije (6), kar so upoštevali že v smernicah KDIGO iz leta 2024, ki na podlagi MAU tudi opredeljujejo definicijo kronične ledvične bolezni. Jasno je torej, da je MAU dejavnik tveganja, podatke o razliki med spoloma pa je bilo zelo težko najti. V Groningenu na Nizozemskem so pregledali od 40.856 ljudi, starih od 28 do 75 let. V izbrani kohorti (N = 8.592) so vzorčili 24-urni urin za meritve albumina in kreatinina. Ugotovili so, da je mikroalbuminurija bolj razširjena pri moških kot pri ženskah in da se prevalenca povečuje s starostjo, kar je izrazitejše pri moških (7). V ameriški populaciji in vzorcu 22.244 udeležencev pa so ugotovili, da je bil delež prevalence klinične proteinurije (UAC > 300 mg/l) pri moških in ženskah podoben. Vendar pa je bila prevalenca MA (razmerje med albuminom in kreatininom v urinu [ACR], 30 do 299 mg/g) pri moških (6,1 %) bistveno

manjša v primerjavi z ženskami (9,7 %) (8). V študiji MONICA Augsburg so pri 920 moških in 879 ženskah ugotovili, da je bila starostno standardizirana prevalenca mikroalbuminurije 8,0 % moških in 7,5 % žensk (9). Na podlagi opisanega je tako kriterij za MAU v smernicah ostal enak za oba spola, kot je razvidno iz tabele 3.

Hipertrofija levega prekata

Drugi najuporabnejši kriterij je hipertrofija levega prekata, ki jo lahko ocenjujemo z EKG, pri čemer v najbolj uporabnih diagnostičnih kriterijih ne najdemo razlike med spoloma. Videti pa je, da je hipertrofija pri ženskah pogostejša in je njena regresija z antihipertenzivnim zdravljenjem manjša kot pri moških (10). V študiji Strong Heart je bila hipertrofija levega prekata ugotovljena pri 36 % žensk srednjih let in pri 23 % moških srednjih let. V 4 letih spremljanja se je njena prevalenca povečala kljub dobremu nadzoru krvnega tlaka. Odstopnost regresije je bila pripisana debelosti in progresivnemu upadanju delovanja ledvic (11). Hipertrofijo levega prekata bolj natančno kot z EKG ocenjujemo z UZ srca. Kriteriji za njeno diagnozo se razlikujejo glede na spol, kar je razvidno iz tabele 3.

Hitrost pulznega vala

Mehanizmi togosti karotidne arterije so povezani z okvaro končnih organov in umrljivostjo zaradi vseh vzrokov: MESA (večetnična študija ateroskleroze). MESA je prospektivna kohortna študija, ki proučuje prevalenco, vzroke in napredovanje subkliničnih srčno-žilnih bolezni. MESA ima vzorec 6814 moških in žensk, starih od 45 do 84 let, brez znanih srčno-žilnih bolezni. Mehanizmi arterijske togosti so bili povezani z umrljivostjo zaradi vseh vzrokov in kronično ledvično boleznijo, vendar niso našli statistično signifikantne razlike med spoloma (12).

Velikost levega preddvora

Razširjen levi atrij (LA) je še en pogost znak hipertenzivne bolezni srca. Razširjenost LA je povezana s povečano srčno-žilno boleznijo, zlasti atrijsko fibrilacijo, srčnim popuščanjem in ishemično možgansko kapjo. Pri zdravih osebah je LA običajno večji pri moških kot pri ženskah. Vendar je pri hipertenziji razširitev LA pogostejša pri ženskah. Razširjenost LA je bila bistveno bolj večja pri ženskah kot pri moških in je bila zlasti povezana s sočasno prisotnostjo hipertenzije in povečane arterijske togosti (13).

Kalcijevo breme (CAC)

Uporaba tega kriterija je v praksi vedno pogostejša, vendar ima tudi ta metoda omejeno uporabnost. Zanimiva je bila študija, v kateri so ocenjevali kalcijevo breme v koronarnih arterijah kot začetno diagnostično metodo pri ambulantnih bolnikih in pri bolnikih, ki so se zaradi suma na koronarno arterijsko bolezen zglasili na urgenci. Pri simptomatskih bolnikih je CAC = 0 pravilno izključil obstruktivno koronarno arterijsko bolezen in visoko tvegano koronarno bolezen v 98,2 oziroma 99,4 % primerih. Ta obsežna presečna študija, ki temelji na registru 10.857 bolnikov, podpira vključitev testiranja CAC v zgodnjo triažo bolnikov z bolečinami v prsih in kot ključnega dejavnika za nadaljnje testiranje srca. Vendar pa bi za varno izključitev obstruktivne koronarne arterijske bolezni pri mlajših bolnikih (< 45 let) vseeno potrebovali kompleksnejšo oceno koronarnega obolenja. Razlik med spoloma niso opisovali (14).

Tabela 3. Kriteriji za opredelitev s hipertenzijo povzročene okvare organov (HPOO) (prirejeno po smernicah ESH 2023) (15).

Meritve	Parameter	Prag za patološke vrednosti
EKG LVH	S V1+R V5 (Sokolow-Lyon) R aVL S V3 + R aVL Kriteriji Cornell	> 35 mm ≥ 11 mm > 28 mm (M), > 20 mm (Ž) > 2440 mm s
UZ SRCA LVH Remodelacija levega prekata Velikost levega prekata Diastolična disfunkcija levega prekata in polnilni tlak Velikost levega atrija Sistolčna disfunkcija levega prekata	LVM/BSA (g/m ²) LVM/višina (g/m ²) RWT LVEDD/višina e' septum e' lateralna stena E/e' povp. LAVI (LAV/BSA) Iztisni delež GLS	> 115 (M), > 95 (Ž) > 50 (M), > 47 (Ž) ≥ 0,43 > 3,4 (M), > 3,3 (Ž) cm/m < 7 cm/s < 10 cm/s > 14 > 34 ml/m ² < 52 % (M) ali < 54 % (Ž) < -20 %
Ledvično delovanje Filtracijska sposobnost ledvic Albuminurija Rezistenčni indeks	eGFR UACR RRI	< 60 ml/min/1,73 m ² > 30 mg/g > 0,7
Togost velikih arterij Pulzni tlak Hitrost pulznega vala	Brahialni pulzni tlak baPWV (starost ljudi 60–70) cfPWV (starost ljudi 50–60)	≥ 60 mmHg > 18 m/s > 10 m/s
Karotidna ateroskleroza	Plak IMT	IMT > 1,5 mm ali povečanje debeline stene za > 0,5 mm ali 50 % okolišnje IMT > 0,9 mm
Koronarna ateroskleroza	CAC	Odvisno od starosti in spola
PAB	GI	< 0,9
Oko Mikrovaskularne spremembe	Točkovanje KWB Razmerje stena : lumen	Stopnja III (hemoragije, mikroanevrizme, trdi in mehki eksudati), stopnja IV (papiloedem obojestransko) Referenčne vrednosti niso opredeljene

Legenda: GI – gleženjsko-brahialni indeks; ACR – razmerje albumin : kreatinin; baPWV – hitrost pulznega vala v brahialno-gleženjski arteriji; BSA – telesna površina; cfPWV – hitrost pulznega vala v karotidno-femoralni arteriji; LVEDD – končni diastolični premer levega prekata; EKG – elektrodigram; eGFR – ocenjena hitrost glomerulne filtracije; GLS – globalna longitudinalna deformacija; IMT – debelina intime in medije; KWB – Keith-Wagener-Barker; LAV – volumen levega atrija; PAB – periferna arterijska bolezen; LVH – hipertrofija levega prekata; LVM – masa levega prekata; M – moški; RWT – relativna debelina stene; Ž – ženske; CAC – ocena kalcijevega bremena.

ZAKLJUČEK

S hipertenzijo povzročene okvare organov so pomembno merilo za oceno SŽ tveganja in oceno napredovanja bolezni pri bolnikih s hipertenzijo. Zato je smiselno, da oceno opravimo pri vsakem bolniku. Seveda se o njenem obsegu odločamo individualno glede na klinično stanje – lahko opravimo le osnovne preiskave ali pa jih nadgradimo. Rezultati študij ne kažejo na pomembnejše razlike med spoloma, zato so tudi smernice in merila enaki za oba spola z manjšimi razlikami v oceni hipertrofije levega prekata. Verjetno je vzrok temu dejstvu tudi pomanjkanje raziskav, ki bi usmerjeno raziskovale spremembe pri ženskah z zastavljenim ciljem ob začetku študije. Zaenkrat pa veljajo merila, ki so povzeta po smernicah ESH iz leta 2023 in so opisane v tabeli 3.

LITERATURA

1. Burnier M, Brguljan J, Algharably EAE, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Egan B, et al. Women's health, cardiovascular risk and hypertension: the perspective still needs to improve. *Blood Press* 2023;32:2193648.
2. Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, Beiser A, DeCarli C, Mitchell GF, et al. Hypertension-Mediated Organ Damage: Prevalence, Correlates, and Prognosis in the Community. *Hypertension* 2022;79:505–515.
3. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018. Erratum in: *Eur Heart J* 2025;46:1300.
4. Barzilay JI, Farag YMK, Durthaler J. Albuminuria: An Underappreciated Risk Factor for Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e030131.
5. Schmieder RE, Schutte R, Schumacher H, Böhm M, Mancia G, Weber MA, et al; ONTARGET/TRANSCEND investigators. Mortality and morbidity in relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Diabetologia* 2014;57:2019–29.
6. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–6.
7. Verhave JC, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. How to measure the prevalence of microalbuminuria in relation to age and gender? *Am J Kidney Dis* 2002;40:436–7.
8. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, et al.: Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445–59.
9. Gasse C, Hense HW, Stieber J, Döring A, Liese AD, Keil U. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984–1995. *J Hum Hypertens* 2001;15:27–36.
10. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Nieminen MS, Oikarinen L, Viitasalo M, et al; LIFE Study Investigators. Combination of the electrocardiographic strain pattern and albuminuria for the prediction of new-onset heart failure in hypertensive patients: the LIFE study. *Am J Hypertens* 2008;21:273–9.
11. De Simone G, Devereux RB, Izzo R, Girtoglio D, Lee ET, Howard BV, Roman MJ. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000144.
12. Pewowaruk R, Korcarz C, De Boer I, Kestenbaum B, Heckbert SR, Tedla YG, et al. Carotid Artery Stiffness Mechanisms Are Associated With End Organ Damage and All-Cause Mortality: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Heart Assoc* 2023;12:e027517.
13. Gerdts E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al.: Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:4777–88.
14. Pedersen ER, Hovland S, Karaji I, Berge C, Mohamed Ali A, Lekven OC, et al. Coronary calcium score in the initial evaluation of suspected coronary artery disease. *Heart* 2023;109:695–701.
15. 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.

OBRAVNAVA POVRHNJE VENSKE TROMBOZE – KLINIČNA POT

MANAGEMENT OF SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS – CLINICAL PATHWAY

BARBARA ERŽEN

IZVLEČEK

Povrhnja venska tromboza (PVT) je pogosta bolezen, pri kateri nastane strdek najpogosteje v povrhnjih venah nog, predvsem v veliki safenski veni. Na bolezen posumimo na podlagi značilne klinične slike, diagnozo pa potrdimo z ultrazvočno preiskavo, ki opredeli mesto in obseg PVT ter izključi morebitno sočasno globoko vensko trombozo. Najpogostejši sprožilni dejavnik so varikozno spremenjene povrhnje vene nog. Če se PVT pojavi v navidezno zdravi veni ali brez jasnega prehodnega sprožilnega dejavnika, je treba iskati druge vzroke, zlasti prikrito rakavo bolezen. Nezdravljena PVT lahko vodi v resne zaplete, kot sta globoka venska tromboza in/ali pljučna embolija, zato je smiselno ustrezno antikoagulacijsko zdravljenje, prilagojeno mestu in obsegu tromboze. Ker se z bolniki s sumom na PVT srečujemo zdravniki različnih specialnosti, je potrebna njihova strukturirana in enotna obravnava. Namen prispevka je predstaviti predlog klinične poti za obravnavo odraslih bolnikov s PVT na nogi, ki temelji na zadnjih mednarodnih kliničnih smernicah in konsenzu ter na trenutni praksi na Kliničnem oddelku za žilne bolezni UKC Ljubljana. V prispevku je omenjena tudi predlagana obravnava bolnikov s PVT roke in bolnikov z razširitvijo tromba po endovenski ablaciji.

Ključne besede: povrhnja venska tromboza, klinična pot, ultrazvočna preiskava, pljučna embolija, globoka venska tromboza.

ABSTRACT

Superficial Venous Thrombosis (SVT) is a common condition characterized by thrombus formation, most frequently in the superficial veins of the lower extremities, particularly in the great saphenous vein. The diagnosis is suspected based on the characteristic clinical presentation and confirmed by duplex ultrasonography, which identifies the site and extent of SVT and excludes concomitant deep vein thrombosis. The most common triggering factor is varicose transformation of the superficial leg veins. When SVT occurs in an apparently normal vein or in the absence of an obvious transient provoking factor, further investigation is warranted to identify other underlying causes, particularly occult malignancy. If left untreated, SVT may lead to serious complications such as deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism; therefore, appropriate anticoagulant therapy, tailored to the location and

extent of thrombosis, is recommended. Since patients with suspected SVT are managed by physicians from different specialties, a structured and unified approach is necessary. This chapter aims to present a proposed clinical pathway for the management of adult patients with suspected lower-extremity SVT, based on recent international clinical guidelines, expert consensus, and current practice at the Department of Vascular Diseases, University Medical Centre Ljubljana. The proposed management of patients with upper-extremity SVT and of those with thrombus extension following endovenous ablation is also addressed.

Keywords: superficial venous thrombosis, clinical pathway, ultrasound examination, pulmonary embolism, deep venous thrombosis.

UVOD

O povrhnji venski trombozi (PVT) govorimo, kadar se v povrhnji veni razvije strdek, ki ga praviloma spremlja lokalno vnetje venske stene in okolnih tkiv; to povzroča bolečino, oteklino in pordelost vzdolž otipljive prizadete vene (1). PVT je manj raziskana bolezen kot globoka venska tromboza (GVT), vendar ni benigna, saj se lahko razširi v globoki venski sistem in povzroči pljučno embolijo (PE) (1,2). V splošni populaciji je prevalenca ocenjena na približno 3–11 %, pojavnost je večja pri ženskah (1). Najpogosteje prizadene povrhnje vene nog, zlasti veliko safensko veno (VSM; ~ 60–80 %), redkeje malo safensko veno (VSP) (1,3). PVT je pogosto povezana z varikozno spremenjenimi venami (~ 80–90 %); v takih primerih rutinsko širše iskanje drugih sprožilnih dejavnikov praviloma ni potrebno (1,3). Kadar pa se PVT pojavi v veni, ki ni varikozno spremenjena, ali brez jasnega prehodnega sprožilnega dejavnika (npr. poškodba, operacija, intravenski kateter), je utemeljeno ciljno iskanje drugih sprožilnih dejavnikov, zlasti prikritih rakavih bolezni (3,6). Ob postavitvi diagnoze PVT je sočasna GVT prisotna približno pri 18 % bolnikov, PE pa pri ~ 7 % (2–4). Tveganje za sočasno ali poznejšo vensko trombembolijo (VTE) je večje, če PVT zajema VSM nad kolonom in/ali se širi proti stiku z globokim venskim sistemom (safenofemoralno/safenopoplitealno ustje, SFU/SPU) ter pri PVT v nevarikoznih venah (3, 4). Z bolniki s sumom na PVT se srečujemo zdravniki različnih specialnosti; za poenotenje obravnave in podporo pri strokovnem odločanju je koristna jasna klinična pot, ki zajema celoten proces od postavitve kliničnega suma in diagnostike do zdravljenja, smotrnega iskanja sprožilnih dejavnikov ter ustreznega spremljanja bolnikov s PVT, hkrati pa omogoča sprotne beleženje morebitnih odklonov od predlagane poti. Namen prispevka je predstaviti klinično pot za obravnavo odraslih bolnikov (otroci so izključeni) s PVT na nogi, ki temelji na zadnjih mednarodnih kliničnih smernicah Evropskega združenja za žilno kirurgijo (ESVS 2021), ameriških smernicah o varicah (SVS/AVF/AVLS 2024, ki vključujejo poglavje o PVT), mednarodnem konsenzu (ICS 2024) ter na trenutni klinični praksi na Oddelku za žilne bolezni UKC Ljubljana (3,5–8). Za PVT na roki ni posebnih mednarodnih smernic; priporočila večinoma temeljijo na analogiji z obravnavo PVT na nogi. V prispevku je omenjena tudi predlagana obravnava bolnikov s PVT roke in bolnikov z razširitvijo tromba po endovenški ablaciji.

DIAGNOSTIKA PVT

Anamneza in klinični status

Zaradi poenotene obravnave se moramo pri diagnostiki PVT držati smernic in klinične poti (9). Diagnoza PVT se začne s postavitvijo kliničnega suma na podlagi usmerjene anamneze in značilne klinične slike, ki je ključna za prepoznavo simptomov in dejavnikov tveganja

(1,3,7). Bolniki najpogosteje navajajo lokalizirano bolečino vzdolž poteka povrhnje vene, ki jo spremljata pordelost in občutek toplote na prizadetem mestu; pogosto poročajo o vrvičasti zatrdlini pod kožo, ki se razvije v času od nekaj ur do nekaj dni (1,3). Običajno ni izrazite otekline celotne okončine, razen če je prisotna tudi sočasna GVT (3,4).

Pri jemanju anamneze je treba vedno vprašati po dejavnikih, ki povečujejo tveganje za trombozo: varikozne vene, nedavni intravenski katetri, nosečnost ali poporodno obdobje, hormonska kontracepcija, hormonska terapija, daljša imobilizacija, poškodba ali operacija v zadnjih treh mesecih, akutna bolezen, nedavna hospitalizacija, predhodne tromboze, debelost, malignom, znana trombofilija in kronične bolezni (mieloproliferativne bolezni, nefrotski sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen, srčno popuščanje, pljučne bolezni) (7).

Klinična slika PVT vključuje lokalne znake: vzdolž prizadete povrhnje vene je prisoten pordel, topel in boleč predel; ob palpaciji tipamo trdo, vrvičasto zatrdlino, ki ustreza trombozirani veni (1,3). Znaki so praviloma omejeni na potek prizadete vene; pri sočasni GVT se lahko pojavi obsežnejša oteklina in bolečina celotne okončine (1,3,4).

V diferencialni diagnozi pomislimo predvsem na celulitis, šen, limfangitis, eritem nodozum, pike insektov in panikulitis (1,3). Če alternativna diagnoza v celoti pojasni težave in ni suma na PVT, ultrazvočna preiskava ni potrebna.

Natančna anamneza in klinični pregled sta prvi in bistveni člen klinične poti ter usmerjata odločitev o nujnosti UZ preiskave in nadaljnjih ukrepih. Za postavitve utemeljenega kliničnega suma in hitro napotitev na UZ preiskavo ($UZ \leq 24$ ur od postavitve kliničnega suma) je potreben, kadar obstaja velik klinični sum za sočasno GVT) je odgovoren izbrani osebni zdravnik oz. zdravnik, ki je postavil klinični sum.

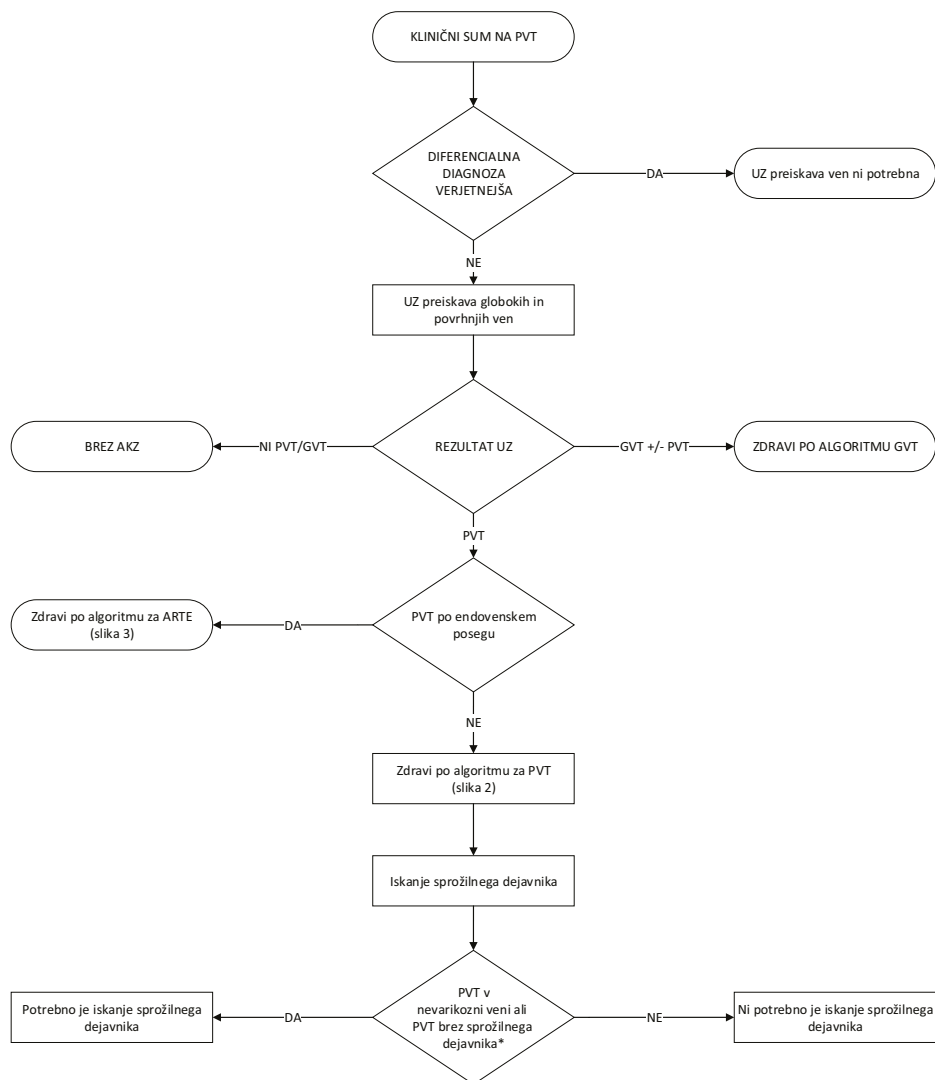
Vloga D-dimera in kliničnih točkovnih modelov

Za razliko od diagnostike GVT/PE, pri kateri negativni D-dimer ob nizki predtestni verjetnosti v kombinaciji z uveljavljenimi točkovniki pomaga pri izključevanju bolezni, D-dimer pri PVT nima diagnostične vloge. Pri izolirani PVT negativen D-dimer bolezni ne izključi, pozitiven pa je nespecifičen in ne razlikuje med PVT, GVT/PE in drugimi stanji s povišanim D-dimerom (1,6).

Za GVT in PE so dobro uveljavljeni in validirani klinični točkovniki (npr. Wellsov), za PVT pa standardiziranih in validiranih napovednih modelov nimamo. Diagnostika PVT temelji na klinični oceni in potrditveni UZ preiskavi (1,3).

Ultrazvočna preiskava

Na podlagi anamneze in tipične klinične slike postavimo sum na PVT, diagnozo pa potrdimo s kompresijsko UZ preiskavo. Klinični pregled pogosto podcenjuje obseg PVT. Zaradi pogoste pridružene (tudi asimptomatske) GVT ter potrebe po opredelitvi dolžine in lege tromboze je UZ preiskava priporočena pri vseh bolnikih z utemeljenim kliničnim sumom na PVT. Ko postavimo sum na PVT, je treba UZ ven opraviti čim prej, praviloma v ≤ 24 urah od postavitve kliničnega suma, kadar obstaja visoka verjetnost za sočasno GVT (1,3).

**LEGENDA**

PVT: Povrhnja venska tromboza

GVT: Globoka venska tromboza

UZ: Ultrazvočna preiskava

AKZ: Antikoagulacijsko zdravljenje

ARTE: Razširitev tromboze po endovenski ablaciji (ang. Ablation Related Thrombus Extension)

*: Poškodba, operacija, imobilizacija, ...

Slika 1. Klinična pot bolnika s sumom na povrhnjo vensko trombozo na nogi.

Smernice ESVS 2021 priporočajo celovit UZ ven prizadete noge, ki vključuje tako povrhnje kot globoke vene, za izključitev morebitne sočasne GVT; rutinski UZ obeh nog ni zahtevan. Mednarodni konsenz ICS 2024 pa gre korak dlje in priporoča UZ ven obeh nog pri vseh bolnikih s sumom na PVT, da se izključi morebitna sočasna GVT tudi na kontralateralni strani (3,6). Z UZ potrdimo diagnozo, določimo dolžino in anatomsko lego tromboze, izmerimo razdaljo PVT do SFU/SPU ter izključimo morebitno sočasno GVT, kar neposredno usmerja

zdravljenje (3). Tveganje za napredovanje PVT v globoki venski sistem je večje, če tromb sega ≤ 3 cm od stika z globokim sistemom ali vstopa v prebodne vene (3).

V UKC Ljubljana UZ ven opravljamo v urgentni angiološki ambulanti na Polikliniki, kamor bolnike napotijo zdravniki različnih specialnosti ob utemeljenem kliničnem sumu. Minimalni obseg preiskave zajema UZ tako globokih kot povrhnjih ven prizadete noge; kadar je le mogoče, svetujemo, da se opravi UZ ven obeh nog. V UZ izvidu je treba standardizirano navesti, katere vene so prizadete (VSM/VSP/safenski pritoki, prebodne vene), dolžino tromboze (cm), razdaljo proksimalnega roba tromboze do SFU/SPU (cm), ehogenost tromba in morebitno prisotnost sočasne GVT. Da standardizirani izvid zajema vse navedene podatke, je odgovoren zdravnik, ki izvaja UZ preiskavo.

Nekatere druge lokalne smernice (npr. Thrombosis Canada) dopuščajo, da pri omejeni podkolenski PVT, omejeni na varikozno veno in brez dodatnih dejavnikov tveganja za VTE, začetna UZ preiskava ni nujna. Takšne izjeme pa niso del ESVS 2021 oziroma mednarodnega konsenza 2024, po katerih se ravnamo v Sloveniji (3,6,10).

Klinična pot bolnika s sumom na PVT je prikazana na sliki 1.

ZDRAVLJENJE

Če ob UZ pregledu odkrijemo GVT, bolnika vodimo in zdravimo po algoritmu za GVT – anti-koagulacijsko zdravljenje (AKZ) v terapevtskih odmerkih; pri tem prisotnost ali odsotnost sočasne PVT ne spremeni odločitve o zdravljenju (3).

AKZ pri izolirani PVT spodnjih okončin je odvisno od prisotnosti visokotveganih anatomskih dejavnikov (bližina stika z globokim venskim sistemom) in prisotnih visokotveganih kliničnih dejavnikov (aktivni rak, visokorizična trombofilija, nesprožena PVT). Glede na aktualne klinične smernice in konsenz zdravimo po spodnji shemi.

- PVT z bodisi anatomskim bodisi kliničnim velikim tveganjem za VTE:
 - anatomsko visoko tveganje: tromb ≤ 3 cm od SFU/SPU ali vstop v prebodno veno: uvedemo terapevtsko AKZ (kot pri GVT) za najmanj 3 mesece;
 - klinično visoko tveganje: aktivni rak, visokorizična trombofilija, nesprožena PVT (ne glede na mesto/obseg PVT); v teh primerih lahko po klinični presoji razmislimo o uvedbi terapevtskega AKZ za najmanj 3 mesece, v nasprotnem primeru zdravimo glede na mesto in obseg tromboze (3);
 - po treh mesecih lahko pri bolnikih z prisotnimi visokotveganimi dejavniki razmislimo o podaljšanju terapije s preventivnimi odmerki AKZ (12).
 Opomba: po ICS 2024 se lahko izjemoma razmisli o kirurški ligaturi pri trombu tik ob SFU, vendar ne kot o prvi izbiri (3,6).
- PVT z zmernim tveganjem, opredeljena kot dolžina tromboze ≥ 5 cm in hkrati > 3 cm od SFU/SPU: uvedemo 45-dnevno AKZ s fondaparinom 2,5 mg 1-krat na dan; alternativa je nizkomolekularni heparin (NMH) v vmesnem odmerku (npr. dalteparin 7500 IE 1-krat na dan; nadroparin 0,6 ml 1-krat na dan ali enoksaparin 60 mg 1-krat na dan) ali rivaroksaban 10 mg 1-krat na dan za 45 dni (1–3,7); (op.: po ESVS 2021 in ICS 2024 priporočilo temelji na dolžini in oddaljenosti tromboze (ne na »imenu« vene), zato velja za vse povrhnje vene na nogi (VSM/VSP in pritoki); SVS/AVF/AVLS 2024 pa ga navajajo le za VSM in njene glavne pritoke nad kolonom) (1–3,6,7,11);
- PVT z nizkim tveganjem, opredeljena kot dolžina tromboze < 5 cm in > 3 cm od SFU/SPU, načeloma brez prisotnih visokotveganih kliničnih dejavnikov: AKZ ni indicirano.

Zdravimo simptomatsko z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) in klinično spremljamo. Ob poslabšanju simptomov ali progresiji tromboze ponovimo UZ preiskavo ven in po potrebi intenziviramo zdravljenje (3,6).

Opozoriti velja, da rivaroksaban nima uradne indikacije za zdravljenje PVT v EU; uporaba je torej izven uradnih indikacij. Fondaparin je kontraindiciran pri ocenjeni glomerulni filtraciji (oGF) < 30 ml/min; pri telesni teži < 50 kg se za zdravljenje PVT ne priporoča (premalo podatkov). Rivaroksaban se pri oGF < 30 ml/min ne priporoča. V teh primerih je alternativa NMH v preventivnem odmerku (npr. dalteparin 5000 IE 1-krat na dan) (3,6).

Topičnih heparinoidov ne priporočamo za preprečevanje VTE; uporabni so le simptomatsko (kratkotrajno lajšanje bolečine, eritema, vnetja) in ne nadomeščajo AKZ. Zunanjo kompresijo (elastični povoj) uporabljamo zgolj simptomatsko ob bolečini ali edemu (3).

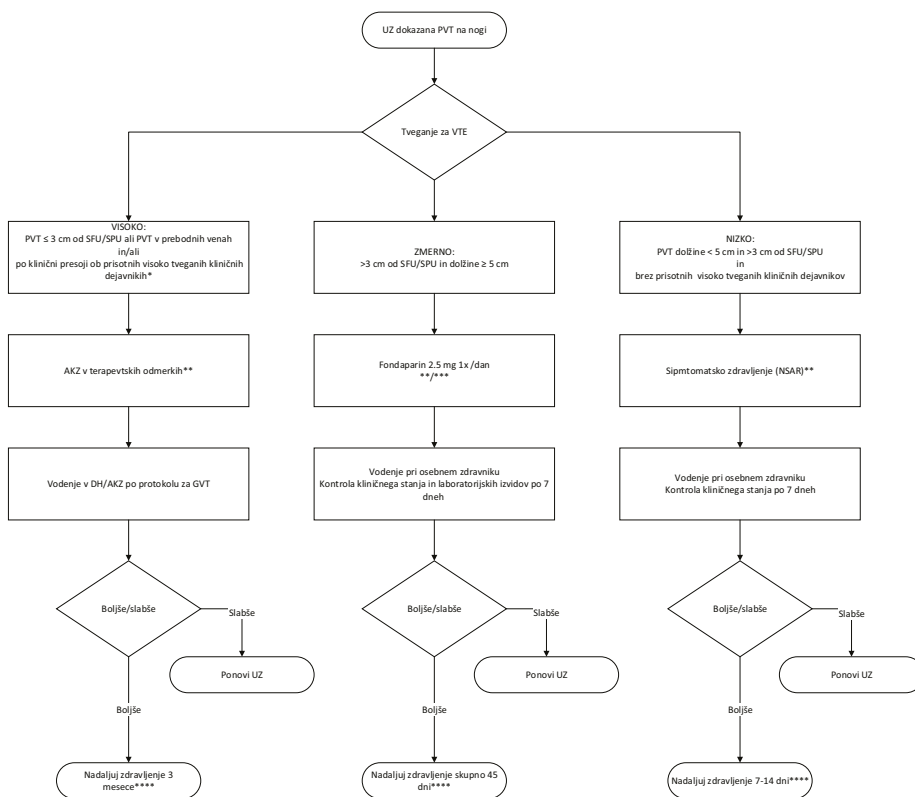
Ob ultrazvočno potrjeni PVT moramo zdravljenje začeti takoj oziroma ≤ 24 ur po potrditvi. Pred uvedbo terapijskega AKZ ali fondaparina opravimo osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, kreatinin/oGF) in preverimo morebitne zadržke za zdravljenje ter stanja, ki bi lahko zahtevala prilagoditev (nosečnost, krvavitev, ledvična okvara, zelo majhna telesna masa, nedavna poškodba glave). V UKC Ljubljana diagnozo praviloma postavimo v Urgentni angiološki ambulantni, kjer bolnik ob indikaciji že prejme prvi odmerek ustreznega zdravila. Bolnika takoj poučimo o naravi bolezni ter izvedemo edukacijo o zdravlilu, ki ga bo prejemal. V izvid vedno zapišemo kje/pri komu in kdaj je predvidena naslednja kontrola. Če pri izvajalcu UZ preiskave bolnik ne more takoj prejeti ustreznega zdravila (npr. kadar preiskavo opravi radiolog), mora biti nemudoma napoten nazaj k napotnemu zdravniku za takojšnji prejem (≤ 24 ur) ustrezne terapije.

Kam napotiti bolnika z UZ potrjeno PVT (kdo spremlja bolnika)

- Terapevtsko AKZ: bolnike, pri katerih je indicirano terapevtsko AKZ (bodisi zaradi visokotveganih anatomskih in/ali kliničnih dejavnikov), obravnavamo po algoritmu za GVT in jih praviloma zdravimo vsaj 3 mesece. Priporočeno je vodenje v dnevni bolnišnici (DH) oziroma ambulantni za AKZ (odvisno od lokalne organiziranosti; v UKC Ljubljana jih vodimo v DH).
- Fondaparin: bolnike, pri katerih je indicirano zdravljenje s fondaparinom ali predlagano alternativno, spremlja izbrani osebni zdravnik. Priporočena je kontrola kliničnega stanja in laboratorijskih izvidov (hemogram, ledvična funkcija) po enem tednu. Če se stanje izboljšuje, zdravljenje nadaljujemo do skupno 45 dni; ob neizbolšanju ali napredovanju simptomov napotimo bolnika na kontrolno UZ preiskavo.
- Simptomatsko zdravljenje: bolnike, pri katerih je indicirano zgolj simptomatsko zdravljenje, vodi izbrani osebni zdravnik. Priporočamo NSAR in kontrolo kliničnega stanja po enem tednu. Ob izbolšanju zdravljenje z NSAR nadaljujemo 7–14 dni; ob morebitnem poslabšanju napotimo bolnika na kontrolno UZ preiskavo.

Vsem bolnikom s PVT, ne glede na lokacijo, lahko izključno za lajšanje simptomov predpišemo lokalno heparinoidno mazilo in zunanjo kompresijo (ob otekanju ali bolečini). Ti ukrepi ne nadomeščajo AKZ, kadar je to indicirano (3). V akutni fazi je praktičen elastični povoj, pozneje pa stopnjevanje kompresijske nogavice (najpogostejše razred II). Omeniti velja, da so kompresijske nogavice na naročilnico ZZZS priznane za določene indikacije (npr. limfedem, v prvem letu po GVT spodnjega uda ali po zacelitvi kronične venske razjede, po preteku 1 leta po GVT, če prizadeti ud še oteka). Izolirana PVT ni navedena kot samostojna indikacija, zato kompresijske nogavice pri PVT niso samodejno krite, razen če bolnik hkrati izpolnjuje eno od zgornjih meril.

Algoritem zdravljenja bolnikov s PVT na nogi je prikazan na sliki 2.



LEGENDA:

*: rak, visokorizična trombofilija, nesprožena PVT

***: Za lajšanje simptomov v primeru kliničnih težav lahko dodatno še heparinoidno mazilo in/ali zunanja kompresija.

****: Alternativa: nivaroxaban 10 mg 1x na dan 45 dni (v EU "off-label") ali NWH v vmesnem odmerku

*****: V primeru varikoznih ven priporočena kontrolna UZ preiskava ven po 3 mesecih v kolikor se planira endovenski/kirurški poseg

PVT: Povrhnja venska tromboza

SFU: Safeno-femoralno ustje

SPU: Safeno-poplitealno ustje

AKZ: Antikoagulacijsko zdravljenje

NSAR: Nesteroidni antirevmatik

DH: Dnevna bolnišnica

NWH: Nizkomolekularni heparin

VTE: Venska tromboembolija

Slika 2. Algoritem zdravljenja bolnikov s povrhnjo vensko trombozo na nogi.

Sledi prikaz ukrepanja v dveh posebnih situacijah: PVT na roki in ob razširitvi tromba po endovenski ablaciji (ARTE — *angl.* ablation-related thrombus extension).

Ukrepanje pri PVT na roki

PVT na roki najpogosteje nastane po vstavitvi perifernih ali centralnih venskih katetrov (t. i. katetrška PVT); kadar nastane neodvisno od katetra, govorimo o nekatetrski PVT. Kliničnih smernic, namenjenih izključno PVT roke, ni; obravnava se praviloma vodi po analogiji s PVT noge in po nekaterih praktičnih priporočilih (3,10).

- Nekatetrška PVT na roki. Vedno opravimo UZ preiskavo za potrditev diagnoze, opredelitev obsega in lege ter za izključitev morebitne sočasne GVT. Če je GVT prisotna, zdravimo po algoritmu za GVT (terapevtska AKZ). Če tromb sega ≤ 3 cm od stika z globokim venskim sistemom, uvedemo terapevtsko AKZ za 3 mesece. Če je PVT ≥ 5

cm in hkrati > 3 cm od stika z globokim venskim sistemom, po analogiji z PVT noge uvedemo fondaparin 2,5 mg 1-krat na dan za 45 dni (sprejemljive so tudi utemeljene alternative, skladno s smernicami) (3). Če je PVT < 5 cm in > 3 cm od ustja, zdravimo simptomatsko, klinično spremljamo in ponovimo UZ ob kliničnem poslabšanju. O terapevtskem AKZ razmislimo tudi pri bolnikih z visokorizičnim kliničnim dejavnikom (aktivni rak, visokorizična trombofilija, nesprožena PVT), ne glede na mesto in obseg PVT.

- Kateterska PVT na roki. Če je tromb majhen, oddaljen od globokih ven in brez dodatnih dejavnikov tveganja, bolnika zdravimo simptomatsko (čimprejšnja odstranitev kateetra, NSAR, lokalni heparinoidi za lajšanje težav) in UZ opravimo po klinični presoji ob poslabšanju. Tak pristop omenjajo tudi praktična priporočila (npr. Thrombosis Canada); ESVS 2021 za PVT zgornjega uda posebnih priporočil ne navajajo (3,10).

Organizacija vodenja. Kadar je pri PVT roke indicirano terapevtsko AKZ, ukrepamo enako kot pri PVT noge in bolnika vodimo v DH/AKZ (odvisno od lokalne organizacije). V nasprotnem primeru (če ga zdravimo s fondaparinom ali simptomatsko) bolnika spremljamo po enakih priporočilih in navodilih, kot veljajo za PVT noge, pri izbranem osebnem zdravniku.

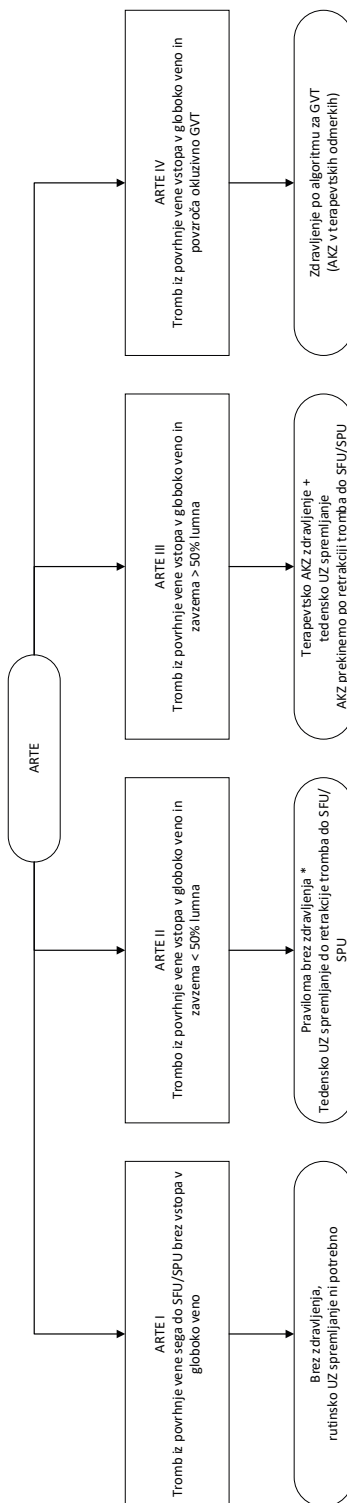
Ukrepi ob razširitvi tromba po endovenski ablaciji (ARTE — *angl. ablation-related thrombus extension*)

Z izrazom ARTE označujemo razširitev tromba iz endovensko zdravljenih povrhnje vene (npr. VSM/VSP) proti sosednji globoki veni ali v sosednjo globoko veno na področju SFU/SPU po kateri koli vrsti ablacije tako termične (npr. laser, radiofrekvenca) kot netermične (npr. pena, lepilo). Smernice priporočajo, da se starejši izraz EHIT (*angl. endothermal heat-induced thrombosis*), ki je veljal le za termične posege, nadomesti z izrazom ARTE.

Po endovenski ablaciji VSM/VSP se zgodnja UZ preiskava ven (v prvem tednu po posegu) priporoča pri simptomatskih bolnikih (bolniki z oteklino, bolečino na mestu posega) in pri visokotveganih bolnikih (npr. pretekla VTE, aktivni rak, znana trombofilija, obsežen tromb, ablacijsko mesto zelo blizu SFU/SPU) ne glede na tehniko, po možnosti v ustanovi, kjer je bil poseg opravljen. Pri asimptomatskih bolnikih, ki nimajo povečanega tveganja, po termični ablaciji rutinskega zgodnjega UZ ne priporočamo, po netermični pa se lahko izvede po klinični presoji (lokalni konsenz v primeru bolj tveganjih postopkov).

Smernice priporočajo, da se bolnika z ARTE na podlagi UZ preiskave ven razvrsti po klasifikaciji v enega od razredov ARTE I–IV (I – tromb sega iz povrhnje vene do SFU/SPU, brez vstopa v globoko veno; II – tromb iz povrhnje vene vstopa v globoko veno in zavzema < 50 % lumna; III – tromb iz povrhnje vene vstopa v globoko veno in zavzema > 50 % lumna; IV – tromb iz povrhnje vene vstopa v globoko veno in povzroča okluzivno GVT); razvrstitev neposredno usmerja odločitve o zdravljenju. Če je pri bolniku z ARTE indicirano AKZ zdravljenje (razreda ARTE III in IV), bolnika vodimo v DH/AKZ (odvisno od lokalne organizacije), sicer pri izbranem osebnem zdravniku (5,13).

Slika 3 prikazuje razvrstitev v razrede ARTE in ustrezno zdravljenje po razredih.



Slika 3. Algoritem zdravljenja bolnikov z razširitev tromba po endovenski ablaciji (ARTE — angl. ablation-related thrombus extension)

LEGENDA:

*: pri bolnikih z vsj m tveganjem se lahko po klinični presoji uvede AKZ zdravljenje (profilaktično ali terapevtsko) do UZ d okazane retrakcije
 ARTE: Razširitev tromba po endovenski ablaciji (ang. Ablation Related Thrombus Extension)
 GVT: Globoka venska tromboza
 SFU: Safeno-femorarno ustje
 SPU: Safeno-poplitano ustje
 AKZ: Antikoagulacijsko zdravljenje

UGOTAVLJANJE SPROŽILNEGA DEJAVNIKA

Daleč najpogostejši dejavnik tveganja za PVT so varikozno spremenjene vene nog. Iskanje dodatnega sprožilnega dejavnika pri bolniku s PVT je individualno in ni vedno potrebno.

- Kadar se PVT pojavi v varikozno spremenjeni veni, iskanje drugega sprožilnega dejavnika ni potrebno, razen če za to ne obstaja utemeljen klinični sum (3).
- Kadar se PVT pojavi v nevarikozni (»na videz zdravi«) veni ali brez jasnega drugega prehodnega sprožilnega dejavnika (npr. poškodba, operacija, imobilizacija), je potrebno iskanje prikritih rakavih bolezni in ob utemeljeni klinični presoji trombofilije (3,6,7).

Sama bližina SFU/SPU pomeni povečano tromboembolično tveganje in je indikacija za AKZ, ni pa sama po sebi indikacija za presejanje na prikrito rakavo bolezen (3).

Iskanje prikritih rakavih bolezni je individualno, odvisno od anamneze, starosti, spola in klinične presoje, ni enotno za vse bolnike in naj bo ciljno usmerjeno. Rutinsko široko slikanje (npr. CT prsnih, trebušnih organov) ali določanje tumorskih markerjev ni priporočeno brez utemeljenega kliničnega suma (3,7). Priporočeni pristop vključuje:

- temeljito usmerjeno anamnezo in klinični pregled (pozorni smo na opozorilne znake, kot so nepojasnjena izguba teže, vročina, nočno potenje, krvavitve, nova zatrdlina ipd.);
- osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, diferencialna krvna slika, dušični retenti, elektroli, jetrni testi, urin, kalcij, proteinogram), ostale le ob utemeljenem kliničnem sumu;
- pregledno rentgensko sliko prsnega koša;
- presejanje na raka po nacionalnih programih glede na starost in spol: 2-kratni zaporedni pregled blata na prikrito krvavitve iz prebavil pri obeh spolih (med starostjo 50–70 let), mamografija pri ženskah med 50.–69. letom ter ginekološki pregled pri ženskah med 20.–64. letom, če v zadnjem letu niso bile vključene v presejalne programe;
- svetujemo tudi odvzem PSA pri moških po 40. letu, kljub temu da v Sloveniji (še) ni organiziranega presejanja na raka prostate;
- o drugih ciljanih preiskavah (npr. UZ trebuha, UZ testisov, računalniška tomografija / slikanje z magnetno resonanco / pozitronska emisijska tomografija, tumorski markerji) se po smernicah ESVS odločamo glede na izhodiščne izvide in klinični sum. V naši DH vsem bolnikom opravimo tudi UZ trebuha, čeprav ga aktualne smernice ne priporočajo rutinsko. Tudi ob negativnem presejanju je priporočeno skrbno klinično spremljanje bolnika (3,7).

Rutinsko testiranje na trombofilijo ni priporočeno. O njem razmislimo selektivno, pri izbranih bolnikih (mlajši bolniki s ponavljajočo se nesproženo PVT), kadar bi rezultat vplival na vodenje (npr. trajanje/intenzivnost AKZ), vendar ne prej kot ≥ 4 tedne po zaključku AKZ (3,7).

Presejanje za prikrito maligno bolezen izvede zdravnik, ki vodi bolnika s PVT. Če se bolnik vodi v DH/AKZ, presejanje izvede nosilec obravnave v DH/AKZ, sicer ga izvede izbrani osebni zdravnik.

Na Oddelku za žilne bolezni UKC Ljubljana v DH obravnavamo bolnike s PVT, ki potrebujejo terapevtsko AKZ. Te bolnike vodimo po algoritmu za GVT in pri vseh z nesproženo PVT izvedemo tudi presejanje za prikrito rakavo bolezen.

Bolnike s PVT, pri katerih terapevtsko AKZ ni indicirano (zdravljenje v DH/AKZ ni potrebno), vodi izbrani osebni zdravnik. Če se PVT pri teh bolnikih pojavi v nevarikozni veni ali brez

jasnega prehodnega sprožilnega dejavnika, mora presejanje za prikrito rakavo bolezen izvesti izbrani osebni zdravnik. Da do opustitve presejanja ne bi prišlo, naj zdravnik, ki je z UZ potrdil diagnozo in ob pregledu ni ugotovil jasnega sprožilnega dejavnika, to jasno zabeleži v izvidu ter v njem tudi priporoči, naj presejanje na raka izvede izbrani osebni zdravnik, ki bo bolnika vodil.

SPREMLJANJE BOLNIKA

Bolnike, ki potrebujejo terapevtskega AKZ, vodi ambulant za AKZ ali DH (odvisno od lokalne organiziranosti), bolnike, ki potrebujejo zdravljenje s fondaparinom ali simptomatsko zdravljenje, pa vodi izbrani osebni zdravnik. Zdravnik ob postavitvi diagnoze v izvid jasno navede, kje in kdaj bo naslednja kontrola ter kdo je primarno odgovoren za nadaljnje vodenje bolnika; v izvid naj zapiše tudi, ali gre za sproženo ali nesproženo PVT ter kdo bo v primeru nesprožene PVT izvedel presejanje za prikrito rakavo bolezen.

Prva kontrola je praviloma po približno enem tednu in zajema klinično oceno, preverjanje adherentnosti k zdravljenju in neželenih učinkov ter ponovno preverjanje okoliščin, ki zahtevajo morebitno prilagoditev zdravljenja (npr. interakcije z zdravili, ledvična funkcija, zelo majhna telesna masa). Po potrebi se izvede ponovna edukacija o zdravlilu in tehniki injiciranja ter poudarijo opozorilni znaki (bolečina v prsnem košu, hujša oteklina noge, krvavitve). Bolniku v tem primeru damo jasna navodila za nujni pregled pri zdravniku. Zdravnik, ki spremlja bolnika, smiselno izvede ciljno iskanje sprožilnega dejavnika, kadar se PVT pojavi v nevarikoznih venah ali brez jasnega prehodnega sprožilnega dejavnika.

UZ ven izvajamo ciljno: ob kliničnem poslabšanju ali sumu na progresijo tromba (bližnje tromba SFU/SPU) ter po umiritvi akutne faze (≥ 3 mesece po zadnjem trombotičnem dogodku) za oceno refluksa in načrt intervencij na povrhnjih venah (3,5,8).

V UKC Ljubljana opravimo UZ ven v urgentni angiološki ambulanti pri vseh bolnikih z utemeljenim kliničnim sumom na poslabšanje, ki so napoteni na nujno kontrolno UZ preiskavo. Po zaključenem zdravljenju PVT kontrolnih UZ preiskav za načrtovanje intervencij na povrhnjih venah zaradi preobremenjenosti UZ ambulate trenutno (še) ne izvajamo rutinsko. Bolnike z varikozno spremenjenimi povrhnjimi venami, ki se odločijo za intervencijo na povrhnjih venah, napotimo k ustreznemu specialistu za zdravljenje krčnih žil.

Nadaljnje klinične kontrole sledijo po klinični presoji; vsekakor pa ob zaključku zdravljenja (tj. po 45 dneh v primeru zdravljenja s fondaparinom oziroma po 3 mesecih pri terapevtskem AKZ). Takrat se pripravi tudi načrt nadaljnje obravnave varikoznih ven.

Ob ustreznem zdravljenju je prognoza PVT pri večini bolnikov ugodna. Tromb se v tednih do mesecih postopno organizira, skrči, vena pa se postopoma rekanalizira. V akutni fazi je na UZ pregledu značilna široka, nekompresibilna vena s hipoehogeno vsebino. Z dozorevanjem tromba vsebina postaja vse bolj ehogena, lumen vene se oži, pojavijo se rekanalizacijski kanali, ob tem pa je pogosto prisotna tudi zadebelitev venske stene. Klinični simptomi (bolečina, rdečina) praviloma izzvenijo še pred doseženo popolno UZ rekanalizacijo, medtem ko lahko tipna vrvičasta zatrdlina in UZ vidni ostanki tromba vztrajajo več mesecev. V prospektivnih ultrazvočnih raziskavah je bila popolna rekanalizacija dosežena pri približno tretjini bolnikov po treh mesecih, pri dveh tretjinah bolnikov pa po dvanajstih mesecih (1).

ZAKLJUČEK

Predstavljena klinična pot za obravnavo bolnikov s PVT naj bi v prvi vrsti pomagala zdravnikom pri vsakdanjih kliničnih odločitvah, hkrati pa zagotavlja standardizirano obravnavo bolnikov s PVT. Jasno opredeli, kdaj opraviti UZ preiskavo, kdaj ciljno iskati prikrito rakavo bolezen, kako po algoritmu zdraviti bolnika in kdo vodi bolnika. S poenoteno in standardizirano obravnavo tako zmanjšamo možnost napak in zagotovimo sledljivost odstopanj od klinične poti. Hkrati znižamo variabilnost oskrbe, preprečimo spreglede ter bolnikom zagotovimo varno, enotno in učinkovito oskrbo z jasnim načrtom obravnave.

Zahvala

Avtorica se iskreno zahvaljuje Marku Mikliču, dr. med., za strokovni pregled besedila ter vse dragocene pripombe in nasvete, ki so prispevale k izboljšanju klinične poti.

Nosilec klinične poti: KO za žilne bolezni, Interna klinika, UKC Ljubljana. Verzija in revizija: verzija 1.0; redna metodološka revizija predvidena ob izidu novih ESVS/SVS/ICS in/ali novih Slovenskih smernic za zdravljenje bolnikov z VTE/PVT.

LITERATURA

1. Mangiafico M, Costanzo L. Superficial venous thrombosis: a comprehensive review. *Healthcare (Basel)* 2024;12:500.
2. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F, et al. 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.
3. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. 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.
4. Binder B, Lackner HK, Salmhofer W, Kroemer S, Custovic J, Hofmann-Wellenhof R, et al. Association between superficial vein thrombosis and deep vein thrombosis of the lower extremities. *Arch Dermatol* 2009;145:753–7.
5. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2024;12:101670.
6. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and management of venous thromboembolism: International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2024;43:1–222.
7. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik M, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdrav Vestn* 2016;85:443–57.
8. Kecelj Leskovec N, Kozak M, Slana A, Šmuc Berger K, Šikovec A, Makovec M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic venous disease. *Zdrav Vestn* 2017;86:345–89.
9. Fras Z. Zakaj potrebujemo in oblikujemo klinične poti. In: Fras Z, Košnik M, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani – Katedra za interno medicino; Slovensko zdravniško društvo; 2024. p. 261–76.
10. Thrombosis Canada. Superficial Thrombophlebitis / Superficial Vein Thrombosis. Clinical Guide. Whitby, ON:Thrombosis Canada – Thrombose Canada; 2023. Dosegljivo 26.09.2025 na URL: https://thrombosiscanada.ca/clinical_guides/pdfs/90_26.pdf.
11. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al.; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222–32.
12. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Doerschug K, Geersing G-J, Klok FA, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: compendium and review of CHEST guidelines 2012–2021. *Chest* 2024;166:388–404.
13. Kabnick LS, Sadek M, Bjarnason H, Coleman DM, Dillavou ED, Hingorani AP, et al. Classification and treatment of endothermal heat-induced thrombosis: recommendations from the American Venous Forum and the Society for Vascular Surgery. *Phlebology* 2021;36:8–25.



NEFROLOGIJA



PRISTOP K BOLNIKU Z NAKLJUČNO UGOTOVLJENO LEDVIČNO OKVARO

APPROACH TO PATIENTS WITH INCIDENTALLY DETECTED KIDNEY IMPAIRMENT

ALEŠA ORSAG¹, ANDREJA ALEŠ RIGLER^{1,2}

IZVLEČEK

Normalno ledvično delovanje ima ključno vlogo pri vzdrževanju acidobaznega in tekočinskega ravnovesja, uravnavanju elektrolitov ter presnovi dušičnih retentov. Poleg tega ledvice sodelujejo pri presnovi vitamina D, regulaciji krvnega tlaka in hematopoezi preko izločanja epoetina. Po do sedaj znanih podatkih ledvična bolezen prizadene kar 10 odstotkov splošne populacije na svetu, kar pomeni več kot 800 milijonov posameznikov, in je eden glavnih vzrokov umrljivosti, zato je zgodnje odkrivanje ledvične okvare ključnega pomena, saj omogoča pravočasno posredovanje pri upočasnitvi napredovanja bolezni ter zdravljenju njenih zapletov. Ledvična okvara lahko nastane akutno ali kronično. Akutna ledvična okvara prerenalnega vzroka poteka večinoma v sklopu akutnih internističnih obolenj z značilnimi simptomi in znaki. Renalna/parenhimska in porenalna ledvična okvara pa velikokrat, vsaj v začetni fazi bolezni, potekata tiho, brez očitnih simptomov in znakov. Tudi kronična ledvična okvara poteka klinično neznačilno. Tako ledvično okvaro pogosto odkrijemo naključno, npr. pri preventivnih zdravstvenih pregledih ali pri diagnostiki arterijske hipertenzije in sladkorne bolezni. Pojma akutna in kronična ledvična okvara sta funkcijske narave, zanju je značilno zmanjšanje glomerulne filtracije, ki jo posredno ugotovimo z zvečanjem vrednosti kreatinina in sečnine ter zmanjšanjem ocenjene glomerulne filtracije, ki jo izračunamo po različnih formulah. Še preden pride pri kronični ledvični okvari do zmanjšane glomerulne filtracije, se okvara glomerulne filtracijske bariere kaže z albuminurijo, ki predstavlja tveganje za kardiovaskularna obolenja in končno ledvično odpoved. Zato zgodnje odkrivanje omogoča pravočasno zdravljenje in upočasnitev napredovanja bolezni ob spremembi življenjskega sloga in uvedbi renoprotektivne terapije, ki vključuje zaviralce ACE, inhibitorje SGLT2 in antagoniste mineralokortikoidnih receptorjev. Zgodnje odkrivanje ledvične okvare je torej ključnega pomena, saj izboljša kakovost življenja in zmanjša tveganje za kardiovaskularne dogodke.

Ključne besede: akutna ledvična bolezen, kronična ledvična bolezen, oGF, proteinurija.

ABSTRACT

Kidney function is crucial for maintaining acid-base and electrolyte balance, vitamin D metabolism, blood pressure control and erythropoiesis. Kidney disease affects approximately 10% of the global population, making it one of the leading cause of mortality. Early

detection of kidney impairment is essential, as it often remains asymptomatic in early stages. The approach to patients with incidentally discovered kidney impairment involves a comprehensive history, physical examination and laboratory tests such as serum creatinine, urea, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urine analysis for albuminuria and proteinuria. Early detection allows interventions aiming to slow down disease progression, manage complications and reducing cardiovascular risk. Pharmacological treatments include ACE inhibitors, SGLT 2 inhibitors, and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists, with lifestyle modifications playing a crucial role. Early and appropriate intervention can improve outcomes, enhance quality of life, and reduce the risk of cardiovascular events.

Keywords: acute kidney disease, chronic kidney disease, eGFR, proteinuria.

UVOD

Normalno ledvično delovanje ima ključno vlogo pri vzdrževanju acidobaznega in tekočinskega ravnovesja, uravnavanju elektrolitov ter presnovi dušičnih retentov. Poleg tega ledvice sodelujejo pri presnovi vitamina D, regulaciji krvnega tlaka in hematopoezi preko izločanja epoetina. Po do sedaj znanih podatkih ledvična bolezen prizadene kar 10 odstotkov splošne populacije na svetu, kar pomeni več kot 800 milijonov posameznikov, in je eden glavnih vzrokov umrljivosti, zato je zgodnje odkrivanje ledvične okvare ključnega pomena, saj omogoča pravočasno posredovanje pri upočasnitvi napredovanja bolezni ter zdravljenju njenih zapletov. Poleg povečane umrljivosti imajo bolniki z ledvično okvaro povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke, okužbe in raka (1–6).

Ledvična okvara lahko nastane akutno ali kronično. Akutna ledvična okvara prerrenalnega vzroka poteka večinoma v sklopu akutnih internističnih obolenj z značilnimi simptomi in znaki. Renalna/parenhimska in porenalna ledvična okvara pa pogosto, vsaj v začetni fazi bolezni, potekata tiho, brez očitnih simptomov in znakov. Tudi kronična ledvična okvara poteka klinično neznčilno. Tako ledvično okvaro pogosto odkrijemo naključno, npr. pri preventivnih zdravstvenih pregledih ali pri diagnostiki arterijske hipertenzije in sladkorne bolezni (1). Pojma akutna in kronična ledvična okvara sta funkcijske narave, zanju je značilno zmanjšanje glomerulne filtracije, ki jo posredno ugotovimo z zvečanjem vrednosti kreatinina in sečnine ter zmanjšanjem ocenjene glomerulne filtracije, ki jo izračunamo po različnih formulah. Še preden pride pri kronični ledvični okvari do zmanjšane glomerulne filtracije, se okvara glomerulne filtracijske bariere kaže z albuminurijo, ki predstavlja tveganje za kardiovaskularna obolenja in končno ledvično odpoved. Zato so leta 2012 uradno kronično ledvično okvaro preimenovali v kronično ledvično bolezen, ki ima pet stopenj glede na glomerulno filtracijo. Zavedati se moramo, da izraz kronična ledvična bolezen izvira iz funkcijskega pojma, zato moramo pri vsakem bolniku s kronično ledvično boleznijo iskati vzroke zanj.

V nadaljevanju bomo orisali klinčno sliko ledvične okvare ter diagnostični postopek, ki lahko relativno hitro in s preprostimi preiskavami razloči med različnimi vzroki zanj.

ANAMNEZA

Pri obravnavi bolnikov z naključno ugotovljeno ledvično okvaro smo pozorni na družinsko obremenitev z ledvičnimi boleznimi, na pogoste okužbe sečil v otroštvu, pogoste okužbe

zgornjih dihal, predvsem angine, ter na prisotnost komorbidnosti, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, srčno popuščanje, ponavljajoče se okužbe sečil, ledvični kamni, hiperplazija prostate. Pri sedanji anamnezi bolnike povprašamo o mikcijskih težavah, hematuriji, penjenju seča, nikturiji, otekanju, urejenosti krvnega tlaka, spremembah na koži ter o prisotnosti uremičnih simptomov (utrujenost, slabost, bruhanje, sindrom nemirnih nog, srbečica).

Pozornost namenimo tudi redni terapiji, ki lahko vpliva na ledvično delovanje (NSAID, zaviralci ACE, ARB, MRA, metformin, inhibitorji SGLT2, sulfonil sečnina, statini, antibiotiki in antikoagulantna terapija). Preverimo tudi pretekle vrednosti dušičnih retentov, ki nam pomagajo pri oceni ledvične okvare.

KLINIČNI PREGLED IN LABORATORIJSKE PREISKAVE

Klinični pregled je lahko povsem normalen, lahko pa so prisotni znaki hipovolemije (periferni edemi, povišan CVP, zastoj nad pljuči, ascites, visok/nizek krvni tlak), hipovolemije (nizek CVP, suhe sluznice, nizek krvni tlak), boleč ledveni poklep, spremembe na koži (vaskulitis). Po fizikalnem pregledu opravimo laboratorijske preiskave krvi in seča. Določimo dušične retente (kreatinin, sečnina, oGF), elektrolite (kalij, natrij, fosfat, korigiran kalcij), hemogram (renalna anemija) ter odvzamemo naključni vzorec urina. Seč analiziramo s testnim lističem in sedimentom seča, s čimer lahko natančneje preverimo prisotnost bakterij, kristalov, eritrocitov, levkocitov. S testnim lističem poleg proteinurije določimo tudi druge lastnosti seča, ki nam pomagajo pri prepoznavi ledvične bolezni (pH, prisotnost glukoze, ketonov, hemoglobina, nitritov, bilirubina, urobilinogena). Testni listič zazna pretežno albumin v seču. Lažno negativni rezultat lahko dobimo v primeru, ko je seč zelo razredčen, če je albuminurija pod pragom zaznave na testnem lističu ali kadar so v seču prisotne druge beljakovine (ne le albumini). To se zgodi v primeru prelivne proteinurije, ko se filtrira večja količina lahkih verig imunoglobulinov, vendar jih testni listič ne zazna. Ko v takem primeru določamo proteinurijo s kvantitativno analizo, ki analizira vse proteine v seču, dobimo pravo količino proteinurije, ki lahko znaša tudi več gramov dnevno. Za boljšo opredelitev proteinurije zato uporabljamo kemijske kvantitativne metode določanja albuminurije in proteinurije iz enkratnega vzorca seča, ko določimo koncentracijo albumina oz. proteinov glede na koncentracijo kreatinina (UACR; UPCR) ali zbranega 24-urnega seča. Kadar je razmerje med koncentracijo proteinov in kreatinina 20 g/mol ali več (U-protein/kreatinin > 20 g/mol) ali oDP nad 0,15 g/dan/1,73 m², govorimo o bolezenski proteinuriji (potrdimo jo vsaj v dveh meritvah v razmiku 1–2 tednov).

Pri opredeljevanju ledvične okvare nam pomagajo tudi slikovne preiskave – ultrazvok ledvic, ki razkrije podatke o velikost ledvic in parenhimu ter morebitne strukturne nepravilnosti (dilatacija votlega sistema) (6,7).

ČASOVNO OPREDELJEVANJE LEDVIČNE BOLEZNI

Ko posredno z določanjem serumskega kreatinina ugotovimo slabše ledvično delovanje, moramo sprva opredeliti čas nastanka ledvične okvare. Tako ločimo:

- **akutno ledvično okvaro** – porast serumskega kreatinina $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ v 48 urah oz. porast serumskega kreatinina $\geq 1,5$ -krat od bazalne osnovne vrednosti, diureza < 0,5 ml/kg/uro v zadnjih 6–12 urah (8);
- **kronično ledvično okvaro / kronično ledvično bolezen** – vsaj tri mesece trajajoča okvara ledvične funkcije oGF < 60 ml/min/1,73 m², proteinurija ali albuminurija (ACR

$\geq 30 \text{ mg/g}$ [3 mg/mmol]), patološki sediment seča (eritrociturija), elektrolitske ali druge motnje, povezane s tubulno okvaro, strukturne spremembe ledvic, zaznane s slikovnimi metodami, histološke bolezenske spremembe (9);

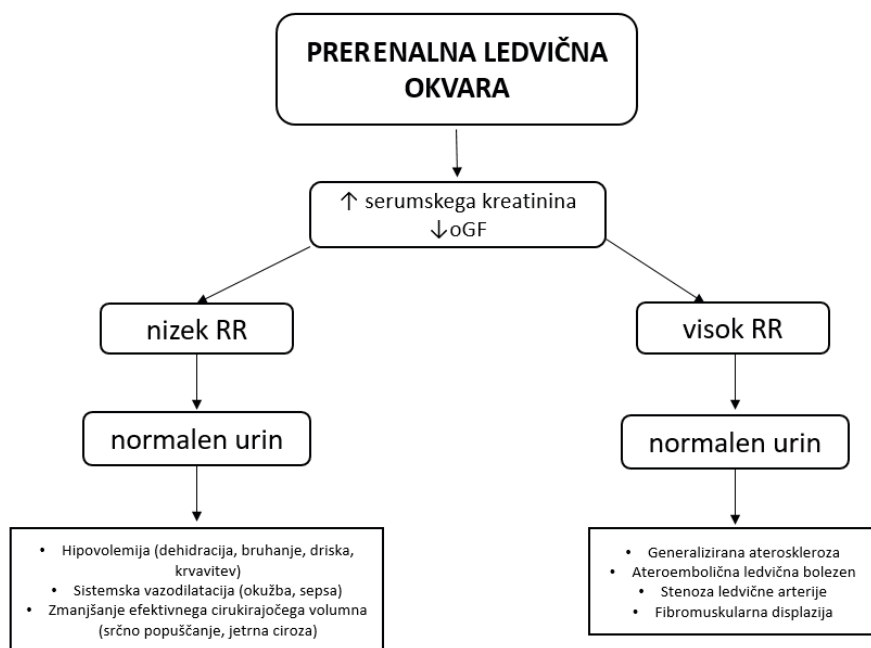
- **akutno poslabšanje kronične ledvične bolezni.**

Sočasno, ko funkcijsko in časovno opredelimo ledvično okvaro, začnemo razmišljati o vzrokih zanjo. Razmišljamo o prerenalnih, renalnih in porenalnih vzrokih zanjo.

PRERENALNA LEDVIČNA OKVARA

Akutna prerenalna ledvična okvara je po navadi združena s klinično sliko stanj, ki jo povzročajo. Prerenalna akutna ledvična okvara je posledica zmanjšane prekrvljenosti ledvice. Ta lahko nastopi ob zmanjšanju učinkovitega cirkulirajočega volumna zaradi katerega koli vzroka, kot so hipovolemija (dehidracija, bruhanje, driska, krvavitev, preveliko odmerjanje antihipertenzivskih zdravil), sistemska vazodilatacija (okužba, sepsa), srčno popuščanje, jetrna ciroza. Klinično se ta stanja poleg drugih simptomov in znakov kažejo z oligurijo in zmanjšanim arterijskim tlakom. Zmanjšano prekrvljenost ledvice in prerenalno okvaro lahko povzroči tudi stenoza ene ali obeh renalnih arterij zaradi različnih vzrokov (ateroskleroza, fibromuskularna displazija, vaskulitis). Obojestranska stenoza renalnih arterij se klinično kaže z akutno ledvično okvaro, oligurijo, hipervolemijo in povečanim arterijskim tlakom. Enostranska stenoza renalne arterije se lahko kaže le z arterijsko hipertenzijo.

Z laboratorijskimi preiskavami krvi pri bolnikih s prerenalno ledvično okvaro ugotovimo povečano koncentracijo dušičnih retentov, osnovni pregled seča je v mejah normale, razen če ne pride do kontaminacije seča z izločki spolovil ali pa je seč močno koncentriran (slika 1).



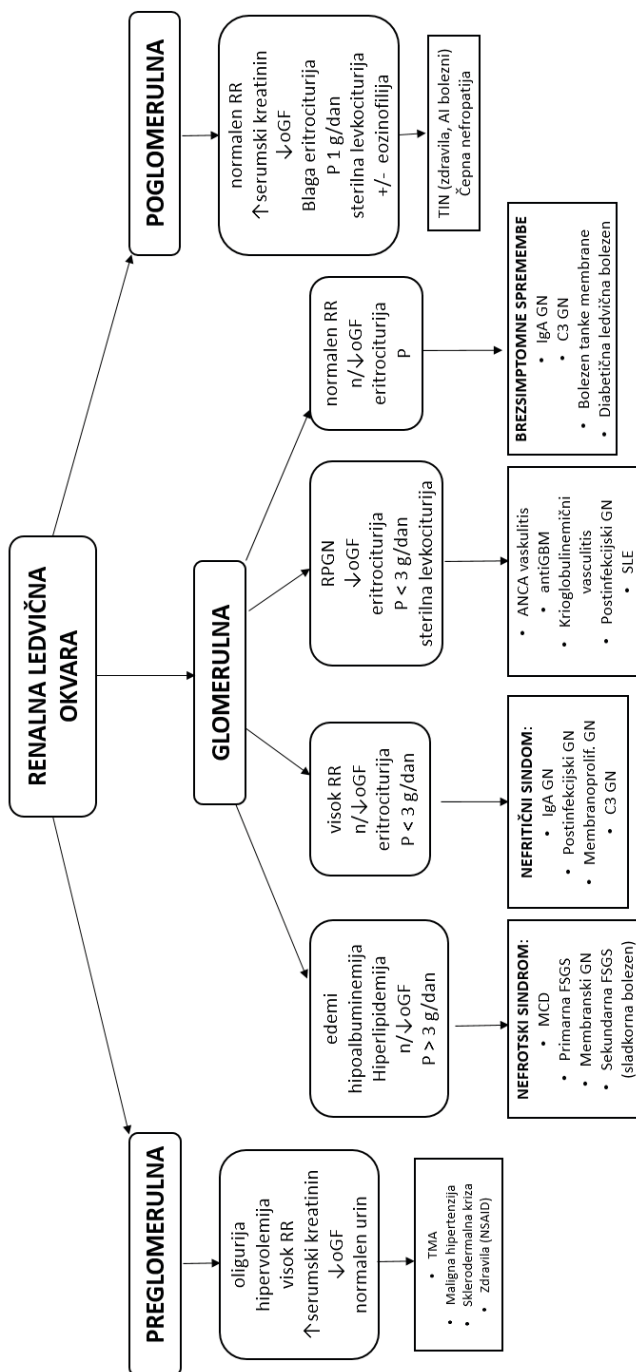
Slika 1. Prerenalni vzroki akutne ledvične okvare. Legenda: RR – krvni tlak; oGF – ocenjena glomerulna filtracija.

RENALNA LEDVIČNA OKVARA

Klinična slika ter laboratorijski izvidi pri renalni ledvični okvari se zelo razlikujejo glede na to, kje v ledvičnem parenhimu bo nastala okvara. Tako lahko ločimo preglomerulno ali renalno žilno ledvično okvaro, glomerulno in poglomerulno ali tubulointersticijsko okvaro.

Med preglomerulne ledvične okvare štejemo bolezni malih žil pred glomerulom: trombotične mikroangiopatije različnih vzrokov, maligno arterijsko hipertenzijo, sklerodermalno krizo, zdravila. Mikrožilna renalna okvara se klinično kaže podobno kot stenoza renalnih arterij z oligurijo, hipervolemijo in visokim krvnim tlakom. V laboratorijskih preiskavah najdemo povečano raven dušičnih retentov in normalen osnovni pregled seča.

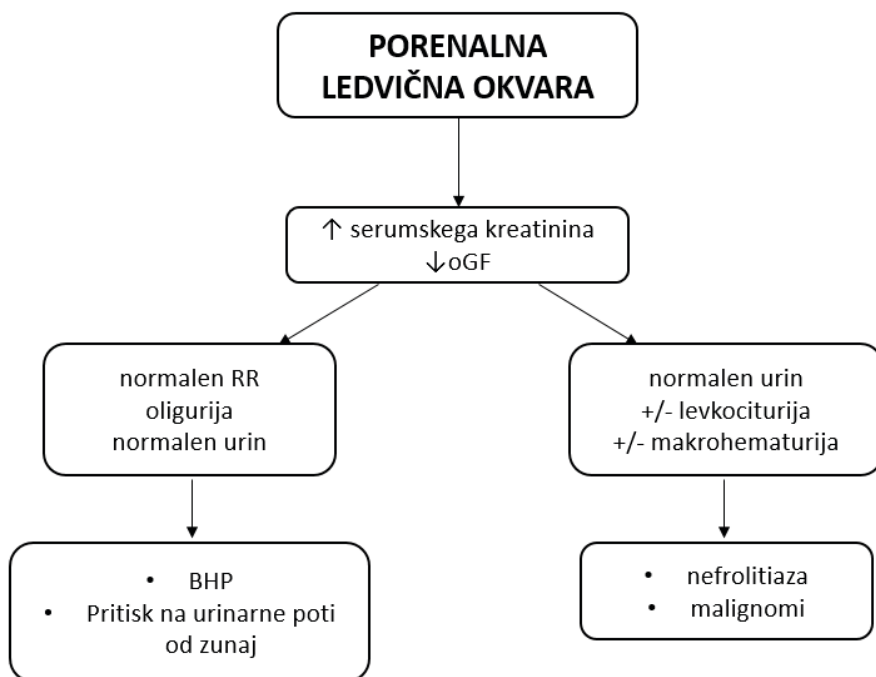
Pri glomerulni ledvični okvari pride do poškodbe filtracijske bariere, ki se glede na tip okvare kaže z nefrotskim sindrom ali nefritičnim sindrom ali izolirano eritrociturijo in proteinurijo. Nefrotski sindrom je klinično evidenten: obsežni generalizirani edemi in značilne laboratorijske najdbe (hipoalbuminemija, hiperholesterolemija, po navadi normalno ledvično delovanje). Manj klinično značilno pa potekata nefritični sindrom, posebej pa brezsimptomne spremembe seča. Bolniki z glomerulno ledvično okvaro imajo lahko torej normalno ali zmanjšano glomerulno filtracijo (slika 2), značilne zanjo pa so intenzivne spremembe seča, ki jih zazna še testni listič oziroma osnovna analiza seča. Pri nefrotskem sindromu izstopa huda nefrotska proteinurija (testni listič proteini 4+), pri nefritičnem pa je proteinurija nekoliko manjša, sočasno pa je prisotna eritrociturija ob osnovni analizi seča. Poglomerulna ali tubulointersticijska ledvična okvara se kaže z zmanjšanjem glomerulne filtracije, s proteinurijo, ki je po navadi pod 1 g/dan, blago eritrociturijo, sterilno levkociturijo in/ali eozinofilijo. Krvni tlak je pri tovrstni okvari normalen oz. se ne poveča, če je imel bolnik že od prej znano arterijsko hipertenzijo. Bolniki tudi niso evidentno hipervolemični. Posebej je treba izpostaviti čepno nefropatijo pri plazmocitomu z izločanjem lahkkih verig, pri čemer je osnovna analiza seča lahko povsem normalna ali je prisotna le blaga proteinurija, saj testni listič zaznava le albumin in ne lahkkih verig v seču. Pri bolniku s sumom na čepno nefropatijo je treba določiti proteinurijo s kvantitativnimi metodami, ki bodo potrdile lahko kar precejšnjo proteinurijo (prelivna proteinurija). Shema ločevanja renalne ledvične okvare je prikazana na sliki 2.



Slika 2. Algoritem renalne ledvične okvare. Legenda: RR – krvni tlak; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; P – proteinurija; TMA – trombotična mikroangiopatija; MCD – glomerulonefritis z minimalnimi spremembami; FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza; GN – glomerulonefritis; RPGN – hitro napredujoči glomerulonefritis; SLE – sistemski lupus eritematosus; TIN – tubulointersticijski nefritis; AI – avtoimune bolezni.

PORENALNA LEDVIČNA OKVARA

Vzrok porenalne ledvične okvare je obstrukcija sečnih poti zaradi različnih vzrokov – benigne hiperplazije prostate (BHP), malignomov ali kamnov. Bolniki imajo ponavadi nespremenjen krvni tlak, so oligurični in ne izrazito hipervolemični. Osnovni pregled seča je normalen, razen ob sočasni okužbi je prisotna levkociturija, lahko pa se pojavi makrohematurija (glej sliko 3). Pri sumu na porenalno ledvično okvaro je glavna diagnostična metoda UZ sečil (hidronefroza) oz. CT sečil.



Slika 3. Porenalna ledvična okvara. Legenda: RR – krvni tlak; BHP – benigne hiperplazije prostate.

KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Izgubljanje nefronov zaradi različnih ledvičnih boleznih, ki prizadanejo glomerule, tubule, intersticij in male žile, sprožijo vrsto prilagoditvenih mehanizmov. Osnovni hemodinamski mehanizem, ki sprva še zagotavlja normalno oGF ob znižanem številu delujočih nefronov, je hiperfiltracija. Zaradi hiperfiltracije se delujoči glomeruli povečajo, pride do proliferacije mezangija, podociti ne proliferirajo in se ob povečanju obsega kapilar poškodujejo, kar se kaže sprva z albuminurijo, nato z vse večjo proteinurijo, ki dodatno poškoduje tubule in intersticij, in s tem progresivno odpovedjo ledvic. Simptomi ledvične bolezni so sprva manj izraženi, bolj izraženi pogosto postanejo šele tik pred dializo. Kadar je etiologija ledvične bolezni nejasna (glej sliko 2) opravimo ledvično biopsijo, ki omogoča histološko opredelitev vrste in stopnje poškodbe ledvičnega parenhima ter nadaljnje vzročno zdravljenje.

Smernice KDIGO ločijo glede stopnje KLB, glede na oGF ter glede na stopnjo albuminurije (10). Kombinacija znižane oGFR in prisotnosti albuminurije znatno povečuje tveganje za

napredovanje ledvične bolezni v primerjavi z vsakim posebej (glej sliko 4). Poleg ugotovitve KLB je treba takoj razmišljati o razlogih zanjo po zgoraj navedenih diagnostičnih principih za ugotavljanje prerenalnih (glej sliko 1), renalnih (glej sliko 2) ali porenalnih (glej sliko 3) vzrokov za ledvično okvaro, pogosto pa se poslužujemo tudi ledvične biopsije.

KDIGO klasifikacija stopenj KLB in tveganje za napredovanje			Stopnja albuminurije (uACR) v mg/g (mg/mmol)		
			A1	A2	A3
			normalna do blago povečana	Zmerno povečana	Močno povečana
			<3 (<3)	30-300 (3-30)	>300 (>30)
oGF (ml/min/1,73m ²)	G1	≥90			
	G2	60-89			
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	<15			

 majhno tveganje	 zmerno tveganje	 veliko tveganje	 zelo veliko tveganje
--	--	--	---

Slika 4. Klasifikacija KDIGO stopenj KLB in tveganje za napredovanje.

ZDRAVLJENJE LEDVIČNE OKVARE

Bolnike z akutno ledvično okvaro katerega koli vzroka napotimo v bolnišnico za nadaljnje zdravljenje. Zdravljenje temelji na diagnosticiranju in odpravljanju vzrokov ter na simptomatskem zdravljenju akutne ledvične okvare (tekočine, diuretiki, inotropna podpora, prehodno nadomestno zdravljenje s hemodializo/plazmaferezo).

Bolnike s kronično ledvično okvaro zdravimo vzročno, glede na etiologijo in/ali histopatološki izvid ledvične biopsije. Bolnike s kronično ledvično okvaro 3. ali višje stopnje je treba napotiti k nefrologu zaradi priprave na nadomestne oblike zdravljenja (hemodializa, peritonealna dializa ali transplantacija).

Napredovanje kronične ledvične bolezni spremljamo s spremljanjem ledvične funkcije (sečnina, kreatinin, oGF) ter spremljanjem proteinurije. Proteinurija je škodljiva za celotni nefron, saj aktivira komplement in vnetje v tubulih in intersticiju. Pri bolnikih s proteinurijo zato uvedemo zdravila za zmanjševanje intraglomerulnega tlaka, kar ima za posledico zmanjšanje proteinurije. Pri oGF > 30 ml/min se poslužujemo inhibitorjev ACE ali zaviralcev angiotenzina II, ki povzročijo dilatacijo eferentne arteriole (11). Pri bolnikih s KLB z albuminurijo ali brez nje, s sladkorno boleznijo tipa 2 ali srčnim popuščanjem so indicirani inhibitorji SGLT2, s katerimi upočasnimo napredovanje ledvične okvare preko inhibicije Na-glukoznega kotransporterja, ki je odgovoren za resorpcijo natrija. Nastala natriureza zmanjša intravaskularni volumen in krvni tlak, hkrati pa poveča dotok natrija v maculo denso, kar preko tubuloglomerularne povratne zanke zmanjša intraglomerularni tlak ter zmanjša glomerularno hiperfiltracijo (12–15).

Smernice KDIGO priporočajo tudi uvedbo nesteroidnega antagonista mineralokortikoidnih receptorjev – finerenona kot dodatno zdravljenje za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in

persistentno albuminurijo, poleg inhibitorjev ACEi in SGLT2, saj je učinek na upočasnjevanje napredovanja ledvične bolezni kumulativen, hkrati pa tudi zmanjša srčno-žilne dogodke (15–17). Kardiorenalne koristi finerenona pripisujejo njegovemu selektivnemu antagonizmu nesteroidnih mineralokortikoidnih receptorjev, ki blaži vnetje in fibrozo (17). Zmanjšanje albuminurije in upočasnitev upadanja oGF sta opazna že zgodaj, vendar pa je nekoliko povečanega tveganja za pojavnost hiperkaliemijo, kar zahteva redno spremljanje (17–21).

Vsem bolnikom s KLB želimo znižati tveganje za kardiovaskularne dogodke z uravnavanjem lipidov, pri KLB 3. stopnje je cilj LDL < 1,8 mmol/l oz. pri KLB 4. stopnje in več 1,4 mmol/l (22, 23).

Seveda pa je pomembno tudi zdravljenje vseh zapletov kronične ledvične bolezni – metabolne acidoze, elektrolitnih motenj, kot sta hiperkaliemija in hiperfosfatemija, pomanjkanja vitamina D, sekundarnega hiperparatiroidizma in renalne anemije.

Bolnike dodatno spodbujamo h samooskrbi glikemije, krvnega tlaka, zmanjšanega vnosa soli s prehrano, opustitev kajenja, redno telesno aktivnost, redno in pravilno jemanje zdravil, uživanja tekočin ter jih opozorimo na varovanje žilja rok zaradi žilnih pristopov pri nadomestnem zdravljenju.

LITERATURA

1. Alfego D, Ennis J, Gillespie B, Lewis MJ, Montgomery E, Ferrè S, Vassalotti JA, Letovsky S. Chronic Kidney Disease Testing Among At-Risk Adults in the U.S. Remains Low: Real-World Evidence From a National Laboratory Database. *Diabetes Care* 2021;44: 2025–32.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Review. *Kidney Blood Press Res* 2022;47: 7–11.
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24: 302–8.
4. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017;389:1238–52.
5. KDIGO Board Members. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl* 2012;2:1–138.

6. Tangri N, Peach EJ, Franzén S, Barone S, Kushner PR. Patient Management and Clinical Outcomes Associated with a Recorded Diagnosis of Stage 3 Chronic Kidney Disease: The REVEAL-CKD Study. *Adv Ther* 2023;40:2869–85.
7. Lindič J, Škoberne A. Preiskave seča. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo – Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 43–63.
8. Ponikvar R, Arnol M, Premru V, Hafner M, Pajek J. Akutna okvara ledvic. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo – Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 483–556.
9. Malovrh M, Kveder R, Gubenšek J, Benedik M, Tratar G, Mavri A, et al. Kronična ledvična bolezen. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo – Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 559–679.
10. 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.
11. Skov K, Fenger-Grøn J, Mulvany MJ. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist, and an endothelin receptor antagonist on renal afferent arteriolar structure. *Hypertension* 1996; 28:464–71.
12. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134:752.
13. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; 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.
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436.
15. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45:3075–90.
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes – 2025. *Diabetes Care* 2025;48:Suppl 1:S207–38.
17. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023; 55:502–13.
18. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2023; 103:196–206.
19. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:474–84.
20. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–29.
21. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–63.
22. Carmena R, Ascaso JF, Redon J. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens* 2020; 38:2110–21.
23. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85:1303–9.

NOVA PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z IgA-NEFROPATIJJO

*NEW RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH
IgA NEPHROPATHY*

ROK TILIA

IZVLEČEK

IgA-nefropatija je najpogostejša oblika primarnega glomerulonefritisa in pomemben vzrok kronične ledvične bolezni. Bolezen se po navadi začne pri mlajših odraslih in ima pogosto dolgotrajen ter progresiven potek, ki se v 50 odstotkih primerov konča s končno ledvično odpovedjo. V patogenezi sodeluje disregulacija imunskega sistema, pri čemer pride do nastanka patoloških IgA1, tvorbe imunskih kompleksov in njihovega odlaganja v mezangiju glomerulov, kar sproži aktivacijo komplekta in vnetni odgovor. Klinična slika je heterogena: od asimptomatske eritrociturije do nefritičnega sindroma in redkeje hitro napredujočega glomerulonefritisa. Diagnoza temelji na laboratorijskih preiskavah krvi in seča ter dokončno na ledvični biopsiji, pri čemer histološka ocena usmerja prognozo in zdravljenje. Osnovo zdravljenja predstavljajo nefroprotektivni ukrepi z optimalnim uravnavanjem krvnega tlaka, preprečevanjem glomerulne hiperfiltracije in posledične pospešene izgube nefronov. Ob večji proteinuriji ali hitrem napredovanju bolezni se uvede imunosupresivno zdravljenje, medtem ko prihajajoče tarčne terapije obetajo dodatne in spodbudne možnosti zdravljenja. Za izboljšanje dolgoročnega izida sta ključni zgodnja diagnostika in pravočasna napotitev bolnika k nefrologu.

Ključne besede: IgA-glomerulonefritis, eritrociturija, proteinurija, nefritični sindrom, kronična ledvična bolezen.

ABSTRACT

IgA nephropathy is the most common form of primary glomerulonephritis and an important cause of chronic kidney disease. The disease usually begins in young adults and often follows a long-lasting and progressive course, which in 50% of cases results in end-stage renal disease. Its pathogenesis involves immune system dysregulation, leading to the aberrant IgA1 production, formation of immune complexes, and their deposition in the glomerular mesangium, which triggers complement activation and an inflammatory response. The clinical presentation is heterogeneous, ranging from asymptomatic erythrocyturia to nephritic syndrome and, less commonly, rapidly progressive glomerulonephritis. Diagnosis is based on blood and urine laboratory testing, and ultimately kidney biopsy, where histopathological evaluation provides both prognostic and therapeutic guidance. The cornerstone of treatment

consists of nephroprotective measures, including optimal blood pressure control, prevention of glomerular hyperfiltration, and avoidance of IgAN-induced nephron loss. In patients with significant proteinuria or rapidly progressive disease, immunosuppressive therapy is indicated, while emerging targeted therapies offer additional and promising treatment options. Early diagnosis and timely referral to a nephrologist are essential for improving long-term outcomes.

Keywords: IgA glomerulonephritis, erythrocyturia, proteinuria, nephritic syndrome, chronic kidney disease.

UVOD

IgA-nefropatija (IgAN) je primarni glomerulonefritis (vnetje ledvičnih telescev oz. glomerulov) in je najpogostejša glomerulna bolezen na svetu, ki predstavlja 1/3 vseh glomerulonefritov. Incidenca bolezni je 2,5 na 100.000 prebivalcev (1,2), letno v Sloveniji odkrijemo približno 50–60 bolnikov s to boleznijo. Bolezen se lahko pojavi v kateri koli življenjski dobi, najpogostejše pa je odkrita v starosti 20–40 let in je trikrat pogostejša pri moških (3). Bolezen pri 50 odstotkih bolnikov z dosedanjim zdravljenjem privede do končne ledvične odpovedi znotraj 20 let (3,4).

Etiologija

IgA-nefropatija je posledica disregulacije imunskega sistema. Več kot 90 odstotkov primerov je sporadičnih oz. idiopatskih, na njo pa lahko vplivajo tudi genetski dejavniki, manj kot 10 odstotkov je družinskega pojavljanja. IgA-nefropatija je lahko tudi sekundarna v sklopu sistemskih bolezni, pogosto spremlja bolezen jeter (jetrna ciroza), gastroenterološke bolezni (celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen), revmatološka obolenja (Sjögrenov sindrom, spondiloartritis), kožne bolezni (luskavica) (5). Pogosto se jo odkrije v sklopu okužbe zgornjih dihal (npr. ob streptokokni angini), saj se takrat lahko pokaže z makroskopsko hematurijo (5,6).

Patogeneza

Pri IgA-nefropatiji gre po do sedaj veljavni teoriji za avtoimunsko bolezen, ki je posledica mehanizma več zadetkov (*angl.* multi-hit):

1. Bolniki z IgA nefropatijo na sluznici proizvajajo več nenormalne oblike IgA1 z zmanjšano galaktozilacijo (*angl.* galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) kot zdravi ljudje.
2. Sluznične Gd-IgA1 prepozna imunski sistem, zato pride do tvorbe avtoprotiteles IgG.
3. V krvi pride do formacije imunskih kompleksov Gd-IgA1 – IgG.
4. Imunski kompleksi Gd-IgA1 – IgG se odlagajo v mezangiju glomerulov, kjer preko neustrezne aktivacije komplementa sprožijo vnetje in poškodbo glomerula (7,8).

Klinična slika

Bolezen se največkrat kaže z brezsimptomnimi spremembami v seču (bodisi izolirana eritrociturija ali eritrociturija s proteinurijo) ali kot pojav makrohematurije ob okužbi zgornjih dihal. V tem primeru je seč po navadi rjavkast ali barve »kokakole« (glomerulna hematurija) in ne svetlo rdeč kot ob uroloških vzrokih hematurije. Asimptomatska eritrociturija brez proteinurije ali z blago proteinurijo je neredko odkrita naključno, ob sistematskih pregledih ali zdravniških pregledih pred zaposlitvijo. Neprepoznane urinske spremembe pogosto napredujejo v kronični nefritični sindrom, ki se kaže kot eritrociturija s proteinurijo, progresivno slabšanje ledvičnega delovanja ter povišan krvni tlak. Redkeje se bolezen kaže kot hitro napredujoči glomerulonefritis s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja v dnevih ali tednih.

V manj kot 5 odstotkih primerov se bolezen kaže kot akutna ledvična odpoved in je največkrat posledica zapore tubulov z eritrocitnimi čepi ob pojavu makroskopske hematurije (2).

DIAGNOSTIKA

V anamnezi so na mestu vprašanja o barvi in penjenju seča, otekanju v noge ali obraz. Klinični pregled mora vključevati meritev krvnega tlaka, v statusu iščemo znake hipervolemije – otekline oči, inspiratorne poke nad pljuči, otekline nog.

V laboratorijskih izvidih je poleg dušičnih retentov (kreatinin, sečnina) ter osnovnih elektrolitov najpomembnejša analiza seča. Urinske spremembe so pri IgA-nefropatiji prvi znanilec ledvične bolezni, še preden pride do poslabšanja ledvične funkcije in nastanka kronične ledvične bolezni (KLB). Na primarni ravni je ključna analiza seča s testnim lističem, ki je hitra in relativno poceni preiskava, ki nam da številne dragocene odgovore v diagnostiki ledvičnih bolezni.

Testni listič v seču zazna pH, specifično težo seča, prisotnost glukoze, ketonov, hemoglobina, bilirubina, urobilinogena, nitritov, kvalitativno prisotnost eritrocitov in levkocitov ter semikvantitativno prisotnost beljakovin (9). Testni listič zaznava predvsem albuminurijo, ne pa tudi tubulne proteinurije in t. i. prelivne proteinurije (npr. lahke verige pri diseminiranem plazmocitomu). Poleg tega so možni lažno pozitivni in lažno negativni rezultati za proteinurijo – lažno pozitivni v primeru zelo koncentriranega seča, alkalnega seča, prisotnosti hematurije, levkociturije, vročinskega stanja, prisotnosti sperme, lažno negativni pa v primeru zelo razredčenega seča ali proteinurije, ki ni albuminurija (10).

Smernice KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (11) poudarjajo, da je treba proteinurijo na lističu ovrednotiti s kvantitativnimi meritvami – razmerje med albuminom in kreatininom ali beljakovinami in kreatininom v enkratnem vzorcu seča. Še vedno je najbolj natančna kvantitativna metoda meritev proteinurije v pravilno zbranem 24-urnem seču.

V diagnostiki IgA-nefropatije je pomembno orodje tudi analiza sedimenta seča. Izvaja se s centrifugiranjem svežega vzorca seča in pregledom sedimenta pod mikroskopom pri veliki povečavi. Zabeležijo se prisotnost, številčnost, morfologija eritrocitov, eritrocitnih cilindrov, akantocitov ter drugih elementov. Vedno pogosteje se uporabljajo avtomatizirani analizatorji, ki dobro korelirajo z ročno mikroskopijo (12). Prisotnost disomorfnih eritrocitov, eritrocitnih cilindrov in akantacitov ima visoko specifičnost in pozitivno napovedno vrednost za glomerulne bolezni, zato smernice priporočajo rutinsko uporabo pri ocenjevanju in spremljanju aktivnosti bolezni (13,14).

Zaenkrat IgA-nefropatije ni mogoče diagnosticirati zgolj na podlagi kliničnih in laboratorijskih najdb, zato je še vedno edino orodje za diagnozo bolezni ledvična biopsija. Po najnovejšem osnutku smernic iz leta 2024 je ledvična biopsija indicirana pri bolnikih s proteinurijo $\geq 0,5$ grama dnevno, pri katerih je IgA-nefropatija možna diagnoza in ki nimajo kontraindikacije za izvedbo posega (11). Histopatološki pregled bioptata ledvice usmerja nadaljnje terapevtske odločitve in nam da določene prognostične informacije.

KLINIČNA POT BOLNIKA Z IGA-NEFROPATIJO

Zdravnik družinske medicine pri bolniku z domnevno IgA-nefropatijo najprej opravi osnovne preiskave, med katere sodijo testni listič ter (če je mogoče) tudi pregled sedimenta seča ter kvantitativna določitev proteinurije oziroma albuminurije (razmerje med proteini in

kreatininom v seču (UPCR) ali razmerje med albumini in kreatininom v seču (UACR)). Če izvidi pokažejo patološke spremembe v seču, je nujna potrditev s ponovnim, pravilnim odvzemom vzorca. Poleg tega preverimo krvni tlak, laboratorijske izvide, kot so elektroliti in dušični retenti, oceno glomerulne filtracije (oGF), krvni sladkor, hemogram in proteino-gram ter opravimo ultrazvok trebuha. Pomembna je tudi ocena dejavnikov tveganja za malignom sečil in prisotnost kronične ledvične bolezni, ki je lahko posledica sladkorne bolezni (SB), arterijske hipertenzije ali srčnega popuščanja. Nadaljnje ukrepanje je odvisno od rezultatov: pri bolniku z izolirano eritrociturijo, ki ima dejavnike tveganja za malignom sečil (starost > 40 let, anamneza kajenja, poklicna izpostavljenost določenim kemikalijam), sta potrebni urološka diagnostika in po izključitvi urološkega obolenja napotitev k nefrologu. Če je prisotna brezsimptomna eritrociturija s proteinurijo ali brezsimptomne spremembe v seču v kombinaciji z arterijsko hipertenzijo in/ali zmanjšano oGF, je potrebna napotitev k nefrologu. Bolnike z izolirano proteinurijo/albuminurijo in dolgoletno KLB zaradi sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije ali srčnega popuščanja lahko spremlja družinski zdravnik. Če se ledvična funkcija poslabša do KLB 4. stopnje (oGF < 30 ml/min) ali se pojavijo zapleti KLB, bolnika napotimo k nefrologu.

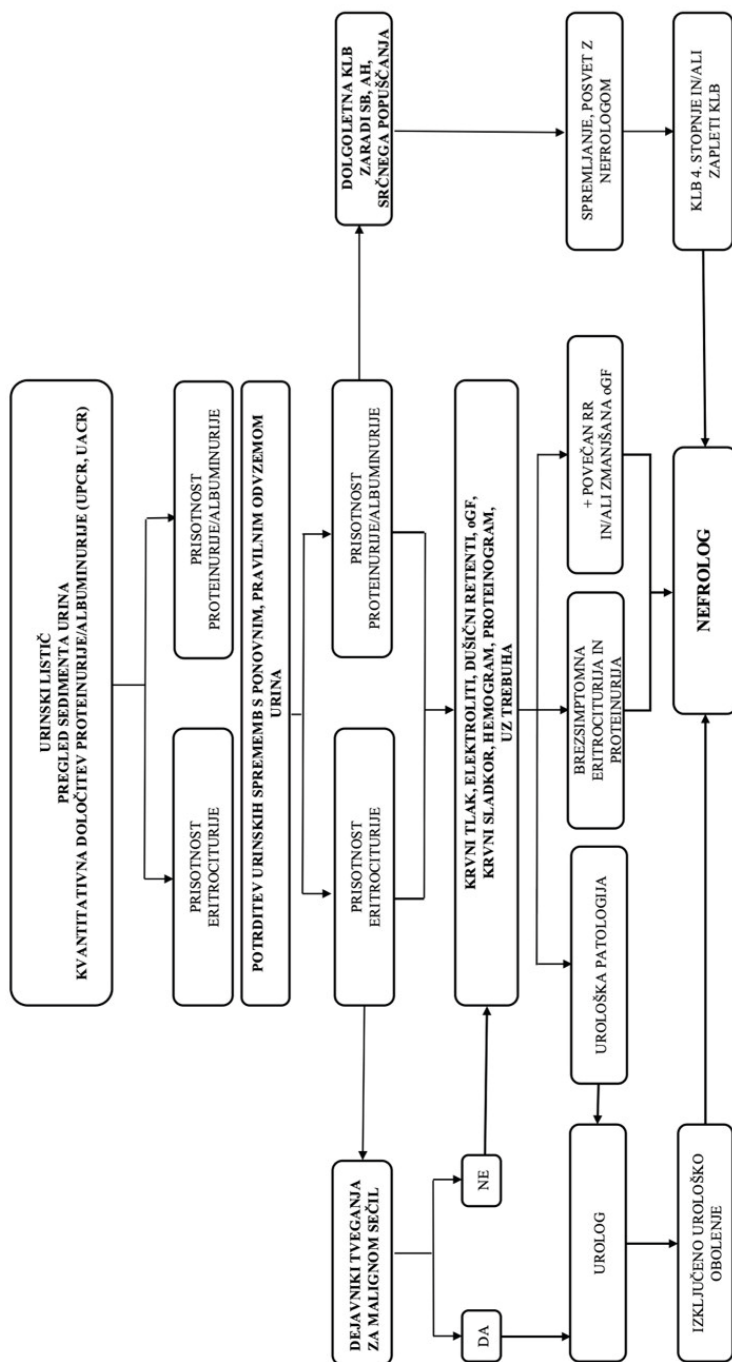
Na sliki 1 je predlagani algoritem za obravnavo bolnika z IgA-nefropatijo v ambulantni družinske medicine.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje IgA-nefropatije lahko v grobem razdelimo v dve skupini. Na eni strani tarčno zdravljenje IgA-nefropatije, ki vpliva na patogenezo bolezni, in na drugi strani optimalno podporno zdravljenje, s katerim preprečujemo oziroma upočasnimo izgubo nefronov ter s tem napredovanje KLB.

Nefrolog po odkritju oz. potrditvi IgA-nefropatije z ledvično biopsijo ter prisotnostjo kroničnega nefritičnega sindroma ali brezsimptomnih sprememb seča s proteinurijo, nižjo od 1 g dnevno, najprej poskrbi za optimalno podporno zdravljenje. Potrebna je optimalna ureditev krvnega tlaka, kar vključuje uporabo zaviralcev angiotenzin konvertaze (ACEi) ali blokatorjev angiotenzinskih receptorjev (sartani) v največjem možnem odmerku, po potrebi pa še drugih antihipertenzivnih zdravil. Ciljni krvni tlak znaša $\leq 120/70$ mmHg. Za zaščito ledvične funkcije z zmanjšanjem glomerulne hiperfiltracije in proteinurije ter zmanjšanje srčno-žilnega tveganja so na voljo dodatna zdravila, med drugim zaviralci natrij-glukoznega kotransporterja (zaviralci SGLT-2), antagonist mineralokortikoidnih receptorjev, ter statini (11). V kratkem pričakujemo, da bo v Sloveniji na voljo tudi zdravilo sparsentan (Filspari), ki je dvojno delujoči antagonist endotelina-angiotenzinskih receptorjev in ki je v študiji, v primerjavi z irbesartanom, pomembno zmanjšal proteinurijo in upočasnil upad ocenjene glomerulne filtracije (15). Nujna so tudi navodila o dieti in življenjskem slogu, ki obsegajo omejitev vnosa soli in beljakovin v prehrani, prenehanje kajenja, zmanjšanje telesne teže, redno telesno aktivnost, izogibanje nesteroidnim antirevmatikom ter spodbujanje zdrave prehrane.

Po 3 mesecih optimalnega podpornega zdravljenja ocenimo uspešnost zdravljenja. Če po 3 mesecih proteinurija presega 1 g dnevno, oGF znaša > 30 ml/min in ni drugih kontraindikacij, uvedemo imunosupresijsko zdravljenje. Imunosupresijsko zdravljenje uvedemo takoj v primeru hitronapredujočega glomerulonefritisa (slabšanje ledvičnega delovanja v dnevih ali tednih) ali nefrotskega sindroma (proteinurija > 3,5 grama dnevno, hipoalbuminemija, hiperlipidemija, edemi).



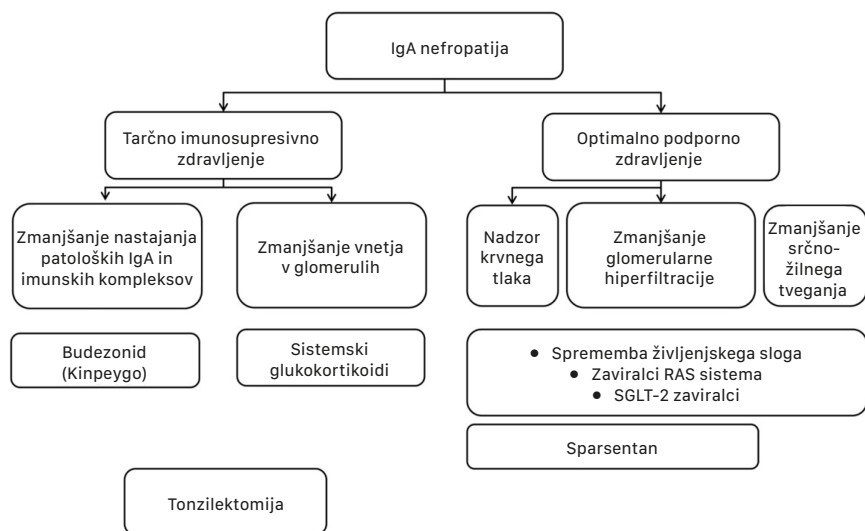
Slika 1. Algoritem za obravnavo bolnika z IgA-nefropatijo v ambulantni družinske medicine (povzeto po reviji pHarmonia, avtorica algoritma doc. dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med.). Legenda: UPCR – razmerje med proteini in kreatininom v seču; UACR – razmerje med albumini in kreatininom v seču; KLB – kronična ledvična bolezen; SB – sladkorna bolezen; AH – arterijska hipertenzija; oGF – ocenjena glomerulna filtracija; RR – krvni tlak.

Kot tarčno imunosupresijsko zdravilo je trenutno v Sloveniji registrirano le zdravilo Kinpeygo, ki je kortikosteroid budezonid s prirejenim sproščanjem, ki v predelu distalnega ileuma zmanjšuje nastajanje patoloških Gd-IgA1 ter imunskih kompleksov s supresijo sluzničnih celic B. Zdravilo je v tretji fazi študije po 9 mesecih razpolovilo proteinurijo in upočasnilo upad ocenjene glomerulne filtracije (16,17). Še vedno občasno ob zelo aktivnem vnetju v sklopu IgA-nefropatije ali hitronapredujočem glomerulonefritisu posežemo po sistemskih kortikosteroidih (metilprednizolon), ki učinkovito zmanjšajo vnetje v glomerulih.

V tretji fazi študije za IgA-nefropatijo je trenutno iptakopan, ki je inhibitor alternativne poti komplementa (natančneje inhibitor faktorja B), ki je pomembna v patogenezi same bolezni. Zdravilo z inhibicijo alternativne poti komplementa zmanjšuje vnetje in poškodbo v glomerulih. Vmesni rezultati študije kažejo na pomembno znižanje proteinurije v primerjavi s placebom (18). Prav tako trenutno poteka doslej največja študija katerega koli zdravila za IgA-nefropatijo – v tretji fazi študije je zdravilo sibeprenlimab, ki je protitelo anti-APRIL (APRIL – a proliferation-inducing ligand), ki inhibira proliferacijo in diferenciacijo celic B, s čimer zmanjšuje nastajanje patoloških Gd-IgA1. Vmesni rezultati kažejo na pomembno in statistično značilno znižanje proteinurije (za 51,2 %) v primerjavi s placebom (16, 19, 20). V drugi fazi raziskav sta še zdravili zigakibart, ki je prav tako kot sibeprenlimab protitelo anti-APRIL, ter zdravilo atacicept, ki je kombinirani inhibitor BAFF (B-cell activating factor) in APRIL, ki kombinirano deluje na proliferacijo in diferenciacijo celic B (16).

Pri določenih bolnikih, ki imajo znano IgA-nefropatijo ter ponavljajoče se makrohемaturije ob okužbi zgornjih dihal ali tonzilitisih, se odločimo za tonzilektomijo. Tonzilektomija se je sicer po študijah izkazala za uspešno le pri japonski populaciji, vendar imamo glede na naše klinične izkušnje pri izbrani skupini bolnikov dobre rezultate (11, 21, 22).

Na spodnji sliki (slika 2) je grafični prikaz ciljev zdravljenja in do danes odobrenih možnosti zdravljenja.



Slika 2. Cilji zdravljenja in do danes odobrene možnosti zdravljenja (11). Legenda: RAS – renin-angiotenzinski sistem; SGLT-2 (natrij-glukozni kotransporter 2).

ZAKLJUČEK

IgA-nefropatija je najpogostejši primarni glomerulonefritis z raznoliko klinično sliko in pomembnim tveganjem za končno ledvično odpoved. Diagnoza temelji na ledvični biopsiji, klinična slika in laboratorijski izvidi pa omogočajo pravočasno prepoznavanje bolezni. Zaenkrat zdravljenje temelji na optimalni nefroprotektivni terapiji ter prilagoditvi življenjskega sloga, pri bolnikih z vztrajajočo proteinurijo pa je indicirano tarčno imunosupresijsko zdravljenje. Glede na številna nova zdravila v zaključnih fazah preizkušanja je zgodnje prepoznavanje in diagnosticiranje bolnikov ključnega pomena za uspešno individualizirano in tarčno zdravljenje ter s tem izboljšanje dolgoročnega izida.

LITERATURA

1. Willey CJ, Coppo R, Schaefer F, Mizerska-Wasiak M, Mathur M, Schultz MJ. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:2340–9.
2. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci* 2021;361:176–94.
3. Caster DJ, Abner CW, Walker PD, Wang K, Heo J, Rava AR, et al. Clinicopathological Characteristics of Adult IgA Nephropathy in the United States. *Kidney Int Rep* 2023;8:1792–800.

4. Kwon CS, Daniele P, Forsythe A, Ngai C. A Systematic Literature Review of the Epidemiology, Health-Related Quality of Life Impact, and Economic Burden of Immunoglobulin A Nephropathy. *J Health Econ Outcomes Res* 2021;8:36–45.
5. Rout P, Limaïem F, Hashmi MF. IgA Nephropathy (Berger Disease). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Dosegljivo 25.09.2025 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538214/>.
6. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16001.
7. Knoppova B, Reily C, King RG, Julian BA, Novak J, Green TJ. Pathogenesis of IgA Nephropathy: Current Understanding and Implications for Development of Disease-Specific Treatment. *J Clin Med* 2021;10:4501.
8. Zand L, Fervenza FC, Coppo R. Microscopic hematuria as a risk factor for IgAN progression: considering this biomarker in selecting and monitoring patients. *Clin Kidney J* 2023;16:Suppl 2:ii19–ii27.
9. Hitzeman N, Greer D MD, MPH, Carpio E. Office-Based Urinalysis: A Comprehensive Review. *Am Fam Physician* 2022;106:27–35B.
10. Parker JL, Kirmiz S, Noyes SL, Davis AT, Babitz SK, Alter D, et al. Reliability of urinalysis for identification of proteinuria is reduced in the presence of other abnormalities including high specific gravity and hematuria. *Urol Oncol* 2020;38:853.e9–853.e15.
11. 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):S117–314.
12. Yu GZ, Guo L, Dong JF, Shi SF, Liu LJ, Wang JW, et al. Persistent Hematuria and Kidney Disease Progression in IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2020;76:90–9.
13. Saha MK, Massicotte-Azarniouch D, Reynolds ML, Mottl AK, Falk RJ, Jennette JC, et al. Glomerular Hematuria and the Utility of Urine Microscopy: A Review. *Am J Kidney Dis* 2022;80:383–92.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1–276.
15. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al; DUPRO steering committee and PROTECT Investigators. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:2077–90.
16. Floege J, Bernier-Jean A, Barratt J, Rovin B. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm. *Kidney Int* 2025;107:640–51.
17. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesaf V, Trimarchi H, et al; NeflgArd trial investigators. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:859–870.
18. Perkovic V, Barratt J, Rovin B, Kashihara N, Maes B, Zhang H, et al; APPLAUSE-IgAN Investigators. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2025;392:531–43.
19. Mathur M, Barratt J, Chacko B, Chan TM, Kooienga L, Oh KH, et al; ENVISION Trial Investigators Group. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2024;390:20–31.
20. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. Visionary Study: Phase 3 Trial of Sibeprenlimab in Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN).
21. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, et al; Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1546–53.
22. Kawamura T, Hirano K, Koike K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, et al. Associations of corticosteroid therapy and tonsillectomy with kidney survival in a multicenter prospective study for IgA nephropathy. *Sci Rep* 2023;13:18455.

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z LEDVIČNIMI KAMNI V TIMU AMBULANTE DRUŽINSKE MEDICINE

TREATMENT OF PATIENTS WITH KIDNEY STONES WITHIN THE FAMILY MEDICINE CLINIC TEAM

ANDREJ ŠKOBERNE

IZVLEČEK

Ledvični kamni so zelo pogosta bolezen s celokupno življenjsko prevalenco, ki znaša približno 10–15 odstotkov in ponovitvami, ki prizadenejo približno polovico bolnikov. Osnovni vzroki za nastajanje ledvičnih kamnov so lahko genetski ali pa so povezani z življenjskim slogom in boleznimi, kot so debelost, presnovni sindrom, arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen. Poleg bolečin in zapletov v sečilih, kot sta hidronefroza in okužbe sečil, je z ledvičnimi kamni povezana tudi povečana incidenca kronične ledvične bolezni, srčno-žilnih zapletov ter zlomov kosti. V timu ambulate družinske medicine je ključno prepoznati bolnike, opraviti osnovno laboratorijsko in slikovno diagnostiko ter opredeliti potrebo po napotitvi k urologu ali nefrologu. Bolniki morajo prejeti navodila o tem, da je treba izločeni kamen shraniti za morebitno analizo sestave in navodila glede osnovnih nefarmakoloških ukrepov. Ob ledvični koliki družinski zdravnik uvede ustrezno analgezijo in terapijo za olajšanje prehoda kamna skozi sečevod ter vodi bolnika do prenehanja bolečin oz. spontane izločitve kamna, če ni indikacij za urgentno napotitev k urologu. Napotitev k nefrologu je smiselna pri bolnikih, pri katerih se kamni ponavljajo, saj lahko s presnovno obravnavo in uvedeno farmakološko terapijo zmanjšamo nastajanje novih kamnov in s tem povezane zaplete.

Ključne besede: ledvični kamni, nefrolitiza, ledvična kolika, ambulanta družinske medicine, presnovna obravnava, zdravljenje.

ABSTRACT

Kidney stones are a very common disease, with a lifetime prevalence of approximately 10–15% and recurrences affecting approximately half of patients. The underlying causes of kidney stones can be genetic or related to lifestyle and diseases such as obesity, metabolic syndrome, arterial hypertension and diabetes. In addition to pain and complications in the urinary tract, such as hydronephrosis and urinary tract infections, kidney stones are also associated with an increased incidence of chronic kidney disease, cardiovascular complications and bone fractures. It is crucial that family physicians identify patients, perform basic laboratory and imaging diagnostics, and determine the need for referral to a urologist or nephrologist. Pati-

ents should be instructed to save the excreted stone for possible composition analysis and regarding basic non-pharmacological measures. In cases of renal colic, the family physician introduces appropriate analgesia and therapy to facilitate the passage of the stone through the ureter and follow up the patient to the point of resolution of pain or spontaneous excretion, unless there are indications for urgent referral to a urologist. Referral to a nephrologist is indicated in patients with recurrent stones, as metabolic evaluation and pharmacological therapy can reduce the formation of new stones and related complications.

Keywords: kidney stones, nephrolithiasis, renal colic, family medicine clinic, metabolic evaluation, treatment.

UVOD

Ledvični kamni (LK) so zelo pogosta težava, ki prizadene približno 10 – 15 odstotkov ljudi vsaj enkrat v življenju in se ponovi pri približno 50 odstotkih bolnikov (1). V zadnjih desetletjih se globalna incidenca in prevalenca LK zaradi različnih vzrokov znatno povečujeta, predvsem zaradi globalnega segrevanja in povečanja prevalenca bolezni, ki so povezane z nastajanjem LK, kot so debelost, presnovni sindrom, sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija.

V osnovi LK nastajajo v pogojih pospešene kristalizacije gradnikov kamnov, kot so kalcijev oksalat, kalcijev fosfat, urat, struvit in cistin. Kristalizacijo pospešujejo povišane koncentracije gradnikov kamnov, visok ali nizek pH seča, odvisno od vrste kamna, pa tudi znižane koncentracije inhibitorjev kristalizacije v seču, med katerimi je najpomembnejši citrat. Pomanjkanje citrata v seču (hipocitraturija) je v našem okolju najpogostejša presnovna motnja, ki vodi v nastajanje LK.

V grobem lahko stanja in bolezni, ki so vzrok za nastajanje LK, delimo v dve veliki skupini: genetski vzroki in vzroki, vezani na življenjski slog. Dandanes ocenjujejo, da so genetski vzroki prisotni pri približno 50 odstotkih bolnikov s kamni (2). V veliki večini gre za poligensko nagnjenost, do sedaj pa je bilo identificiranih tudi več kot 40 genov, ki povzročajo monogenske bolezni, povezane z nastankom LK. Monogenske bolezni naj bi bile prisotne pri do 30 odstotkih otrok in pri do 10 odstotkih odraslih s kamni (3). Za genetske oblike LK so značilni zgodnji začetek bolezni, praviloma pred 30. letom starosti, hujši potek s hitrejšim nastajanjem kamnov in pogostejšo potrebo po kirurških posegih, sočasna nefrokalcinoza in večje tveganje za nastanek kronične ledvične bolezni (KLB) ter končne odpovedi ledvic.

Osrednji točki, na katerih se združujeta neugoden življenjski slog in nastajanje LK, sta inzulinska rezistenca in presnovni sindrom, zaradi katerih pride do histoloških in funkcionalnih sprememb v delovanju ledvice, ki vplivajo na reabsorbcijo elektrolitov in acidobazno ravnovesje. Več kot je prisotnih kriterijev za presnovni sindrom, višje je tveganje za hiperkalcurijo, hiperoksalurijo, hiperurikozurijo in hipocitraturijo (4). Motnje v produkciji amonijaka privedejo do kronično nizkega pH-ja seča, kar je glavni vzrok za nastajanje uratnih kamnov, ki so pogosti pri bolnikih s presnovnim sindromom. Po nekaterih podatkih ima več kot polovica bolnikov s presnovnim sindromom kronično nizek pH seča (5). Nastanek LK pri bolnikih s centralno debelostjo in drugimi elementi presnovnega sindroma moramo torej razumeti kot znanilca razvoja tako imenovanega srčno-žilno-presnovno-ledvičnega sindroma, zato ne preseneča, da so LK dejavnik tveganja za nastanek srčno-žilnih dogodkov (6). Pri obravnavi tovrstnih bolnikov se moramo celostno posvetiti tako ukrepom za zmanjšanje nastajanja LK kot tudi obravnavi presnovnega sindroma in preprečevanju srčno-žilnih dogodkov.

Omeniti je treba, da pri bolnikih z LK pogosto nastane KLB, s povezanimi srčno-žilnimi in drugimi zapleti, ki so del te bolezni. Bolniki z LK imajo tudi bistveno povečano tveganje za nastanek kostne bolezni in zlomov, kar še posebej velja za bolnike z idiopatsko hiperkalciurijo, primarnim hiperparatiroidizmom in distalno renalno tubulno acidozo. Zdravljenje bolnikov s hiperkalciurijo s tiazidnim podobnimi diuretiki lahko zmanjša tako nastajanje novih kamnov kot tudi padec mineralne kostne gostote s časom, medtem ko zdravljenje z bisfosfonati izboljša mineralno kostno gostoto in zmanjša nastajanje novih LK (7, 8). LK torej niso zgolj neugodna anatomska motnja, temveč simptom kompleksne presnovne bolezni z neugodnimi učinki na ledvice in pogostimi sistemskimi zapleti, zato morata tudi diagnostični pristop in zdravljenje upoštevati te dejavnike.

KLINIČNA SLIKA

LK so pogosto naključno ugotovljeni ob izvedbi radioloških preiskav zaradi drugih indikacij. Asimptomatski kamni so opisani pri približno tretjini bolnikov z LK. Asimptomatski LK v 3–5 letih povzročijo bolečine pri približno tretjini do polovici bolnikov, v tem času pa bo približno 15–20 odstotkov bolnikov zaradi LK obiskalo urgenco. Najbolj klasična prezentacija LK je ledvična kolika, ki tipično nastane ob premiku kamna iz pielona v začetek sečevoda in povzroči izjemno hudo kolikčno bolečino, običajno v ledvenem predelu, lahko pa tudi nižje paravertebralno ali spredaj ingvinalno, kadar se kamen zagozdi na mestu vstopa sečevoda v mehur. Pogosto ledvično koliko spremljata tudi navzea in bruhanje, včasih tudi povišana telesna temperatura. Na splošno je ledvična kolika dokaj redka prezentacija. Bistveno pogostejše so blažje do zmerno hude ledvene bolečine, ki so tipično zbadajoče in se večkrat pojavijo po fizični aktivnosti ali ob trenutkih dehidracije, zato je treba tudi ob tovrstni klinični sliki izključiti LK. V teh primerih gre običajno za kamne v pielonu ali kaliksih, ki dražijo sluznico, lahko pa povzročijo tudi lokalno obstrukcijo kaliksa. Raziskave potrjujejo, da kirurško zdravljenje neobstruktivnih LK v pielonu ali kaliksih statistično značilno zmanjša bolečine in izboljša kvaliteto življenja. LK lahko povzročajo tudi makrohematurijo, sprožijo okužbo sečil ob obstrukciji ali povzročajo dizurijo ob izločanju iz mehurja. Nekateri bolniki imajo relativno malo bolečin in drugih težav, izločajo pa zelo pogosto manjše kamne, kar neugodno vpliva na kvaliteto življenja.

DIAGNOSTIKA

Diagnostika LK se deli na slikovno in laboratorijsko.

Diagnozo LK postavimo s slikovno diagnostiko. Najbolj optimalna preiskava v smislu visoke senzitivnosti in specifičnosti, ki obe znašata približno 95 odstotkov, je CT (računalniška tomografija) trebuha brez kontrasta, ki se pogosto lahko izvede po nizkodoznem protokolu. Zaradi težjega dostopa do CT in potrebe po izogibanju nepotrebnemu obsevanju je največkrat izvedena slikovna preiskava za diagnozo in spremljanje kamnov ultrazvok (UZ) trebuha, čeprav sta senзитivnost (okoli 45 %) in specifičnost (okoli 90 %) znatno nižji. Rentgenska pregledna slika sečil ima še slabšo senzitivnost in specifičnost, obe okoli 44–77 odstotkov, in se zato vse manj uporablja (1).

Odločitev o izbiri in načinu izvedbe slikovne diagnostike je odvisna od stanja bolnika. Pri akutnih prezentacijah, kot so ledvična kolika, makrohematurija ali okužba sečil z znaki sistemske aktivacije vnetja, je treba hitro opredeliti, ali so težave posledica LK. Pri ledvični koliki, še posebej pri prvi epizodi, je urgentna izvedba CT ali UZ zelo pomembna, saj so diferencialne diagnoze, ki lahko povzročijo podobno bolečino, kot sta na primer ruptura anevrizme abdominalne aorte ali zunajmaternična nosečnost, življenje ogrožajoča stanja. Okužba sečil

z znaki sistemske aktivacije vnetja je pri bolnikih z LK praviloma povezana z obstrukcijo v odtoku seča, ki jo je treba urgentno razrešiti, iz česar izhaja potreba po urgentni slikovni diagnostiki. V primerih, ko je treba slikovno diagnostiko opraviti urgentno, bolnike praviloma napotimo v urgentni center oz. v nujno urološko ambulantno. Makrohematurija za bolnike ni tako ogrožajoča, vseeno pa je treba opraviti diagnostiko čim prej. V primerih, ko gre za manj izrazite in neakutne prezentacije, bolnike pod redno ali hitro napotimo na UZ trebuha.

Pri laboratorijski diagnostiki LK ločimo med osnovnim naborom preiskav in razširjeno diagnostiko vzrokov nastajanja LK, ki jo imenujemo tudi presnovna obravnava.

Osnovni nabor preiskav moramo opraviti v ambulantni družinske medicine pri vseh bolnikih ob prvi prezentaciji LK ter ob kontrolah in je namenjen identifikaciji najbolj problematičnih vzrokov za nastanek LK in zapletov. Osnovni nabor vsebuje (1):

- preiskavo krvi: kreatinin, ocenjena glomerulna filtracija (oGF), kalcij, natrij, klor, kalij, hemogram, C-reaktivni protein (CRP), testi hemostaze (slednje pri makrohematuriji ali ob predvidenem urološkem posegu);
- preiskavo seča: testni listič in pregled sedimenta, urinokultura (slednje pri znakih okužbe sečil ali ob predvidenem urološkem posegu);
- analizo sestave ledvičnega kamna (ob prvi epizodi, smiselno pa je tudi ob ponovitvi kamna po daljšem času ali ob ponovitvi kljub uvedeni farmakološki terapiji).

Osnovni namen teh preiskav je prepoznati morebitno hiperkalcemijo, ki je praviloma pri bolnikih z LK posledica primarnega hiperparatiroidizma, oslabiljeno ledvično delovanje in znake, skladne z okužbo sečil, ki ob napadu LK in sovpadajoči obstrukciji lahko poteka z zelo hitrim in težkim potekom. Opozoriti je treba na možnost normokalcemičnega primarnega hiperparatiroidizma, ki prav tako lahko povzroča LK. V teh primerih je običajno serumski kalcij na zgornji meji normale, okoli 2,5–2,6 mmol/l.

Pri preiskavah seča smo pozorni na vrednost pH seča, ki je del izvidov pri testnem lističu in nas lahko usmeri v prisotnost nekaterih vrst kamnov – nizka vrednost pH pri uratnih kamnih, visoka vrednost pH pri infekcijskih (struvitnih) kamnih in kamnih iz kalcijevega fosfata. Bolniki z distalno renalno tubulno acidozo imajo pogosto povišan klor ob normalni koncentraciji serumskega natrija, hipokaliemijo in kronično višji pH seča, ki nikoli ni nižji od 5,5 in je največkrat 6 ali več. Testni listič je lahko uporaben tudi kot hitra ocena verjetnosti, da so ledvene bolečine posledica ledvičnega kamna, saj v teh primerih praviloma dokažemo eritrociturijo, ni pa ta preiskava povsem zanesljiva, saj je lahko eritrociturija pri popolni obstrukciji sečevoda tudi odsotna ali pa je prisotna pri drugih vzrokih za podobne bolečine, na primer pri zunajmaternični nosečnosti. Ob pregledu sedimenta seča praviloma najdemo eritrociturijo, pogosto tudi levkociturijo. Vidni so lahko tudi kristali, ki so v nekaterih primerih patognomonični, kar velja za struvitne in cistinske kristale, medtem ko so uratni kristali in kristali kalcijevega oksalata lahko prisotni tudi pri osebah brez LK.

Pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo LK moramo opraviti tudi analizo kamna, če je na voljo. Preiskava je zelo pomembna, saj je nadaljnja obravnava odvisna od sestave kamna, zato je nujno, da bolnike z ledvično koliko opozorimo, naj v času kolike poizkušajo ujeti LK bodisi z uriniranjem skozi gazo bodisi z uriniranjem v posodo za zbiranje seča. Analizo sestave kamna opravljajo na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani tudi za zunanje izvajalce. Če analizo sestave kamna ni mogoče organizirati, moramo bolniku svetovati, da si kamen shrani, če bo morda analiza v bodoče opravljena pri urologu ali nefrologu.

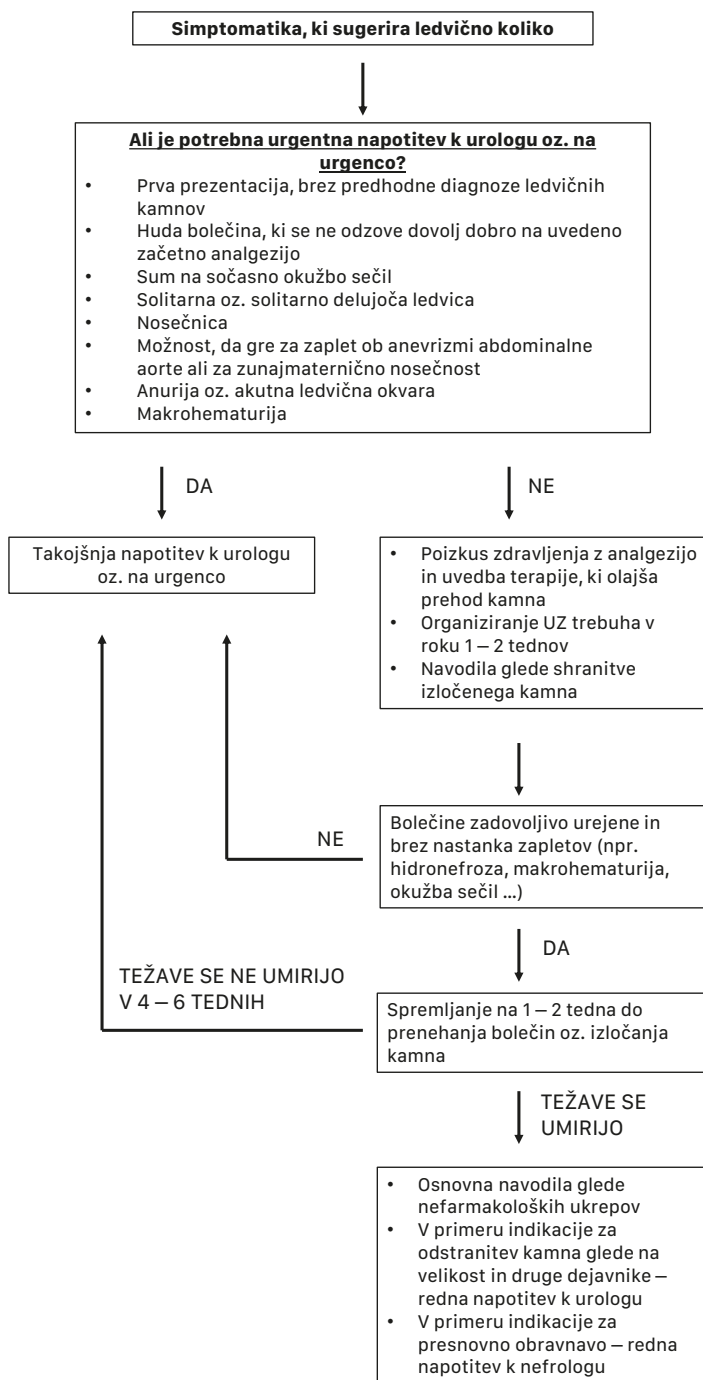
ODLOČITEV O NAPOTITVI K UROLOGU

Pri bolnikih z asimptomatskim LK je napotitev odvisna od velikosti kamna in značilnosti bolnika. Pri kamnih, ki so manjši od 10 mm, lahko kamne spremljamo s slikovno diagnostiko, ki jo izvajamo približno enkrat letno. V primeru rasti kamna, še posebej če poraste na več kot 15 mm, je smiselna napotitev k urologu. Pri asimptomatskih kamnih, ki so manjši od 15 mm, je kljub vsemu lahko v nekaterih primerih indicirana odstranitev kamna in s tem napotitev k urologu, predvsem če gre za osebo s poklicem, pri katerem bi ledvična kolika v delovnem času lahko pomenila veliko težavo (npr. profesionalni piloti, vojaki, policisti), pri ljudeh, ki veliko potujejo, in pri ženskah v rodni dobi, ki v kratkem načrtujejo nosečnost, saj se med nosečnostjo pogosto pojavijo komplikacije zaradi LK. Pri bolnikih s simptomi, kot so blage do zmerne ledvene bolečine, spontano odvajanje kamnov ali pogoste okužbe spodnjih sečil, je načeloma smiselna napotitev k urologu tudi pri manjših LK, saj lahko tudi majhni kamni povzročajo precej tovrstnih težav (9).

Na sliki 1 je predstavljen algoritem ukrepanja pri bolnikih z ledvično koliko.

ODLOČITEV O NAPOTITVI K NEFROLOGU

Glavna indikacija za napotitev bolnikov z LK k nefrologu je izvedba presnovne obravnave, kakor imenujemo nabor diagnostičnih preiskav, s katerimi želimo identificirati presnovno motnjo oz. bolezen, ki je glavni vzrok za nastajanje LK. Diagnostika temelji na določitvi gradnikov in inhibitorjev nastajanja LK v vzorcu 24-urnega seča. V zadnjem času napotujemo vse več bolnikov tudi na pregled h kliničnemu genetiku, saj imajo določene monogeneske bolezni, povezane z LK, že svoja specifična zdravljenja. Indikacije za napotitev k nefrologu na presnovno obravnavo, kot so opredeljene v smernicah Evropskega urološkega združenja (European Association of Urology), so našteje v tabeli 1 (1). Tabela je precej kompleksna in zajema veliko stanj, pri katerih bi bila presnovna obravnava smiselna. Na kratko lahko povzamemo, da je presnovna obravnava smiselna pri vseh bolnikih, pri katerih se kamni ponavljajo ali ki imajo že ob prvi prezentaciji več kamnov oz. velike kamne, imajo več uroloških posegov zaradi LK, zbolijo že v otroški dobi oz. v zgodnji odrasli dobi ali imajo močno družinsko anamnezo, ter pri bolnikih, ki imajo nefrokalcinozo, in bolnikih, ki imajo tipične pridružene bolezni ali stanja, kot so na primer nekatere bolezni prebavil. Napotitev bolnikov z LK k nefrologu ima praviloma stopnjo nujnosti redno.



Slika 1. Algoritem ukrepanja v ambulanti družinske medicine pri bolnikih s simptomi, ki sugerirajo ledvično koliko (povzeto po (1) in (10))

Legenda: UZ – ultrazvok.

Tabela 1. Indikacije za napotitev bolnikov z ledvičnimi kamni k nefrologu na presnovno obravnavo (povzeto po (1))

Bolniki, ki imajo sočasno ali tekom življenja več kot en ledvični kamen, in bolniki, ki imajo ob prvi epizodi zelo velik kamen (več kot 15 mm ali koralni kamen)
Bolniki z dejavniki tveganja za pogoste ponovitve ledvičnih kamnov ali z zapleti (ki jih lahko uvrstimo v sledeče skupine):
- vsi bolniki s kamni, ki niso predominantno sestavljeni iz kalcijevega oksalata (npr. kamni iz kalcijevega fosfata, urata, infekcijski/struvitni kamni, cistinski kamni); - bolniki z zgodnjim začetkom težav (npr. v otroštvu oz. pred 30. letom starosti); - bolniki z močno družinsko anamnezo (kamni pri starših, starih starših ali sorojencih); - problematični poklici, pri katerih so kamni pogosti (železarji, poklicni vozniki, poštarji, poklicna izpostavljenost težkim kovinam), ali bi ob napadu med delom lahko prišlo do hudih posledic (piloti, vojaki, policisti); - bolniki s sočasno kronično ledvično boleznijo; - bolezni in stanja, ki so povezana s hiperkalcemijo ali hiperkalciurijo: - primarni hiperparatiroidizem, - sarkoidoza, - druge bolezni in stanja, ki privedejo do zvišane koncentracije aktivne oblike vitamina D, - nefrokalcinoza; - bolezni in stanja, ki so povezana s sekundarno (enterično) hiperoksalurijo: - Crohnova bolezen, - bariatrična kirurgija in druge obsežne odstranitve črevesa oziroma prisotnost črevesnih obvodov, - druge bolezni, ki privedejo do malabsorpcije maščob, - cistična fibroza; - bolezni z znano mutacijo, ki so povezane z ledvičnimi kamni: - cistinurija, - primarna hiperoksalurija, - avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, - distalna renalna tubulna acidoza (prirojena in tudi pridobljena), - izjemno redke bolezni: 2,8-dihidroksiadeninurija, ksantinurija, Lesch-Nyhanov sindrom; - anatomske in funkcionalne motnje sečil: - medularna gobasta ledvica, - strikture sečevoda in druge obstruktivne uropatije, - vezikoureterni refluks, - divertikli v sečilih in ureterokela, - podkvasta ledvica, - nevrogeni mehur, - solitarna ali solitarno delujoča ledvica; - ledvični kamni zaradi zdravil (npr. indinavir, acetazolamid, topiramat).

OSNOVNI NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Vsem bolnikom z LK svetujemo nefarmakološke ukrepe, ki zmanjšujejo nastajanje LK (1). Ti ukrepi so:

- primeren vnos tekočin (najpomembnejše priporočilo): 2,5–3,0 litra dnevno oziroma tolikšen vnos, da bo volumen seča več kot 2,0 litra dnevno, ter izogibanje pitju sladkih pijač;
- primerna uravnotežena prehrana z zadostnim vnosom sadja in zelenjave, normalnim priporočenim vnosom kalcija (1000–1200 mg na dan – velja za odrasle), omejen vnos soli s prehrano (približno do 5 gramov dnevno) in primeren prehranski vnos beljakovin, ki naj ne bo prevelik (približno 0,8–1,0 g na kilogram telesne mase na dan – velja za odrasle bolnike z normalnim ledvičnim delovanjem);
- vzdrževanje normalnega indeksa telesne mase;
- redna telesna dejavnost, kot jo priporočajo splošne smernice.

Pri bolnikih s prvo epizodo LK, ki nimajo indikacije za napotitev k nefrologu, so splošna nefarmakološka navodila načeloma dovolj in dodatni ukrepi niso potrebni. Izjema so bolniki, ki že po prvi epizodi kamna želijo in so pripravljeni jemati tudi farmakološko terapijo za preprečevanje ledvičnih kamnov, ki jo v teh primerih uvede družinski zdravnik. Bolnikom, ki bi radi pridobili bolj natančne informacije, svetujemo, da si pogledajo edukativno gradivo (knjižice) na spletni strani Slovenskega nefrološkega društva, ki je namenjena edukaciji bolnikov (www.zadobroledvic.si). Tam lahko najdejo knjižico s splošnimi informacijami o LK, splošna dietna navodila za bolnike z LK, priporočila za uživanje tekočine, dieto z normalnim vnosom kalcija, dieto z omejenim vnosom oksalata, dieto z omejenim vnosom purinov in dieto z omejenim vnosom soli.

NAJPOGOSTEJE UPORABLJANA ZDRAVILA

Zdravila, ki jih najpogosteje uporabljamo pri bolnikih z LK, lahko delimo na zdravila, ki jih uporabljamo ob ledvičnih kolikah, in zdravila, ki so namenjena korekciji presnovnih motenj in preprečevanju nastajanja in rasti kamnov.

Farmakološko zdravljenje ledvične kolike

Ledvično koliko primarno zdravimo z analgetiki in zdravili, ki olajšujejo prehod kamna skozi sečevod. Kot analgetike se najbolj priporoča uporaba nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), saj ti dokazano bolje obvladujejo bolečine kot drugi analgetiki in tudi povečajo verjetnost za spontano izločanje kamna. Predvideva se, da je vzrok temu dejstvo, da NSAR delujejo tudi protivnetno in ne samo analgetično, s čimer zmanjšajo lokalno vnetno reakcijo v sečevodu. Najpogosteje se uporabljata diklofenak in ibuprofen. V primeru slabosti in bruhanja je priporočljiva intramuskularna aplikacija ali pa uporaba svečke. Dobra alternativa NSAR je tudi metamizol. Pomembno je, da bolniki po začetku kolike redno jemljejo NSAR oz. metamizol peroralno, praviloma do prenehanja bolečine oz. izločitve kamna (1).

Zdravila, ki olajšujejo prehod kamna skozi sečevod, so blokatorji alfa receptorjev, ki relaksirajo gladke mišice v sečevodu. Najpogosteje se uporabljata tamsulozin 0,4 mg dnevno ali doksazosin 4 mg dnevno (11). Ta pristop je najbolj učinkovit za kamne srednje velikosti (5–10 mm), saj bistveno poveča možnost spontanega izločanja kamna. Terapijo bolniki jemljejo do prenehanja bolečine oz. izločitve kamna.

Farmakološko zdravljenje presnovnih motenj

Pri korekciji presnovnih motenj, ki privedejo do nastajanja LK, najpogosteje uporabljamo tiaزيدom podobne diuretike, ki zmanjšajo koncentracijo kalcija v seču in kalijev citrat, ki poveča koncentracijo citrata v seču. V prvem primeru v Sloveniji največkrat uporabljamo indapamid 1,5 mg dnevno, v drugem pa bodisi Kalinor™ 2 x 1 tbl dnevno, bodisi Uralyt-U™ 1 merica po zajtrku, 1 merica po kosilu in 2 merici po večerji. Ob uvedbi omenjenih zdravil je treba kontrolirati serumski kalij približno 1–2 tedna po začetku terapije. Ob jemanju Uralyta-U kontroliranje pH seča s priloženimi testnimi lističi večinoma ni potrebno. Ker so v mnogih primerih vzroki za nastanek LK genetsko pogojeni, je zdravljenje z omenjenimi zdravili praviloma dolgotrajno, saj genetske motnje v večini primerov še ne moremo odpraviti oz. korigirati.

Načeloma ta zdravila uvede nefrolog po presnovni obravnavi, med katero identificiramo naravo presnovne motnje. Kadar bolnik želi uvesti farmakološko terapijo že po prvi epizodi LK in ni indikacije za napotitev k nefrologu, lahko družinski zdravnik uvede zdravljenje. V tem primeru priporočamo kombinacijo indapamida 1,5 mg na dan in bodisi Kalinor 1 tbl na dan bodisi Uralyt-U 2 merici na dan.

V zadnjem času je bilo objavljenih več raziskav, ki potrjujejo, da zdravljenje z zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT-2) pomembno zmanjša incidenco LK (12). Razlog je verjetno v porastu citrata v seču, do katerega pride ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 (13). Trenutno zaviralci SGLT-2 še nimajo uradne indikacije za zdravljenje bolnikov z LK, vsekakor pa je to smiselno pri bolnikih z LK, ki imajo druge indikacije, kot sta KLB in srčno popuščanje. Skrb pred povečanjem incidence bakterijskih okužb sečil ni na mestu, saj v do sedaj opravljenih randomiziranih raziskavah niso potrdili zvečanja incidence.

SPREMLJANJE

Bolnike z LK praviloma spremljamo enkrat letno. Ob kontroli preverimo, ali ima bolnik kakšne simptome in težave zaradi LK, opravimo osnovne laboratorijske preiskave in UZ trebuha, da ocenimo število in velikost kamnov ter morebitne spremembe od prejšnjega UZ. V primeru pojava težav ali rasti kamnov je običajno smiselna napotitev k urologu, kot je opisano v razdelku zgoraj. V primeru ponovitve kamnov in ob drugih indikacijah, navedenih v tabeli 1, pa je tudi smiselna napotitev k nefrologu. Če po 3–5 letih spremljanja ni nobenih težav in se število in velikost kamnov ne povečuje, lahko s spremljanjem prenehamo do morebitnega pojava novih težav.

ZAKLJUČEK

Ledvični kamni so pogosta bolezen, ki lahko bolnikom povzroča precej težav, tako zaradi bolečin kot tudi zaradi ledvičnih in srčno-žilnih zapletov ter povečane incidence zlomov kosti. V timu ambulate družinske medicine je ključno prepoznati bolnike, opraviti osnovno laboratorijsko in slikovno diagnostiko ter opredeliti potrebo po napotitvi k urologu ali nefrologu. Zelo pomembno je, da bolniki prejmejo navodila o tem, da je treba izločeni kamen shraniti za morebitno analizo sestave. Vsem bolnikom z ledvičnimi kamni je treba dati navodila glede osnovnih nefarmakoloških ukrepov. Ob ledvični koliki lahko že družinski zdravnik uvede ustrezno analgezijo in terapijo za olajšanje prehoda kamna skozi sečevod ter vodi bolnika do prenehanja bolečin oz. spontane izločitve, če ni indikacij za urgentno napotitev k urologu. Bolnike z ledvičnimi kamni je treba sprva spremljati približno enkrat letno s kliničnim pregledom, osnovnimi laboratorijskimi preiskavami in UZ trebuha. V primeru stabilnega stanja lahko spremljanje po nekaj letih prenehamo.

LITERATURA

1. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urolithiasis, March 2025. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands, 2025. Dosegljivo 09.10.2025 na URL: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
2. Geraghty R, Lovegrove C, Howles S, Sayer JA. Role of Genetic Testing in Kidney Stone Disease: A Narrative Review. *Curr Urol Rep* 2024;25:311–23.
3. Singh P, Harris PC, Sas DJ, Lieske JC. The genetics of kidney stone disease and nephrocalcinosis. *Nat Rev Nephrol* 2022;18:224–40.
4. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsamura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013;61:923–9.
5. Cho YH, Lee SY, Jeong DW, Choi EJ, Nam KJ, Kim YJ, et al. The association between a low urine pH and the components of metabolic syndrome in the Korean population: Findings based on the 2010 Korea National health and nutrition examination survey. *J Res Med Sci* 2014;19:599–604.
6. Muschialli L, Mannath A, Moochhala SH, Shroff R, Ferraro PM. Epidemiological and biological associations between cardiovascular disease and kidney stone formation: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2024;34:559–68.
7. Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007;18:479–86.
8. Prochaska M, Taylor E, Vaidya A, Curhan G. Low Bone Density and Bisphosphonate Use and the Risk of Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1284–90.
9. Akram M, Jahrreiss V, Skolarikos A, Geraghty R, Tzelves L, Emilliani E, et al. Urological Guidelines for Kidney Stones: Overview and Comprehensive Update. *J Clin Med* 2024;13:1114.
10. Ferreira Fontenelle L, Dias Sarti T. Kidney Stones: Treatment and Prevention. *Am Fam Physician* 2019;99:490–6.
11. Taheri M, Borumandnia N, Abdi H, Kashi AH, Nourani S, Sheikholeslami S, et al. Which combination of medical expulsive therapy is more effective for treatment of distal ureteral stone in adults? A systematic review and network meta-analysis. *BMC Urol* 2025;25:18.
12. Kanbay M, Brinza C, Copur S, Sekreter O, Burlacu A, Tuttle KR, et al. SGLT2 inhibitors and nephrolithiasis risk: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2025;40:671–8.
13. Anderegg MA, Schietzel S, Bargagli M, Bally L, Faller N, Moor MB, et al. Empagliflozin in nondiabetic individuals with calcium and uric acid kidney stones: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 2025;31:286–93.



GASTROENTEROLOGIJA



AKUTNI PANKREATITIS

ACUTE PANCREATITIS

DAVID DROBNE

IZVLEČEK

Akutni pankreatitis je pogosta bolezen z incidenco okoli 30 primerov na 100.000 prebivalcev letno. V Sloveniji to pomeni približno 500 hospitalizacij letno. Diagnozo postavimo, ko sta izpolnjena vsaj dva od treh kriterijev: značilna bolečina v zgornjem delu trebuha, povišane vrednosti pankreatičnih encimov (zlasti lipaze) in morfološke spremembe na slikovnih preiskavah. Pri zdravljenju s tekočinami se je izkazalo, da agresivno nadomeščanje ne zmanjša teže poteka bolezni, poveča pa tveganje za zaplete zaradi prevelike obremenitve s tekočinami, zato se priporoča zmerna hidracija. Antibiotiki niso indicirani v zgodnji fazi bolezni (razen pri pridruženem holangitisu), saj so povišani vnetni parametri posledica aseptične nekroze. Biliarni pankreatitis, ki ga povzročijo žolčni kamni, predstavlja polovico primerov. Pri večini se kamni izločijo spontano iz žolčevoda, pri manjšini pa je potrebna endoskopska odstranitev z endoskopsko retrogradno holangiopankreatikografijo (ERCP). Za preprečevanje ponovnih biliarnih pankreatitisov je nujna holecistektomija – pri blagih oblikah pankreatitisa že med hospitalizacijo, pri težjih pa po sanaciji vnetja v trebuhu, načeloma po 2–3 mesecih. Pri 10–30 odstotkih bolnikov se pankreatitis zaplete z nekrozami, ki so lahko sterilne ali okužene. Okužene nekrotične kolekcije imajo visoko smrtnost. Zdravimo jih z antibiotiki in nekrektomijo, ki je lahko endoskopska skozi želodec, perkutana ali kirurška.

Ključne besede: akutni pankreatitis, biliarni pankreatitis, nekroza, zdravljenje s tekočinami.

ABSTRACT

Acute pancreatitis is a common disease with an incidence of around 30 cases per 100,000 inhabitants annually, corresponding to about 500 hospitalizations in Slovenia. Diagnosis requires at least two of three criteria: characteristic upper abdominal pain, elevated pancreatic enzymes (especially lipase), and morphological changes on imaging. In fluid management, aggressive resuscitation does not reduce disease severity but increases the risk of fluid overload; therefore, moderate hydration is recommended. Antibiotics are not indicated in the early phase (except in concomitant cholangitis), as elevated inflammatory markers usually reflect aseptic necrosis. Biliary pancreatitis, caused by gallstones, accounts for half of cases. Most stones pass spontaneously from the bile duct, while some require endoscopic removal by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). To prevent recurrence, cholecystectomy is indicated—during the same hospitalization in mild cases, and after inflammation subsides (typically in 2–3 months) in more severe cases. In 10–30% of

patients, pancreatitis is complicated by necrosis, which may be sterile or infected. Infected necrotic collections carry high mortality and are treated with antibiotics and necrotomy, performed endoscopically through the stomach, percutaneously, or surgically.

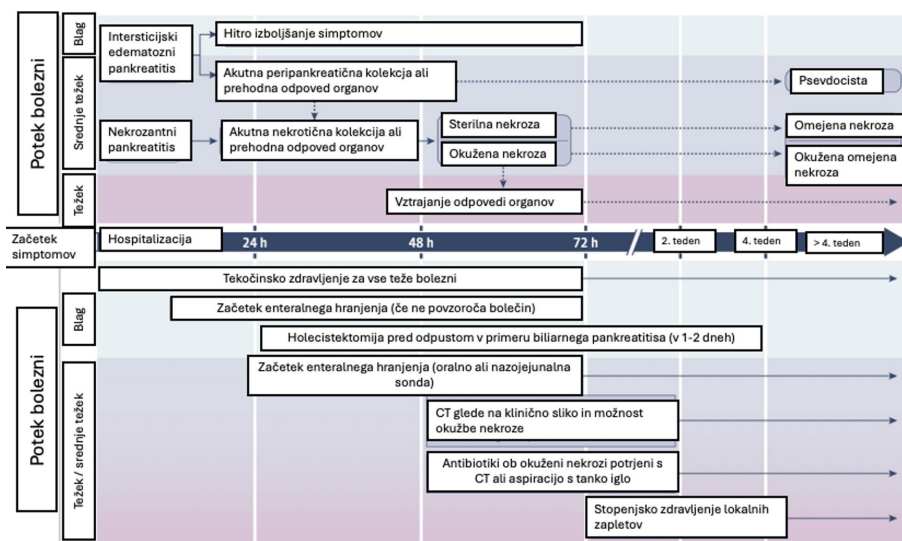
Keywords: acute pancreatitis, biliary pancreatitis, necrosis, fluid resuscitation.

UVOD

Akutni pankreatitis je pogosta bolezen. V svoji klinični praksi jo sreča tako rekoč vsak zdravnik: družinski zdravnik med redno klinično prakso ali dežurstvom na urgenci, internisti med dežurstvom na urgenci in v svojih specialističnih ambulantah kot zaplet novouvedenih zdravil, travmatolog pri obravnavi bolnika z udarcem v trebuh, anesteziolog vidi akutni pankreatitis kot zaplet anestezije (1), oftalmolog opazuje retinopatijo kot zaplet akutnega pankreatitisa (2,3) in še bi lahko naštevali.

Incidenca akutnega pankreatitisa v Sloveniji ni znana. Nedavna metaanaliza je ocenila incidenco akutnega pankreatitisa v Evropi zelo široko, med 4,6 do 100 na 100.000 prebivalcev letno. V sosednjih Hrvaški (4) in Italiji je bila incidenca okoli 30 na 100.000 prebivalcev letno (5), tako da sklepamo, da je incidenca približno takšna tudi v Sloveniji. Groba ocena je torej, da v Sloveniji vsako leto približno 500 bolnikov zbolijo za akutnim pankreatitisom in zato potrebuje sprejem v bolnišnico.

Kompleksnost zdravljenja akutnega pankreatitisa presega domet tega prispevka, zato se bomo lotili samo nekaj najbolj aktualnih dilem. Na temo obravnave obstajajo številni pregledni članki, ki jih bralec lahko uporabi za klinično prakso (6–8).



Slika 1. Značilna časovnica akutnega pankreatitisa (7). Slika prikazuje značilen potek bolezni in časovno umeštevitev možnih zapletov bolezni ter terapevtski pristop.

PASTI PRI POSTAVITVI DIAGNOZE V URGENTNI SLUŽBI

Za postavitev diagnoze akutni pankreatitis potrebujemo izpolnjena dva od treh kriterijev: značilna bolečina v trebuhu, povišanje pankreatičnih encimov lipaze in amilaze ter značilne morfološke spremembe na slikovnih preiskavah (ultrazvok (UZ) trebuha, računalniška tomografija (CT) trebuha ali magnetna resonanca (MR) trebuha) (2, 9–13).

Bolečina v trebuhu

Prva bolečina v trebuhu je značilno locirana v zgornjem delu trebuha, nekoliko nad popkom. Nastane relativno hitro, v največ nekaj urah, ne pa nenadno. Običajno je topa. To jo pomaga ločiti od bolečine v valovih, značilne za ledvične kamne, in nezapletene biliarne kolike (ki je posledica premikov žolčnih kamnov in mulja po žolčniku, cističnem vodju, žolčevodu). Značilno je tudi, da nezapletena biliarna kolika traja manj kot 6 ur, bolečina ob akutnem pankreatitisu pa več dni. Ob kliničnem pregledu je izzivna ob palpaciji, že ob površinski; globoka palpacija (ki je sicer pogosto nekoliko boleča tudi za zdrave ljudi) ni potrebna. Bolečina v trebuhu je lahko relativno blaga (pogostejše pri starejših ljudeh) ali pa zelo huda, in lahko tak trebuh daje vtis kirurškega trebuha z refleksnim zategovanjem trebušnih mišic (akutni abdomen). Kadar bolniki poiščejo zdravniško pomoč odloženo, na primer z zamudo nekaj dni, se bolečina spremeni. Razširi se na ves trebuh, ki običajno postane večji (zaradi meteorističnih, paretičnih vijug tankega črevesa). Bolečina zdaj lahko sega tudi nizko v spodnje dele trebuha, po navadi bolj po njegovih lateralnih delih (to odraža širjenje vnetnih sprememb v parakoličnih prostorih). Neredko je ob akutnem pankreatitisu prisoten tudi pozitiven Murphyjev znak (bolečina na pritisk s prsti ali ultrazvočno sondo pod desnim rebrenim lokom), značilen za vnetje žolčnika. Največkrat gre v teh primerih za stazo žolča ob zagozditvi žolčnega kamna v žolčevodu pri bolnikih z biliarnim pankreatitisom.

Povišanje pankreatičnih encimov

Za akutni pankreatitis je značilno povišanje encimov amilaza in lipaza. Kot eden od kriterijev za postavitev diagnoze šteje vsaj trikratno povišanje. Večina strokovnjakov se raje zanaša na lipazo, saj je ta bolj specifična. V klinični praksi so povišanja amilaze/lipaze mnogo večja, običajno so vrednosti več kot 10-krat nad zgornjo mejo normale, tako da ta kriterij običajno ni težaven za interpretacijo. Pomembno je vedeti, da višina amilaze/lipaze ob postavitvi diagnoze ne korelira s težo kliničnega poteka in zapleti bolezni. Tudi kontrole amilaze in lipaze med zdravljenjem v bolnišnici niso potrebne, saj dinamika teh encimov nima kakšnega posebnega kliničnega pomena. Bolniki s hiperlipemičnim pankreatitisom imajo lahko lažno normalno ali skoraj normalno vrednost pankreatičnim encimov. To je posledica analitične interference z visokimi koncentracijami lipidov v krvi, ki so značilni za to bolezen (14), kar je klinično zelo relevantno že med obravnavo na urgenci, saj je potek hiperlipemičnega pankreatitisa običajno težek in poteka s sistemskimi in lokalnimi zapleti, po drugi strani pa je možno proaktivno nižanje ravni trigliceridov v krvi z inzulinom (in plazmaferezo, kar se sicer zadnje čase opušča zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti) (15). Po drugi strani pa moramo tudi vedeti, da povišanje pankreatičnih encimov ni značilno samo za akutni pankreatitis, pač pa tudi za številna druga bolezenska stanja (16):

- ledvično popuščanje zaradi znižanega klirensa,
- makrolipazemija (polimeri lipaze, lahko so lahko prisotni pri zdravih ljudeh, lahko pa so znak kakšne sistemske bolezni, na primer sistemskega eritematoznega lupusa),
- druge bolezni pankreasa (tumorji, poškodba pankreasa kot posledica penetranega ulkusa želodca ali dvanajstnika, porast encimov po endoskopskih posegih na

- pankreasu, npr. po endoskopski retrogradni holangiopankreatikografiji),
- bolezni žolčevodov (holangitis, holecistitis),
- bolezni drugih trebušnih organov (kronična vnetna črevesna bolezen, ileus, celiakija, ulkusi želodca in dvanajstnika),
- intraabdominalne krvavitve (ruptura anevrizme abdominalne aorte),
- kritično bolni bolniki s hemodinamsko nestabilnostjo,
- sladkorna bolezen in njeni akutni zapleti,
- kronični alkoholizem.

Morfološke spremembe

Eden od treh kriterijev za postavitev diagnoze akutnega pankreatitisa je morfološki kriterij.

V veliki večini primerov lahko diagnozo akutni pankreatitis postavimo na podlagi prvih dveh kriterijev, to je klinične slike v kombinaciji s povišanjem pankreatičnih encimov. Pomembna izjema je hiperlipemični pankreatitis, pri katerem je serumska lipaza lažno nizka zaradi interference lipidov v krvi z metodo za določanje lipaze. V teh primerih ima pomembno dodano vrednost za postavitev diagnoze UZ ali CT trebuha, ki opiše morfološke spremembe pankreasa in okolnega maščevja, ki v teh primerih potrdijo diagnozo.

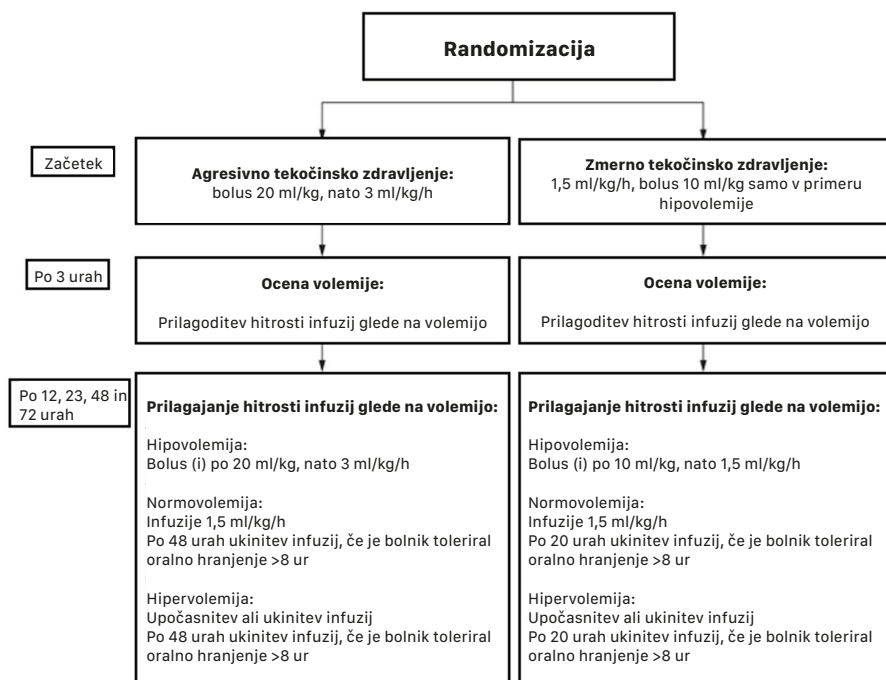
Rentgenska slika trebuha običajno nima pomembne dodane vrednosti za postavitev diagnoze, preiskava je smiselna le, kadar je klinična slika bolj sumljiva za ileus kot za pankreatitis. Pri tem je treba upoštevati, da so vijuge tankega črevesa v okolici vnetnega procesa adinamične in zato lahko nekoliko razširjene (*angl.* sentinel loop) in jih ne smemo napačno interpretirati kot ileus (17).

UZ trebuha običajno ne more pomagati pri postavitvi diagnoze, saj adinamične vijuge tankega črevesa prekrivajo ložo pankreasa in ta zato ni viden. Če je v sklopu urgentne obravnave potreben prikaz pankreasa in okolice za potrditev diagnoze, je zato metoda izbora CT trebuha. Kljub temu pa pri vseh bolnikih opravimo UZ trebuha, saj ta pomaga opredeliti etiologijo pankreatitisa (npr. žolčni kamni, razširjeni žolčevodi) in izključi druge možne vzroke za težave bolnika (npr. tumor pankreasa). CT opravljamo le izjemoma, da izključimo druge hude bolezni s podobno klinično sliko (npr. ishemija črevesa, ruptura anevrizme abdominalne aorte). Pri tem je treba upoštevati, da v prvih urah, ko je bolnik v obravnavi na urgenci, morfološke spremembe običajno še niso vidne oziroma so slabo vidne. Tipične spremembe pankreasa se pojavijo po 3–5 dneh, zato je CT trebuha za oceno teže pankreatitisa najbolj smiselno po nekaj dneh hospitalizacije, ne pa že med urgentno obravnavo. Po opravljenem UZ trebuha na urgenci ima CT le redko dodano vrednost, ocenili so, da je dodatni CT spremenil potek obravnave pri največ 15 odstotkih bolnikov (18). CT trebuha med urgentno obravnavo ima nekoliko večji pomen pri ponovnih napotitvah na urgenco po prebolelem pankreatitisu (za izključevanje poznih zapletov, kot so na primer okužene kolekcije ali žilni zapleti) in pri bolnikih, ki poiščejo pomoč na urgenci zaradi pankreatitisa po interventnih posegih (npr. za izključevanje perforacije po ERCP).

PASTI PRI ZDRAVLJENJU S TEKOČINAMI

Vrsto let smo učili, da je za zdravljenje akutnega pankreatitisa pomembno zelo intenzivno tekočinsko zdravljenje z infuzijami. Verjeli smo, da se razvije manjša nekroza, če z obilnim hidriranjem preprečimo lokalno hipoperfuzijo pankreasa ob možni hipovolemiji. To je temeljilo predvsem na živalskih modelih (19). Vendar pa so kasnejše raziskave pokazale, da intenzivno nadomeščanje tekočin verjetno ne zmanjša nekroze pankreasa (20,21). Po drugi strani

je z leti postalo jasno, da so zapleti zdravljenja z velikimi volumni kar pogosti, saj so bili bolniki večkrat izrazito hipervolemični, to se je odražalo z respiracijsko insuficienco, poslabšanjem srčnega popuščanja, pljučnim edemom, perifernimi edemi. Da bi razjasnili to dilemo, je bila opravljena mednarodna raziskava, v kateri so primerjali agresivno nadomeščanje tekočin z zmernim nadomeščanjem tekočin prvih 72 ur (slika 2) (22). Primarni cilj raziskave je bil ugotoviti, ali način nadomeščanja tekočin vpliva na potek akutnega pankreatitisa, torej ali je delež bolnikov s težjim potekom bolezni med obema režimoma zdravljenja različen. Glavni sekundarni cilj raziskave je bil ugotoviti zaplete obeh režimov, predvsem preveliko obremenitev s tekočinami. Bolniki so prejeli Ringerjev laktat. Agresivno nadomeščanje tekočin je bilo opredeljeno kot zdravljenje z začetnim bolusom 20 ml/kg telesne mase in nato 3 ml/kg telesne mase. Zmerno nadomeščanje tekočin je bilo opredeljeno polovični odmerek, torej začetni bolus 10 ml/kg telesne mase in nato 1,5 ml/kg telesne mase. Raziskava je pokazala, da ni bilo razlike v deležu bolnikov s težjim potekom bolezni med obema režimoma (agresivni 22,1 %, zmerni 17,3 %). Po drugi strani pa je agresivno nadomeščanje tekočin pogostejše vodilo v prekomerno obremenitev s tekočinami kot zmerno nadomeščanje tekočin (20,5 % vs. 6,3 %) (22). Ta raziskava pomembno spreminja našo klinično prakso, po prvih 24 urah tekočinskega zdravljenja se zdaj nagibamo k manj intenzivnim nadomeščanjem tekočin.



Slika 2. Načrt randomizirane raziskave zdravljenja s tekočinami (22). Ta raziskava je pokazala, da agresivno nadomeščanje tekočin v prvih 72 urah bolezni ne omili poteka bolezni, vodi pa v več zapletov zaradi prevelike obremenitve s tekočinami.

DILEME PRI UPORABI ANTIBIOTIKOV

Antibiotiki so najpogostejše napačno uporabljeno zdravilo pri zdravljenju akutnega pankreatitisa. Klinika pogosto prestraši bolnik z zelo visokim C-reaktivnim proteinom, katerega vrednosti zlahka presežejo 300 ali 400 mg/dl. Take vrednosti so lahko prisotne že med obravnavo na urgenci, še bolj pogosto pa se pojavijo drugi ali tretji dan bolezni. Pogosto so bolniki tudi febrilni, s temperaturo do 38,5 stopinje Celzija. Kljub temu pa pri bolnikih z akutnim pankreatitisom skoraj nikoli ne gre za bakterijsko okužbo v prvih dneh bolezni. Povišani vnetni parametri in vročina so v veliki večini posledica aseptične nekroze trebušne slinavke in okolnega tkiva oziroma so povišani v sklopu sistemskega vnetnega odgovora (SIRS).

Ena od izjem je pridružen bakterijski holangitis (ki se lahko pojavi kot zaplet akutnega biliarnega pankreatitisa), ko žolčni kamen zapre odtok žolča iz žolčevoda oziroma ga močno ovira. Tak bolnik je običajno ikteričen, ima visoke vrednosti bilirubina in po navadi zelo visoko temperaturo (> 39 stopinj Celzija), pa tudi mrzlico. Pri teh bolnikih sta smiselna odvzem hemokultur in zgodnje antibiotično zdravljenje (uvredba na urgenci ali prvi dan hospitalizacije), predvsem pa je treba razrešiti biliarno obstrukcijo z ERCP. Tipični antibiotik za zdravljenje holangitisa oz. biliarne seapse je kombinacija amoksicilina s klavulansko kislino.

Eden od pomembnih vzrokov smrtnosti pri akutnem pankreatitisu je okužba pankreatične in peripankreatične nekroze. Sekundarna bakterijska okužba te nekroze je posledica translokacije bakterij iz črevesnega lumna (23). Kljub temu se je izkazalo, da profilaktično antibiotično zdravljenje ne zmanjša možnosti za sekundarno bakterijsko okužbo nekroze. Po drugi strani pa antibiotiki, uporabljeni brez potrebe v poteku pankreatitisa, vodijo v razvoj bolj rezistentnih bakterijskih okužb nekroze kasneje v poteku pankreatitisa ali celo do glivičnih okužb (24–26). Posledično o antibiotikih razmišljamo šele po nekaj dneh bolezni, predvsem če pride do poslabšanja kliničnega stanja bolnika po začetnem izboljšanju, saj to lahko kaže na sekundarno bakterijsko okužbo nekroze. Zaželeno je, da antibiotik za zdravljenje okužene nekroze uvedemo po dokazu okužbe nekroze s CT (mehurčki zraka v nekrozi). Nekaj več dilem je, ali je res potreben dokaz okužbe z aspiracijo nekroze s tanko iglo (6,12,13). Ob sumu ali dokazani okužbi pankreatične nekroze je treba izbrati širokospektralni antibiotik, ki dobro penetrira v pankreas in nekrotično tkivo, najbolj pogosto se odločimo za karbapeneme (27). Zdravljenje z antibiotiki običajno traja dolgo, vsaj 14 dni, pa tudi več tednov.

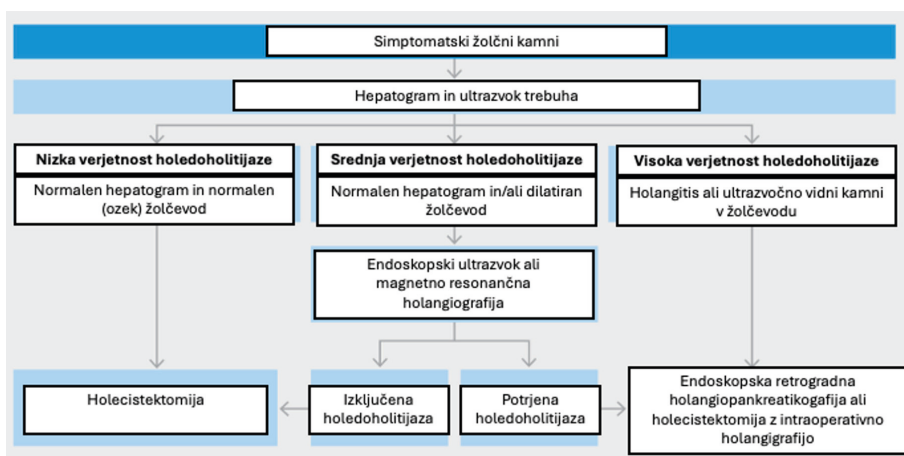
POSEBNOSTI OBRAVNAVE BILIARNEGA PANKREATITISA

O akutnem biliarnem pankreatitisu govorimo, kadar so vzrok za bolezen žolčni kamni. V Sloveniji je biliarna etiologija odgovorna za približno polovico pankreatitisov (28). Teorij o natančni patogenezi je veliko, vse pa bolj ali manj kot osnovni patogenetski mehanizem navajajo retrogradni refluks žolča v pankreatični vod. Do retrogradnega refluksa žolča v pankreatični vod naj bi prišlo zaradi prehodne zapore na ravni Vaterjeve papile. To zaporo povzroči zagozden žolčni kamen. V veliki večini primerov, to je v več kot 80 odstotkih, se žolčni kamen iz žolčevoda v dvanajstnik izloči spontano, brez intervencije (29,30). Naša diagnostika na urgenci in nato v bolnišnici je usmerjena predvsem v iskanje žolčnih kamnov. Velika večina bolnikov ima prisotne kamne v žolčniku ali pa vsaj gost žolč (mulj). UZ trebuha je zelo natančna metoda za ugotavljanje kamnov v žolčniku (holecistolitijaza). Če je žolčnik popolnoma prazen, brez kamnov in mulja, je majhna možnost, da gre pri bolniku za biliarni pankreatitis. Za akutni biliarni pankreatitis je značilna še tipična biokemična slika, ALT (alanin aminotransferaza) je višji od AST (aspartat aminotransferaza), po navadi je zmerno povišana AF (alkalna fosfataza)

in večinoma je prisotna še hiperbilirubinemija. Obratno je pri alkoholnem pankreatitisu, pri katerem je po navadi žolčnik prazen, brez kamnov, AST je višji od ALT, AF in bilirubin pa sta praviloma skoraj normalna. Z dobro (hetero)anamnezo, izvidom biokemije in UZ trebuha se tako običajno da ločiti med alkoholnim in biliarnim pankreatitisom. To je klinično zelo relevantno, saj je nadaljnja obravnava obeh vrst pankreatitisov zelo različna. Bolniki z alkoholnim pankreatitisom potrebujejo tekočinsko zdravljenje in analgezijo, tisti z biliarno etiologijo pa potrebujejo poleg tega še dodatne preiskave in posege (EUZ, ERCP, holecistektomija).

Kamni v žolčevodu (holedoholitijaza)

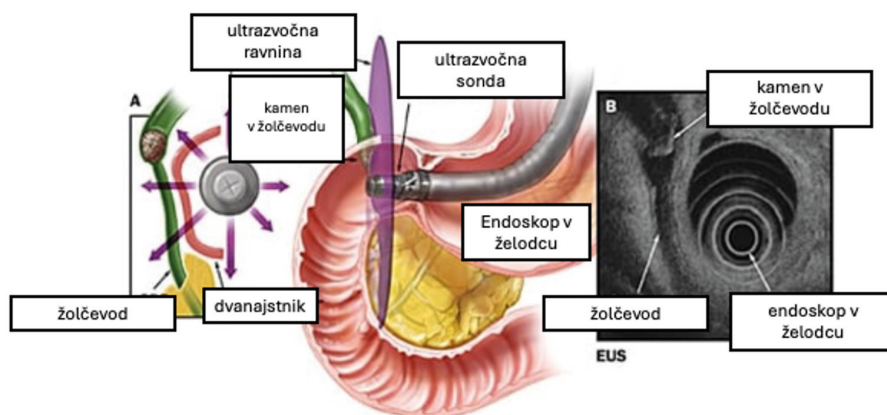
Pri bolnikih z biliarnim pankreatitisom je treba izključiti prisotnost (oziroma retenco) kamnov v žolčevodu (holedoholitijazo) in v primeru vztrajanja kamnov v žolčevodu te odstraniti z ERCP v prvih dneh hospitalizacije. Proti koncu hospitalizacije ali kmalu po jej je potrebna operacija – holecistektomija, saj tako preprečimo zgodnjo ponovitev bolezni.



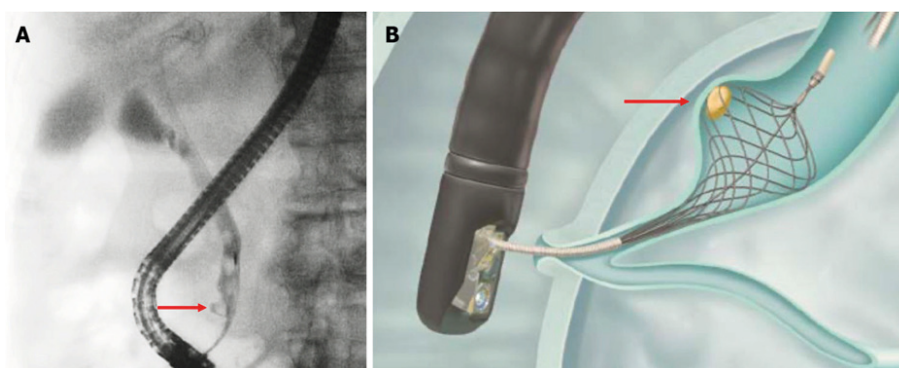
Slika 3. Pristop k bolniku s sumom na kamen v žolčevodu (holedoholitijazo)(35).

UZ trebuha je zelo slabo občutljiv za ugotavljanje kamnov v žolčevodu (holedoholitijaze), še posebej je občutljivost zelo majhna v razmerah akutnega pankreatitisa zaradi adinamičnih vijug tankega črevesa (*angl.* sentinel loops), ki zaprejo akustično okno do žolčevoda. Zaradi tega je občutljivost UZ trebuha za ugotavljanje holedoholitijaze v razmerah akutnega pankreatitisa le okoli 20- do 40-odstotna (31). Pri bolnikih z akutnim biliarnim pankreatitisom pa je vseeno zelo pomembno ugotoviti, ali je se kamen iz žolčevoda izločil spontano (80 % bolnikov) ali pa je kamen v žolčevodu še vedno prisoten (20 % bolnikov) – ti bolniki namreč potrebujejo ERCP, s katerim izvlečemo kamen iz žolčevoda (32). ERCP je invazivna preiskava, ki je povezana z veliko zapleti (perforacija, poslabšanje pankreatitisa), zato je treba pred napotitvijo na to preiskavo oceniti verjetnost vztrajanja holedoholitijaze. ERCP je danes samo terapevtska preiskava, saj se je izkazalo, da je EUZ enako občutljiv kot ERCP za izključitev holedoholitijaze (33). Bolnika na ERCP torej napotimo, samo kadar potrdimo holedoholitijazo z varnejšo preiskavo (UZ, EUZ, CT ali MRCP) ali pa če je akutnemu biliarnemu pankreatitisu pridružen holangitis (34,35). Bolnike v grobem razdelimo v tri skupine glede na tveganje za vztrajanje holedoholitijaze. Bolnike z veliko verjetnostjo holedoholitijaze napotimo neposredno na ERCP, tiste s srednjo verjetnostjo napotimo na EUZ in v primeru potrjene holedoholitijaze na ERCP, bolniki z majhno verjetnostjo pa ne potrebujejo niti

EUZ niti ERCP (slika 3) (35). Večina bolnikov z akutnim pankreatitisom se uvrsti v skupino s srednjim tveganjem za vztrajanje holedoholitijaze, tako da je pri večini indiciran EUZ (slika 4). Pri manjšem deležu bolnikov z akutnim pankreatitisom je ob pregledu na urgenci tveganje za vztrajanje holedoholitijaze veliko, v naši nedavni raziskavi je bilo takih bolnikov 15 odstotkov – pri teh bolnikih je indiciran takojšnji ERCP brez predhodnega EUZ, saj je verjetnost za vztrajanje holedoholitijaze nad 90-odstotna (slika 5) (36,37). Veliko tveganje za vztrajanje kamnov v žolčevodu je opredeljeno v evropskih smernicah ESGE (35) kot z UZ/CT ali MR vidna holedoholitijaza ali klinični holangitis, v ameriških smernicah ASGE (34) pa je možen še tretji kriterij, ki je kombinacija bilirubina nad $68,4 \mu\text{mol/ml}$ in razširjenega žolčevoda na UZ/CT. V naši raziskavi se je izkazalo, da so za bolnike z akutnim pankreatitisom bolj natančne evropske kot ameriške smernice (36).



Slika 4. Endoskopski ultrazvok za prikaz kamnov v žolčevodu. Pri bolnikih z akutnim biliarnim pankreatitisom najdemo kamne v žolčevode pri približno eni tretjini, te bolnika nato napotimo še na ERCP.



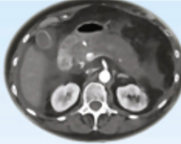
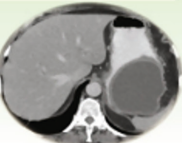
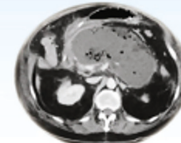
Slika 5. ERCP je metoda s katero se napravi kratek rez čez papilo Vateri in nato iz žolčevoda s posebnimi orodji odstrani kamne, ki se niso izločili spontano. Pri akutnem biliarnem pankreatitisu se kamni iz žolčevoda v 80% izločijo spontano, 20% pa jih potrebuje ERCP, saj se ne izločijo spontano (37).

Kamni v žolčniku (holecistolitiazia)

Kamni v žolčniku so vzrok za nastanek akutnega pankreatitisa, zato je treba po prvi epizodi akutnega biliarnega pankreatitisa opraviti kirurško odstranitev žolčnika (holecistektomijo) ali pa vsaj razmisliti o njej (10). Nekoliko manj jasna je časovnica, saj odlašanje s holecistektomijo poveča možnost za ponovitev akutnega pankreatitisa, po drugi strani pa je holecistektomija med prebolevanjem srednje težkega in težkega pankreatitisa povezana z več zapleti med operacijo in po njej (38). Pragmatični pristop je, da pri bolnikih z blagim akutnim pankreatitisom opravimo holecistektomijo pred odpustom iz bolnišnice (torej neposredna premestitev bolnika z internega oddelka na kirurgijo), pri tistih s zmerno težkim in težkim pankreatitisom pa po sanaciji pankreatitisa, kar je običajno v roku 2–3 mesecev. Podlaga za tak pristop so nekatere velike mednarodne raziskave. Prva je nizozemska randomizirana raziskava PONCHO, ki je pokazala, da holecistektomija med isto hospitalizacijo pri bolnikih z blagim pankreatitisom zmanjša število ponovnih hospitalizacij zaradi ponovitve bolezni s 17 na 5 odstotkov, ob tem pa je imela sama operacija (holecistektomija) zelo malo zapletov (39). Po drugi strani pa je velika, čeprav retrospektivna raziskava pokazala, da je bilo pri bolnikih s srednje težkim in težkim pankreatitisom več zapletov zgodnje holecistektomije v primerjavi z odloženo holecistektomijo (38).

KONCEPTI OSKRBE PANKREATIČNIH NEKROZ

Pri 10 do 30 odstotkih bolnikov s pankreatitisom se potek bolezni zaplete s pankreatičnimi nekrozami v trebušni slinavki ali drugje v trebuhu. Nekrotične kolekcije se lahko širijo po retroperitonealnem prostoru na različne lokacije v trebuhu. Najbolj pogosto so locirane za želodcem, lahko pa se širijo tudi parakolično po obeh straneh v spodnje dele trebuha. Pri nekaterih bolnikih pride do okužbe nekrotičnih kolekcij, ti bolniki so močno ogroženi, saj umre 20 do 30 odstotkov bolnikov z okuženimi nekrotičnimi kolekcijami (40). Značilen lokalni zaplet intesticijskega pankreatitisa je akutna (peri)pankreatična tekočinska kolekcija, ki se po 1 mesecu zameji s kapsulo in s tem dozori v pankreatično psevdocisto. Značilen lokalni zaplet nekrozantnega pankreatitisa je akutna (peri)pankreatična nekroza (sterilna ali okužena), ki se po 1 mesecu zameji in nastane zamejena nekroza (sterilna ali okužena) (slika 6) (27).

	Intersticijski edematozni pankreatitis	Nekrozantni pankreatitis
< 4 tedne	Akutna (peri) pankreatična tekočinska kolekcija Homogena tekočina v okolici pankreasa brez jasne stene 	Akutna nekrotična kolekcija Nekroza brez jasne stene 
≥ 4 tedne	Pankreatična psevdocista S kapsulo obdana tekočinska kolekcija 	Zamejena nekroza Nekrotična kolekcija obdana s kapsulo 

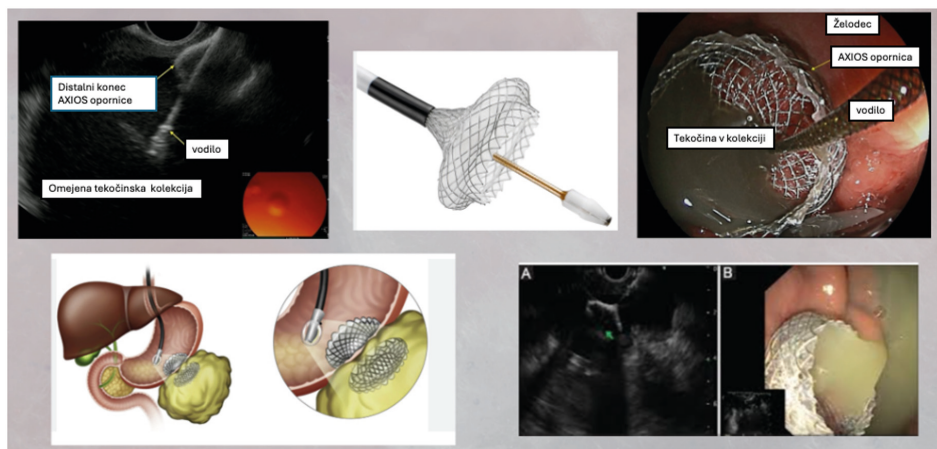
Slika 6. Morfološke spremembe pri akutnem pankreatitisu.

Profilaktična uporaba antibiotikov pri nekrozantnem pankreatitisu ni indicirana (opisano v prejšnjem razdelku). Ob sumu oziroma dokazani okužbi nekroze je indicirana uvedba antibiotikov (opisano v prejšnjem razdelku).

Med prebolevanjem nekrozantnega pankreatitisa se poveča prepustnost sluznice, upočasni peristaltika in poveča možnost za razrast bakterij v tankem črevesu – to posledično vodi v večjo možnost translokacije bakterij iz črevesa v nekrozo in s tem v okužbo nekroz. Zgodnja uvedba enteralne prehrane zmanjša te procese in s tem pomaga preprečevati okužbo nekroz. Zaradi tega je treba bolnikom, takoj ko je mogoče, uvesti hrano, idealno že po 24–72 urah. Če bolnik ne zmore zaužiti hrane, uvedemo nazogastrično sondo, če pa je prisotna pareza želodca oziroma upočasnjeno praznjenje, pa nazojejunalno sondo.

Nekrektomija

V sklopu nekrozantnega pankreatitisa lahko nastanejo velika nekrotična področja. Nekrotične kolekcije (ali včasih tudi psevdociste) lahko pritiskajo na organe v zgornjem abdomnu in povzročijo delno zaporo želodca ali tankega črevesa in s tem onemogočajo hranjenje bolnika. Še večji in pogostejši zaplet pa je okužba nekroz. Če antibiotično zdravljenje okuženih nekroz ni uspešno, je potrebna nekrektomija. Če je le mogoče, se nekrektomiji izogibamo prve 4 tedne bolezni, saj je to čas, ki je potreben, da se nekrotične kolekcije zamejijo s kapsulo. Po zamejitvi je možna drenaža. Pristopi k drenaži kolekcij so različni. Najbolj zaželen je endoskopski pristop, ko s pomočjo EUZ skozi želodec opravimo drenažno kolekcije z opornico (LAMS – *angl.* lumen-apposing metal stent ali pigtail katetrom). Skozi opornico LAMS so nato možne dodatne nekrektomije vsakih nekaj dni z endoskopom (slika 7). Nekatere kolekcije niso dostopne transgastrično, v teh primerih uporabimo transkutano drenažo s katetri pigtail. V nekaterih primerih pride v poštev tudi perkutana kirurška drenaža (VARD – *angl.* video-assisted retroperitoneal debridement) ali podoben pristop, ki ga opravi gastroenterolog z endoskopom (PEN – *angl.* percutaneous endoscopic necrosectomy).



Slika 7. S pomočjo endoskopskega ultrazvoka se transgastrično opravi drenažo in toaleta nekrotičnih kolekcij.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje akutnega pankreatitisa je multidisciplinarno. Pri večini bolnikov ima blag potek. Pri bolnikih z nekrozantnim pankreatitisom je potreben multidisciplinarni pristop, ki v zdravljenje vključuje različne specialnosti. Po odpustu iz bolnišnice je bistveno vodenje družinskega zdravnika, da se prepreči ponovne zagone s pojavi dejavnikov tveganja za ponovni zagon bolezni. Po odpustu iz bolnišnice je treba izključiti eksokrino (41) in endokrino insuficienco trebušne slinavke. Preveriti je treba, ali so bolniki z biliarnim pankreatitisom opravili holecistektomijo oziroma pregled pri kirurgu. Bolnike z alkoholnim pankreatitisom je treba spodbujati k prenehanju uživanja alkohola. Pri morebitnem pomanjkanju vitaminov (npr. vitamina D) priporočimo dodajanje le-teh (42). Smiselne so tudi kontrolne slikovne preiskave (UZ ali CT abdomna), da se izključi morebitno vztrajanje tekočinskih ali nekrotičnih kolekcij in žilnih zapletov (tromboza mezenterialnega žilja).

LITERATURA

1. Asghar MU, Cheema HA, Tanveer K, Leinwand J. Propofol Infusion and Acute Pancreatitis: A Review. *Am J Ther* 2020;27:e371–4.
2. Narang S, Aggarwal P, Bhattacharyya A, Singla S, Negi R, D Cruz S. Acute pancreatitis presenting as Purtscher-like retinopathy. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2022;22:333–4.

3. Gahn GM, Khanani AM, Khan M, Aziz AA, Siddiqui FA, London NJ, et al. Purtscher's-like retinopathy associated with acute pancreatitis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;20:100892.
4. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:956149.
5. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2022;162:122–34.
6. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020;396:726–34.
7. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2021;325:382–90.
8. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs* 2022;82:1251–76.
9. Walkowska J, Zielinska N, Tubbs RS, Podgórski M, Dłubek-Ruxer J, Olewnik Ł. Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. *Diagn Basel Switz* 2022;12:1974.
10. Hamesch K, Hollenbach M, Guilabert L, Lahmer T, Koch A. Practical management of severe acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2025;133:1–13.
11. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:292–9.
12. Trikudanathan G, Yazici C, Evans Phillips A, Forsmark CE. Diagnosis and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2024;167:673–88.
13. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2024;119:419–37.
14. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem* 2017;50:1275–80.
15. Gubensek J, Andonova M, Jerman A, Persic V, Vajdic-Trampuz B, Zupunski-Cede A, et al. Comparable Triglyceride Reduction With Plasma Exchange and Insulin in Acute Pancreatitis – A Randomized Trial. *Front Med* 2022;9:870067.
16. Hameed AM, Lam VWT, Pleass HC. Significant elevations of serum lipase not caused by pancreatitis: a systematic review. *HPB* 2015;17:99–112.
17. Ali N, Leshchinskiy S, Johnson M, D'Agostino R. The sentinel loop sign. *Abdom Radiol N Y* 2018;43:3192–4.
18. Lohse MR, Ullah K, Seda J, Thode HC, Singer AJ, Morley EJ. The role of emergency department computed tomography in early acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2021;48:92–5.
19. Juvonen PO, Tenhunen JJ, Heino AA, Merasto M, Paaanen HE, Alhava EM, et al. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:308–14.
20. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1843–50.
21. Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, Rey-Riveiro M, Faghih M, Koutroumpakis E, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United Eur Gastroenterol J* 2017;5:491–8.
22. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022;387:989–1000.
23. Mowbray NG, Ben-Ismael B, Hammada M, Shingler G, Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17:456–60.
24. Lim CLL, Lee W, Liew YX, Tang SSL, Chlebicki MP, Kwa ALH. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2015;19:480–91.

25. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology* 2018;154:1103–39.
26. Lee HS, Lee SK, Park DH, Lee SS, Seo DW, Kim MH, et al. Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol* 2014;14:450–3.
27. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2020;158:67–75.e1.
28. Vujasinovic M, Makuc J, Tepes B, Marolt A, Kikec Z, Robac N. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:9150–5.
29. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1427.
30. Fugazzola P, Podda M, Tian BW, Cobianchi L, Ansaloni L, Catena F. Clinical update on acute cholecystitis and biliary pancreatitis: between certainties and grey areas. *eClinicalMedicine* 2024;77:102880.
31. Šurlin V. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:16544.
32. Adams MA, Hosmer AE, Wamsteker EJ, Anderson MA, Elta GH, Kubiliun NM, et al. Predicting the likelihood of a persistent bile duct stone in patients with suspected choledocholithiasis: accuracy of existing guidelines and the impact of laboratory trends. *Gastrointest Endosc* 2015;82:88–93.
33. Stabuc B, Drobne D, Ferkolj I, Gruden A, Jereb J, Kolar G, et al. Acute biliary pancreatitis: detection of common bile duct stones with endoscopic ultrasound. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1171–5.
34. ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2019;89:1075–1105.e15.
35. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019;51:472–91.
36. Černe ŽP, Sever N, Strniša L, Plut S, Drnovšek J, Hanžel J, et al. Performance of European and American Societies of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for Prediction of Choledocholithiasis in Patients with Acute Biliary Pancreatitis. *Med Kaunas Lith* 2023;59:2176.
37. Masuda S, Koizumi K, Shionoya K, Jinushi R, Makazu M, Nishino T, et al. Comprehensive review on small common bile duct stones. *World J Gastroenterol* 2023;29:1955–68.
38. Di Martino M, Ielpo B, Pata F, Pellino G, Di Saverio S, Catena F, et al. Timing of Cholecystectomy After Moderate and Severe Acute Biliary Pancreatitis. *JAMA Surg* 2023;158:e233660.
39. Da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, Van Santvoort HC, Van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1261–8.
40. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, Van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology* 2019;156:1994–2007.e3.
41. Siuka D, Kumer K, Stabuc B, Stubljär D, Drobne D, Jansa R. Abbreviated 13C-mixed triglyceride breath test for detection of pancreatic exocrine insufficiency performs equally as standard 5-hour test in patients after gastrectomy performed for gastric cancer. *Radiol Oncol* 2022;56:390–7.
42. Siuka D, Rakuša M, Vodenik A, Vodnik L, Štabuc B, Štubljär D, et al. Free and Bioavailable Vitamin D Are Correlated with Disease Severity in Acute Pancreatitis: A Single-Center, Prospective Study. *Int J Mol Sci* 2025;26:5695.

PRIMARNI SKLEROZIRAJOČI HOLANGITIS

PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

JAN DRNOVŠEK

IZVLEČEK

Primarni sklerozirajoči holangitis je kronična, progresivna bolezen žolčnih vodov, za katero so značilne multifokalne zožitve žolčnih vodov s periduktalno fibrozo. Nastanek bolezni je večfaktorski, pri čemer pomembno vlogo igrajo genetska predispozicija, imunološka disregulacija in interakcija s črevesnim mikrobiomom, zlasti pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki je prisotna pri približno dveh tretjinah obolelih. V začetni fazi je bolezen lahko klinično je asimptomatska, beležimo značilno povišane holestatske jetrne encime. Ob progresu bolezni pri bolnikih ugotavljamo ikterus, pruritus, utrujenost ter znake dekompenzirane jetrne ciroze z njenimi zapleti. Ob izključitvi sekundarnih vzrokov sklerozirajočega holangitisa ima osrednjo vlogo pri postavitvi diagnoze magnetnoresonančna holangiopankreatografija (MRCP), jetrna biopsija pa je indicirana ob sumu na prizadetost malih žolčevodov ali pri prekrivanju z avtoimunskim hepatitisom. Temelj zdravljenja predstavlja ursodeoksiholna kislina, ki izboljša holestatske parametre, a ne vpliva na naravni potek bolezni; z endoskopskimi posegi lahko razrešimo klinično relevantne stenoze žolčnih vodov, s farmakološko terapijo lajšamo srbež. Sledenje bolnikov vključuje slikovne preiskave in kolonoskopijo v določenih časovnih intervalih, saj je pri teh bolnikih povečano tveganje za nastanek holangiokarcinoma, raka žolčnika in kolorektalnega raka. Transplantacija jeter predstavlja edino kurativno možnost v napredovani fazi bolezni, pri čemer se bolezen ponovi pri četrtini transplantiranih bolnikov.

Ključne besede: primarni sklerozirajoči holangitis, holestaza, holangiokarcinom, presaditev jeter.

ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic, progressive cholangiopathy characterized by multifocal bile duct strictures with periductal fibrosis. The pathogenesis is multifactorial, with genetic predisposition, immune dysregulation, and gut microbiome interactions playing key roles, particularly in patients with concomitant inflammatory bowel disease (IBD), present in approximately two-thirds of affected individuals. In the early stages, PSC may be clinically asymptomatic, with isolated elevations in cholestatic liver enzymes. As the disease progresses, patients may develop jaundice, pruritus, fatigue, and signs of decompensated cirrhosis. After excluding secondary causes of sclerosing cholangitis, magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is crucial for diagnosis, while liver biopsy is indicated in cases of suspected small-duct involvement or overlap with

autoimmune hepatitis. The cornerstone of medical management is ursodeoxycholic acid, which improves cholestatic parameters but does not alter disease progression. Endoscopic interventions can relieve clinically significant bile duct strictures, and pharmacological therapy is employed to manage pruritus. Patient monitoring includes periodic imaging and colonoscopy, reflecting the increased risk of cholangiocarcinoma, gallbladder carcinoma, and colorectal cancer. Liver transplantation remains the only curative option in advanced disease, though PSC recurs in approximately one-quarter of transplanted patients.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, cholestasis, cholangiocarcinoma, liver transplantation.

UVOD

Primarni sklerozirajoči holangitis (PSC) je kronična vnetno-fibrozirajoča bolezen žolčnih vodov, za katero je značilen nastanek večžariščnih zožitev zaradi periduktalne fibroze in kronične vnetne infiltracije (1–3). Bolezen je tesno povezana s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), saj je ta prisotna pri 50–80 odstotkih bolnikov s PSC (4). Epidemiološke ocene nakazujejo, da je prevalenca PSC v severni Evropi približno 1 na 10.000 prebivalcev, incidenca pa okoli 1 na 100.000 prebivalcev letno; na jugu Evrope je delež obolenosti približno desetkrat manjši kot na severu. Bolezen lahko napreduje v končno jetrno odpoved s pojavom za cirozo značilnih zapletov. Pri bolnikih je pomembno povišano tveganje za nastanek raka žolčnih vodov (holangiokarcinom) in raka debelega črevesa in danke (5–7).

Zgodovina prepoznavanja bolezni sega v šestdeseta leta prejšnjega stoletja s prvimi opisanimi primeri, zatem pa je široka implementacija endoskopske retrogradne holangiopankreatikografije (ERCP) okoli leta 1970 privedla do večje prepoznavnosti te bolezni. V letu 1980 so tri temeljne študije iz ZDA, Velike Britanije in Norveške postavile temelj klinični definiciji PSC (8–10). Kasnejše raziskave so potrdile povezanost PSC s povišanim tveganjem za nastanek holangiokarcinoma in kolorektalnega raka ter opredelile podtip PSC na PSC malih žolčnih vodov, PSC s povišanimi ravnmi IgG4 in sindrom prekrivanja PSC z elementi avtoimunskega hepatitisa (AIH) (11,12).

NASTANEK BOLEZNI

Etiopatogenetski mehanizmi nastanka PSC ostajajo slabo pojasnjeni in so verjetno večfaktorske etiologije. Pomembno vlogo igrajo genetski in okoljski dejavniki (13,14). Nastanek PSC bi lahko bil imunološko pogojen odgovor pri genetsko dovzetnih posameznikih, ki so izpostavljeni okoljskemu dejavniku oz. sprožilcu. Klasični podtip PSC, ki mu je pogosto pridružena KVČB, je močno povezan z haplotipi HLA A*01, B*08 in DRB1*03. Bolniki s PSC malih vodov, brez pridružene KVČB, imajo povsem druge haplotipe HLA, kar nakazuje na potrebno razlikovanje med entitetama sicer iste bolezni. PSC malih vodov ima namreč boljše preživetje in redkeje vodi v nastanek holangiokarcinoma kot klasični tip PSC (15).

Zaradi pogoste povezave PSC s KVČB je zanimiva hipoteza, da gre za s patogenom povezano prebavno-jetrno os, ki ima osnovo v vnetem, prekomerno prepustnem črevesju. Pomembno vlogo imajo tudi žolčne epitelijske celice z naborom in aktivacijo imunskih celic, in žolč, ki s svojo sestavo pomembno vpliva na homeostazo v žolčevodih. Genetske študije so identificirale več dejavnikov dovzetnosti za PSC, ki so bolj povezani z imunsko regulacijo in avtoimunskimi mehanizmi kot s samo produkcijo žolča, kar kaže na pomembno vlogo imunogenetske

predispozicije. Čeprav točno molekularno ozadje, kateri črevesni, biliarni in genetski dejavniki medsebojno vplivajo na nastanek PSC, še ni razjasnjeno, je njihova končna posledica kronično vnetje in periduktalna fibroza žolčnih izvodil (16).

KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Bolniki so ob postavitvi diagnoze pogosto popolnoma brez simptomov, beležimo le odklone v hepatogramu, skladne s holestatsko jetrno boleznijo. Nekateri bolniki lahko tožijo zaradi pruritusa, zlatenice, utrujenosti in bolečine v desnem zgornjem kvadrantu. Bolezen se lahko manifestira s ponavljajočimi se holangitisi ali pa že z znaki ciroze s klinično pomembno portalno hipertenzijo, ascitesom, hepatično encefalopatijo, oslabele sintetsko jetrno funkcijo in drugimi zapleti (17). V hepatogramu zaznavamo povišana holestatska encima in direktno hiperbilirubinemijo. Pogosto so povišane tudi vrednosti aminotransferaz, a redko več kot 4- do 5-kratnik zgornjih referenčnih vrednosti, če ni prekrivanja bolezni z AIH. Specifičnega imunološkega markerja ali serumskega protitelesa za PSC ni, pogosto je prisotna hipergamaglobulinemija, povišane so lahko vrednosti imunoglobulinov M, G in A (11). Izmed imunoseroloških preiskav so najpogostejše prisotna protitelesa ANCA, protitelesa ANA so po navadi zaznavna v nizkih titrih, protitelesa AMA najdemo pri manj kot 10 odstotkih bolnikov s PSC (18). Podatki o povezavi med prisotnimi protitelesi ANCA in kliničnim fenotipom PSC so si nasprotujoči. Protitelesa ANCA so namreč zgolj občasno pozitivna pri PSC, kar dodatno omejuje njegovo uporabnost kot diagnostični test pri postavitvi diagnoze (18). V literaturi je prisotnost protiteles ANCA povezana s progresivnejšo holestazo in hujšo prizadetostjo žolčevodov (19,20). Preiskava izbora je praviloma magnetnoresonančna holangiopankreatografija (MRCP) (21,22). Vloga endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) je zaradi invazivnosti preiskave in možnih zapletov terapevtska v primeru klinično relevantnih striktur, le redko je diagnostična pri sumu maligne obstrukcije, ko se poslužimo ERCP za namen krtačenja stenoze in citopatološko vzorčenje. Karakteristične slikovne najdbe na MRCP so multifokalne zožitve in ektazije žolčnih poti (23,24). Najpogostejše je prisotna prizadetost tako intra- kot ekstrahepatičnih žolčnih vodov, izolirana prizadetost intrahepatičnih vodov je prisotna v manj kot 20 odstotkih, še redkeje pa gre za izolirano prizadetost ekstrahepatičnih vodov (22).

Jetrna biopsija pri bolnikih z značilnimi holangiografskimi najdbami ni nujna za postavitve diagnoze PSC, razen če obstaja sum na PSC malih žolčnih vodov (približno 10 odstotkov bolnikov s PSC, pri katerih spremembe niso vidne na MRCP) ali kadar sumimo na prekrivanje z AIH, kar nam sugerirajo povišane vrednosti transaminaz za več kot petkratnik normalnih vrednosti (25). Histološko gre lahko za zelo raznolike najdbe, ki niso nujno diagnostične za PSC. Karakteristične so najdbe, kot je koncentrična fibroza, ki zaobjema žolčne vode srednje velikosti, ter degeneracija žolčevodov in posledični pojav fibroznih trakcev. Histološko je razlikovanje med PSC, primarnim biliarnim holangitisom in AIH lahko težavno, ob hudi holestazi pa je občasno prisotno tudi odlaganje bakra, ki lahko posnema Wilsonovo bolezen (26,27).

Redki bolniki imajo kljub za PSC značilnim najdbam na MRCP normalne vrednosti jetrnih encimov; te bolnike je treba skrbno spremljati.

Diagnozo PSC lahko nedvoumno postavimo šele, ko smo izključili potencialne vzroke sekundarnega sklerozirajočega holangitisa (tabela 1).

Tabela 1. Vzroki sekundarnega sklerozirajočega holangitisa (28).

Vodilni etiološki dejavnik sekundarnega sklerozirajočega holangitisa	Bolezensko stanje
Kronična obstrukcija žolčnih vodov	Holedoholitiza
	Holangiokarcinom
	Portalna hipertenzivna holangiopatija
	Iatrogene poškodbe žolčnih vodov, npr. pooperativno
	Stenoza biliarne anastomoze
	Kronični pankreatitis
Imunsko pogojeni vzroki	IgG4 holangitis
	Jetrna sarkoidoza
	Eozinofilni holangitis
	Z mastociti povezana holangiopatija
	Kronična duktopenična zavrtnitvena reakcija presadka
Infektivni vzroki	Ponavljajoči se holangitisi
	Parazitarne okužbe biliarnega sistema (npr. Ascaris)
	Histiocitoza x
	Kriptosporidioza, mikrosporidioza
	Citomegalovirusa okužba
	Z AIDS povezana holangiopatija
Ishemični vzroki	Ishemična holangiopatija jetrnega presadka
	Tromboza hepatične arterije po presaditvi jeter
	Zapleti transarterijske kemoembolizacije
	Sekundarni sklerozirajoči holangitis kritično bolnega
	Vaskulitis
Prirojeni vzroki	S cistično fibrozo povezana holangiopatija
	Pomanjkanje ABCB4
Toksični vzroki	Ketamin

Med sekundarnimi vzroki je treba omeniti z boleznijo IgG₄ povezani holangitis, ki morfološko zelo dobro posnema PSC in je povezan z nastankom zožitev žolčnih vodov in porastom holestatskih jetrnih encimov ter se manifestira s podobnimi kliničnimi znaki in simptomi kot PSC (3). Bolezen se najpogosteje pojavlja pri starejših moških, pogosto z dolgotrajno izpostavljenostjo potencialno škodljivim kemikalijam (*angl.* blue collar workers) (29). Diagnozo IgG₄ holangitisa postavimo z uporabo kriterijev HISORT, ki temeljijo na histoloških, slikovnih in seroloških parametrih (serumski titer IgG₄), ki jih spremlja prizadetost drugih organskih sistemov (avtoimunki pankreatitis, sialadenitis idr.), in ob upoštevanju odziva na zdravljenje z glukokortikoidi (30). Natančnejši diagnostični markerji niso dostopni, ozaveščenost o bolezni pa je še vedno nizka. Natančnost določanja serumske koncentracije IgG₄ za razlikovanje IgG₄ holangitisa od PSC in holangiokarcinoma je omejena (30–32). Serumska koncentracija IgG₄ v serumu za štirikratnik referenčne vrednosti je povezana z visoko specifičnostjo, a nizko senzitivnostjo za postavitve diagnoze v primerjavi s holangiokarcinomom in PSC. Kljub temu najdemo povišan titer IgG₄ pri 15 odstotkih bolnikov s PSC, hkrati pa ima tudi 25–30 odstotkov bolnikov s IgG₄ holangitisom normalno serumsko koncentracijo IgG₄ (32,33).

NARAVNI POTEK PSC

Naravni potek PSC je zelo raznolik in ga težko predvidimo, vendar pri številnih bolnikih bolezen napreduje v končno jetrno odpoved ali holangiokarcinom. Povprečno preživetje brez transplantacije jeter po podatkih iz literature znaša 10–22 let (34). Umrljivost bolnikov s PSC je štirikrat višja kot v splošni populaciji, vendar ne zgolj zaradi progressa v končno jetrno odpoved in pojava njenih zapletov, temveč tudi zaradi povišanega tveganja za nastanek malignomov, kot so holangiokarcinom, karcinom žolčnika in kolorektalni karcinom (35). K slabim prognoističnim dejavnikom prištevamo obsežno prizadetost intra- in/ali ekstrahepatalnih žolčnih vodov, oslabele jetrno sintetsko funkcijo, portalno hipertenzijo in napredovano fibrozo ali cirozo (28). V zadnjih letih uporabljamo dve neinvazivni metodi za oceno fibroze pri bolnikih s PSC, in sicer test ELF ter elastografijo. Serumska preiskava ELF (*angl.* enhanced liver fibrosis – ELF), panel neposrednih markerjev jetrne fibroze, ki temelji na treh komponentah fibrogeneze in matričnega preoblikovanja, napoveduje izid bolezni v retrospektivnih in prospektivnih študijah. Z elastografskimi meritvami (< 20 kPa) in upoštevajoč število trombocitov (> 150 x 10⁹ /l) se lahko izognemo nepotrebnim ezofagogastroduodenoskopiji za oceno morebitne portalne hipertenzije, pri bolnikih s kompenzirano jetrno cirozo kot posledico PSC, saj je verjetnost klinično pomembne portalne hipertenzije v tem primeru praktično nična (28,36).

Primarni sklerozirajoči holangitis in kronična vnetna črevesna bolezen

Pri vsaj dveh tretjina bolnikov s PSC ugotavljamo pridruženo KVČB, pogosteje gre za ulcerozni kolitis kot za Crohnovo bolezen, v najmanjšem deležu se pojavlja indeterminiran kolitis (4). KVČB pri PSC predstavlja poseben fenotip KVČB in po navadi prizadene debelo črevo, bolj intenzivno desni kolon, v redkih primerih z znaki prizadetosti terminalnega ileuma (*angl.* backwash ileitis), rektum pa ostane neprizadet (*angl.* rectal sparing) (37). Bolniki imajo velikokrat le blage črevesne simptome ali so celo asimptomatski, kar lahko odloži diagnozo KVČB. Tveganje za raka debelega črevesa pri teh bolnikih je štirikrat večje od tveganja pri bolnikih samo s KVČB in desetkrat večje od tveganja za raka pri splošni populaciji brez KVČB (38). Pri vseh bolnikih brez znane KVČB, četudi asimptomatskih, je treba opraviti kolonoskopijo ob postavitvi diagnoze PSC (28). Pri preiskavi je treba odvzeti biopsije za izključitev mikroskopskih znakov KVČB iz vseh segmentov črevesja. Če smo KVČB izključili, je indicirana kontrolna kolonoskopija čez 5 let (28). Pri bolnikih s PSC in KVČB je indicirana vsakoletna kontrolna kolonoskopija (28).

SLEDENJE BOLNIKOV

Spremljanje napredovanja PSC temelji na klinični oceni, vrednotenju stopnje prizadetosti žolčnih vodov ter prisotnosti fibroze ali ciroze in njenih zapletov, kot sta portalna hipertenzija in okrnjena sintetska jetrna funkcija. Bolnike sledimo v šestmesečnih intervalih, klinični pregled dopolnimo z laboratorijskimi preiskavami (bilirubin, alkalna fosfataza, aspartat aminotransferaza, trombociti, protrombinski čas in albumini). Vsaj enkrat letno izvedemo slikovno diagnostiko s transabdominalnim ultrazvokom in/ali MR/MRCP, pri čemer posebno pozornost namenimo zožitvam žolčnih vodov in morebitnim spremembam žolčnika (28). Stopnjo fibroze ocenjujemo z elastografijo ali serumskimi testi (test ELF) na dve do tri leta (28). Dodatna diagnostika je indicirana ob pojavu novih simptomov ali napredovanju bolezni, ki se lahko kaže z naraščanjem vrednosti alkalne fosfataze in bilirubina, povečanjem jetrne togosti za več kot 1,5 kPa na leto ali napredovanjem zožitev žolčnih vodov; v teh primerih je ob sumu na holangiokarcinom priporočljiva določitev CA 19-9, MRI/MRCP s kontrastnim sredstvom ter ERCP s citološkim in/ali histološkim vzorčenjem.

Vloga tumorskega markerja CA 19-9 kot presejalnega orodja ostaja kontroverzna: povišane vrednosti podpirajo diagnozo holangiokarcinoma, zlasti v odsotnosti bakterijskega holangitisa, vendar normalne vrednosti ne izključujejo prisotnosti tumorja (39, 40). Ob sumu na pridružen avtoimunski hepatitis ali hepatotoksičnost zdravil se priporoča določitev serumskega titra IgG in avtoprotiteles ter po potrebi jetrna biopsija (28).

V primeru suma na klinično pomembno portalno hipertenzijo, ki jo najdemo pri približno 30 odstotkih bolnikov s PSC, je indicirana ezofagogastroduodenoskopija, po potrebi pa uvedba neselektivnih β -blokatorjev (41). Pri bolnikih, zdravljenih z ursodeoksikholno kislino, je ob biokemičnem poslabšanju treba pomisliti na bolnikovo nekomplianco.

Zgodnje odkrivanje hepatobiliarnih malignomov je ključno za zgodnje kurativno zdravljenje, zato se pri bolnikih s prizadetostjo velikih žolčnih vodov priporoča letno spremljanje z ultrazvokom in/ali MRI/MRCP zaradi povečanega tveganja za holangiokarcinom in karcinom žolčnika, ne glede na stadij bolezni, medtem ko je pri bolnikih z razvito cirozo potrebno pogostejše spremljanje, tj. vsakih šest mesecev.

Bolezni žolčnika, vključno s holecistitisom, žolčnimi kamni in polipi, so pri bolnikih s PSC zelo pogoste. Bolniki s PSC imajo povečano tveganje za razvoj karcinoma žolčnika (42). Prevalenca polipov žolčnika pri PSC znaša med 6 in 17 odstotkov (42). Tveganje za maligni razvoj polipov se povečuje z njihovo velikostjo, pri čemer so polipi, večji od 10 mm, povezani z večjim tveganjem za karcinom žolčnika, zato je priporočena je holecistektomija pri bolnikih s PSC, ki imajo polip žolčnika velikosti ≥ 8 mm, prav tako tudi pri bolnikih z manjšimi polipi žolčnika, ki pa kažejo trend rasti (28).

ZDRAVLJENJE

Temelj zdravljenja je ursodeoksikholna kislina (UDCA) v odmerku 15–20 mg/kg telesne teže na dan, ki sicer izboljša jetrne teste, a ne vpliva na prognozo bolezni (43). Podatki o vplivu UDCA na razvoj holangiokarcinoma ali kolorektalnega karcinoma so skopi in nasprotujoči. Pri nastanku PSC imajo pomembno vlogo imunske posredovani mehanizmi v jetrih in črevesju, vendar uporaba imunosupresivnih zdravil ni prinesla želenih učinkov na aktivnost in izid bolezni (44). Uporaba kortikosteroidov, imunosupresivov ali bioloških zdravil se tako ne priporoča za rutinsko zdravljenje PSC (44, 45). Izjema so posamezniki s sočasnimi biokemičnimi in histološko sugestivnimi značilnostmi pridruženega AIH. Prav tako ni priporočena uporaba kortikosteroidov ali imunosupresivnih terapij pri posameznikih s PSC z blago povišanim serumskim titrom IgG4, ki ni diagnostičen za IgG4 holangitis. Pri otrocih je fenotip bolezni drugačen, govorimo o t. i. avtoimunskem sklerozirajočem holangitisu, ki je dovzeten za zdravljenje z imunosupresivi (28).

Pri odraslih bolnikih prav tako ni indicirano trajno zdravljenje z antibiotiki, kljub hipotezi, ima lahko disregulacija črevesnega mikrobioma ključno vlogo pri razvoju in/ali napredovanju PSC in bi manipulacija črevesne flore lahko imela terapevtsko korist pri razvoju PSC (28).

Pri obvladovanju srbeža je priporočeno izključiti relevantnih zožitve žolčevodov kot vzroka progresivnega srbeža. Če so relevantne zožitve prisotne in dosegljive posegu, jih zdravimo z endoskopsko balonsko dilatacijo (ali z vstavitvijo stenta, če sama balonska dilatacija ne zadostuje, pri čemer je potrebna odstranitev opornice v roku 2–4 tednov). Ob endoskopskem posegu opravimo tudi krtačenje in po možnosti odvzamemo endoluminalne biopsije za citološko in histopatološko preiskavo (28).

Izbor farmakološkega zdravljenja zmerne do hudega srbeža pri PSC predstavlja uvedbo bezafibrata (400 mg dnevno) ali rifampicina (150–300 mg dnevno), slednji lahko povzročijo z zdravili povzročen hepatitis po 4–12 tednih uporabe pri do 12 odstotkih bolnikov (44,46).

Endoskopski posegi pri primarnem sklerozirajočem holangitisu

Endoskopske intervencije so pomemben diagnostični in terapevtski pristop pri bolnikih s PSC. Indikacijo za poseg sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju, ki vključuje hepatologe, endoskopiiste in abdominalne radiologe, saj tak pristop omogoča optimalno izbiro kandidatov ter zmanjšuje tveganja, povezana z interventnim zdravljenjem, pri čemer naj poseg izvaja izkušen endoskopist. Terapevtska endoskopska intervencija je indicirana pri bolnikih s klinično relevantnimi zožitvami, ki so opredeljene kot zožitve visoke stopnje skupnega žolčevoda ali jetrnih vodov na slikovni diagnostiki in so povezane z obstruktivno holestazo ali bakterijskim holangitisom (28). Zožitev visoke stopnje je definirana kot zožitev žolčnega voda, ki povzroča več kot 75-odstotno zožitev lumna žolčnega voda (28). Endoskopska dilatacija stenoze izboljša odtok žolča in lahko ugodno vpliva na progres fibroze, pri bolnikih s srbežem pa tega olajša. Epidemiološki podatki kažejo, da se zožitve visoke stopnje pojavijo pri približno polovici bolnikov s PSC (47). Poleg terapevtske vloge ima endoskopski poseg lahko tudi diagnostično vrednost; pri novonastalih ali hitro napredujočih zožitvah žolčevodov oziroma prisotnosti kliničnih ali laboratorijskih znakov, ki vzbujajo sum na malignom, je indicirano endoskopsko vzorčenje tkiva ali celic za citološko ali histološko analizo, kar je ključno za odkrivanje zgodnjega holangiokarcinoma. Kljub jasnim indikacijam za endoskopski poseg pri simptomatskih bolnikih z relevantnimi zožitvami pa pri asimptomatskih bolnikih ostaja nejasno, ali bi redni ERCP z dilatacijo zožitev podaljšali čas do transplantacije jeter, zato tak pristop pri bolnikih brez simptomov ni rutinsko priporočljiv.

Transplantacija jeter

Transplantacija jeter je edina oblika zdravljenja, ki izboljša preživetje bolnikov s PSC (48). Zaradi progresivne narave PSC približno 40 odstotkov bolnikov s to boleznijo potrebuje presaditev jeter. Petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter zaradi PSC znaša nad 80 odstotkov (49). Do ponovitve bolezni v transplantiranih jetrih pride pri četrtini bolnikov, pri čemer je ta stopnja višja pri tistih s pridruženo KVČB. Pri bolnikih s PSC zdravljenje s presaditvijo jeter načeloma obravnavamo v treh različnih kliničnih okoliščinah: pri dekompenzirani jetrni cirozi in jetrnoceličnem raku glede na ustaljene smernice, pri bolnikih s ponavljajočimi se holangitisi, vztrajajočo zlatenico in srbežem kljub endoskopskemu in farmakološkemu zdravljenju ter ob sumu na biliarno neoplazijo nizke stopnje (28). Med omenjenimi skupinami indikacij po navadi ni strogih ločnic, temveč se pri bolniku pojavijo različni znaki in simptomi bolezni. PSC predstavlja približno desetodstotni delež vseh presaditev jeter v Evropi (50). Zaradi vse večje pozornosti, namenjene tveganju za nastanek holangiokarcinoma in kliničnim simptomom, ki zmanjšujejo kvaliteto bolnikovega življenja, se delež bolnikov s PSC v fazi dekompenzirane ciroze v številnih transplantacijskih programih zmanjšuje.

V Sloveniji je bilo v obdobju od junija 1995 do decembra 2023 je transplantiranih 43 bolnikov s PSC, kar predstavlja 10 % vseh transplantacij jeter v preučevanem obdobju. Od tega je bilo 30 (70 %) moških in 13 (30 %) žensk. Mediana starost ob transplantaciji je bila 44 let, pri moških 42,5 let in pri ženskah 51 let.

Pri skupno 12 (27,9 %) bolnikih je prišlo do zgodnjih vaskularnih zapletov, pri 9 (20,9 %) bolnikih do zgodnjih biliarnih zapletov, pri 19 (44,2 %) bolnikih do akutne zavrinitvene reakcije in pri 5 (11,6 %) bolnikih do kronične zavrinitvene reakcije. Ponovno transplantacijo jeter je potrebovalo skupno 9 bolnikov.

Eno- in petletno preživetje bolnikov s PSC je 89-odstotno, 10-letno preživetje je 80,1-odstotno, 15- in 20-letno pa 66,7-odstotno. Najpogostejši vzrok smrti bolnikov s presajenimi jetri zaradi PSC je bila okužba, sledi maligna bolezen, en bolnik je umrl zaradi kardiovaskularnega vzroka, en bolnik zaradi odpovedi presadka, pri dveh bolnikih je ostal vzrok smrti neznan.

ZAKLJUČEK

Primarni sklerozirajoči holangitis je kronična, progresivna bolezen žolčnih vodov z visokim tveganjem za nastanek holangiokarcinoma in kolorektalnega raka. Diagnoza temelji na slikovni diagnostiki in izključitvi sekundarnih vzrokov, zdravljenje pa vključuje ursodeoksiholno kislino, endoskopske posege in simptomatsko terapijo. Transplantacija jeter predstavlja edino kurativno možnost, pri čemer obstaja tveganje za ponovitev bolezni v presadku.

LITERATURA

1. Karlsten TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298–323.
2. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063–74.
3. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frokjaer JB, Buttgerit F, et al. European guideline on IgG4-related digestive disease: UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J* 2020;8:637–66.
4. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016;151:660–9.
5. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321–7.
6. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975–84.
7. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045–55.
8. Hirschfield GM, Karlsten TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587–99.
9. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica* 2021;113:170–84.
10. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161–70.
11. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary sclerosing cholangitis: a concise review of diagnosis and management. *Dig Dis Sci* 2019;64:632–42.
12. Cazzagon N, Sarcognato S, Catanzaro E, Bonaiuto E, Peviani M, Pezzato F, et al. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic criteria. *Tomography* 2024;10:47–65.
13. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:727–39.
14. Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, et al. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol* 2019;4:492–503.

15. Henriksen EKK, Viken MK, Wittig M, Holm K, Folseraas T, Mucha S, et al. HLA haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients of admixed and non-European ancestry. *HLA* 2017;90:228–33.
16. Hov JR, Karlsen TH. The microbiota and the gut-liver axis in primary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:135–54.
17. Silveira MG, Lindor KD. Clinical features and management of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3338–49.
18. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease: clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol* 2018;9:609.
19. Lo SK, Fleming KA, Chapman RW. A 2-year follow-up study of antineutrophil antibody in primary sclerosing cholangitis: relationship to clinical activity, liver biochemistry and ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol* 1994;21:974–8.
20. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:734–41.
21. Zenouzi R, Welle CL, Venkatesh SK, Schramm C, Eaton JE. Magnetic resonance imaging in primary sclerosing cholangitis: current state and future directions. *Semin Liver Dis* 2019;39:369–80.
22. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J, IPSCSG MRIwgot. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC: a position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017;66:1675–88.
23. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;40:39–45.
24. Meagher S, Yusoff I, Kennedy W, Martel M, Adam V, Barkun A. The roles of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy* 2007;39:222–8.
25. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–85.
26. Milkiewicz P, Krawczyk M, Wunsch E, Ponsioen C, Hirschfield GM, Hubscher SG. Primary sclerosing cholangitis with features of autoimmune hepatitis: exploring the global variation in management. *Hepatol Commun* 2020;4:399–408.
27. Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts (cholangiopathies): liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012;60:236–48.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:761–806.
29. Hubers LM, Schuurman AR, Buijs J, Mostafavi N, Bruno MJ, Vermeulen RCH, et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. *JHEP Rep* 2021;3:100385.
30. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706–15.
31. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:940–8.
32. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014;59:1954–63.

33. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2016;111:733–43.
34. Creutzfeldt AM, Piecha F, Schattenberg JM, Schramm C, Lohse AW. Long-term outcome in PSC patients receiving azathioprine: does immunosuppression have a positive effect on survival? *J Hepatol* 2020;73:1285–7.
35. Takakura WR, Tabibian JH, Bowlus CL. The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:71–7.
36. Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, et al. Non-invasive prediction of high-risk varices in patients with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:446–52.
37. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1956–71.
38. Villard C, Nilsson E, Rorsman F, Kechagias S, Nyhlin N, Wermer M, et al. Population-based prospective surveillance of patients with primary sclerosing cholangitis for early detection of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2021;74:156 (abstract 136).
39. Wannhoff A, Brune M, Knierim J, Weiss KH, Rupp C, Gotthardt DN. Longitudinal analysis of CA19-9 reveals individualised normal range and early changes before development of biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:769–78.
40. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B, McCullough AJ. Increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and outcomes in primary sclerosing cholangitis patients without cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2013;58:850–7.
41. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–60.
42. van Erp LW, Cunningham M, Narasimman M, Ale Ali H, Jhaveri K, Drenth JPH, et al. Risk of gallbladder cancer in patients with primary sclerosing cholangitis and radiographically detected gallbladder polyps. *Liver Int* 2020;40:382–92.
43. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:901–10.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
45. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646–59.
46. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145–72.
47. Gotthardt DN, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71:527–34.
48. Shah YR, Nombera-Aznaran N, Guevara-Lazo D, Calderon-Martinez E, Tiwari A, Kanumilli S, et al. Liver transplant in primary sclerosing cholangitis: current trends and future directions. *World J Hepatol* 2023;15:939–53.
49. Berenguer M, Di Maira T, Baumann U, Mirza DF, Heneghan MA, Klempnauer JL, et al. Characteristics, trends and outcomes of liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in female vs male patients: an analysis from the European liver transplant registry. *Transplantation* 2020;105:2255–62.
50. Carbone M, Della Penna A, Mazzarelli C, De Martin E, Villard C, Bergquist A, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis with or without inflammatory bowel disease: a European Society of Organ Transplantation consensus statement. *Transpl Int* 2023;36:11729.

OBRAVNAVA NOSEČNICE S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO

TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

GREGOR NOVAK

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je kronična progresivna bolezen prebavnega trakta, ki pogosto prizadene mlade odrasle v reproduktivnem obdobju. Nosečnost pri bolnicah s KVČB zahteva pozornost in pogovor glede plodnosti, prenosa bolezni na otroka, zdravljenja, izhoda nosečnosti in dojenja. Ključni dejavnik za dober izid je remisija bolezni ob spočetju in njeno vzdrževanje med nosečnostjo. Evropske (ECCO, 2023) in globalne smernice (2025) poudarjajo predzanositveno svetovanje, individualizirani pristop, vključevanje bolnikov v odločitve ter multidisciplinarno obravnavo. Pred spočetjem je pomembno vzpostaviti remisijo, preveriti zdravljenje z objektivnimi markerji in po potrebi optimizirati terapijo. Zagon KVČB ali uporaba sistemskih kortikosteroidov med nosečnostjo je povezana s slabšim izidom (prezgodnji porod, nizka porodna teža, spontani splav idr.). Zato je priporočljivo nadaljevati vzdrževalno terapijo z varnimi zdravili. Zdravila, kot metotreksat in zaviralci JAK, pred nosečnostjo zamenjamo za varnejša. Pri agresivni ali aktivni bolezni lahko uporabimo biološka zdravila skozi celotno nosečnost. Aktivnost bolezni spremljamo čim bolj neinvazivno (laboratorij, fekalni kalprotektin, črevesni ultrazvok). Nosečnost in porod pri bolnicah s KVČB, zlasti z njeno težjo obliko, je najbolje obravnavati multidisciplinarno, vključno z gastroenterologom, ginekologom/porodničarjem in po potrebi abdominalnim kirurgom.

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, napredna terapija, nosečnost, dojenje.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic progressive disease of the digestive tract that often affects young adults during their reproductive years. Pregnancy in patients with IBD requires careful attention and discussion regarding fertility, disease transmission to the child, treatment, pregnancy outcomes, and breastfeeding. A key factor for a favorable outcome is disease remission at conception and maintaining remission throughout pregnancy. European (ECCO, 2023) and global guidelines (2025) emphasize preconception counselling, an individualized approach, shared decision-making, and multidisciplinary management. Before conception, it is important to achieve remission, assess treatment with objective markers, and optimize therapy if necessary. Flare-ups of IBD or

the use of systemic corticosteroids during pregnancy are associated with poorer outcomes (preterm birth, low birth weight, spontaneous abortion, etc.). Therefore, it is recommended to continue maintenance therapy with safe medications. Drugs such as methotrexate and JAK inhibitors are replaced with safer alternatives before pregnancy. In cases of aggressive or active disease, biologic therapies can be used throughout pregnancy. Disease activity should be monitored as non-invasively as possible (laboratory tests, fecal calprotectin, intestinal ultrasound). Pregnancy and delivery in patients with IBD, especially in more severe forms, are best managed in a multidisciplinary setting, including a gastroenterologist, obstetrician/gynaecologist, and, if needed, an abdominal surgeon.

Keywords: chronic inflammatory bowel disease, advanced therapy, pregnancy, breastfeeding.

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) se najpogosteje razvije med 20. in 30. letom starosti, torej v času, ko veliko žensk načrtuje družino (1). Obravnava nosečnic s KVČB je specifičen in klinično pomemben izziv. Vodenje bolnic, ki želijo zanositi oz. so noseče, zato terja natančen pogovor, načrtovanje in celovito multidisciplinarno obravnavo, ki vključuje vprašanja glede spolnosti, prenosa genov KVČB na otroka, vpliva aktivnosti bolezni in zdravil na plodnost in potek nosečnosti, vpliv na izhod nosečnosti in dojenje.

Napačne predstave o zdravilih in bolezenski aktivnosti pogosto vodijo do opustitve terapije, kar poveča tveganje za neugodne izide. Ključna sporočila najnovejših evropskih (2) in globalnih smernic (3) so, da je večina zdravil varnih in da je dosežena remisija bolezni najpomembnejši dejavnik za uspešno nosečnost.

KRONIČNA VNETHA ČREVESNA BOLEZEN

KVČB je bolezen gastrointestinalnega trakta s kroničnim potekom, ki ga spremljajo akutni zagoni in obdobja remisije. Glavni obliki sta ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen. Tipični simptomi vključujejo drisko, kri v blatu, trebušne krče, bolečino, hujšanje in lažne pozive na blato, kar bistveno poslabša kakovost življenja bolnikov. Laboratorijsko so pogosto prisotni povišani vnetni kazalci (CRP), anemija in povišan fekalni kalprotektin, endoskopsko pa vidimo vnetho sluznico z ulkusi. Crohnova bolezen se lahko manifestira tudi s fistulami in abscesi, zlasti v perianalnem predelu (4).

Zunajčrevesne manifestacije so prisotne pri več kot 30 odstotkih bolnikov in vključujejo artritis manjših in velikih sklepov, aksialni spondiloartritis, kožne spremembe (eritema nodosum, pyoderma gangrenosum), bolezni oči (uveitis, skleritis, episkleritis), bolezni jeter in žolčevodov (primarni sklerozantni holangitis), anemijo, osteoporozo in druge. Te manifestacije so včasih še bolj obremenjujoče kot črevesni simptomi (4).

KVČB običajno prizadene mlade odrasle, vrh pojavnosti pa je med 20. in 30. letom starosti (1).

PLODNOST PRI KVČB IN NAČRTOVANJE NOSEČNOSTI

Bolnice s KVČB v remisiji imajo plodnost primerljivo s splošno populacijo. Aktivna bolezen pa lahko vodi v zmanjšano plodnost, bodisi zaradi hormonskih in imunskih sprememb,

psihološkega bremena, disparevnije pri perianalni bolezni ali posledic abdominalnih operacij, pri katerih adhezije in poškodbe jajcevodov zmanjšujejo verjetnost zanositve. Pomembno je poudariti, da večina zdravil za KVČB ne vpliva na plodnost, izjema je metotreksat, ki je teratogen in se ga mora ukiniti vsaj tri mesece pred zanositvijo (2, 3).

Smernice ECCO priporočajo predzanositveno svetovanje, pri katerem ocenjujemo aktivnost bolezni z neinvazivnimi markerji, kot sta fekalni kalprotektin in črevesni ultrazvok, po potrebi pa tudi endoskopsko. Poleg tega ocenimo prehranski status, saj so pomanjkanja vitaminov in mineralov (železo, vitamin D, vitamin B12, folna kislina) pogosta in lahko negativno vplivajo tako na mater kot na plod. Cepljenje proti okužbam, ki jih je mogoče preprečiti, je treba izvesti pred začetkom imunosupresivne terapije, saj so živa cepiva v tem obdobju kontraindicirana (2, 5).

Pri načrtovanju nosečnosti je bistven tudi psihološki vidik. Bolnice pogosto izražajo strah pred prenosom bolezni na otroka, tveganjem za nepravilnosti pri plodu in zapleti med nosečnostjo. Zato je nujen individualiziran pristop, ki temelji na zaupanju, pojasnjevanju dejanskih tveganj in aktivnem sodelovanju bolnice pri odločanju (t. i. shared decision-making) (2, 3).

ZDRAVLJENJE KVČB MED NOSEČNOSTJO

Vzdrževanje remisije je primarni cilj zdravljenja in najpomembnejši dejavnik za uspešno nosečnost. Številne študije so pokazale, da je tveganje za spontani splav, prezgodnji porod ali intrauterini zastoj rasti največje pri aktivni bolezni. Zato svetujemo, da se zdravljenje, ki je bolnico uspešno pripeljalo v remisijo, nadaljuje tudi v nosečnosti (2).

Pri zagonu so pogosto potrebni kortikosteroidi, ki so lahko povezani s slabšimi izhodi nosečnosti, kot so prezgodnji porod, nizka porodna teža in sprejem novorojenčkov v enote intenzivne terapije (6).

Organogeneza pri plodu poteka do končanega 12. tedna nosečnosti, ko je prehod večine zdravil za zdravljenje KVČB skozi posteljico zelo nizek. Zato je uporaba le redkih zdravil kontraindicirana. Izjema med zdravili je metotreksat (ki se sicer zelo redko uporablja), ki ga je treba ukiniti 3 mesece pred predvideno zanositvijo zaradi teratogenosti, in zaviralci JAK, o katerih je premalo podatkov v povezavi z nosečnostjo, saj so prišli na trg v zadnjih letih. Ostala zdravila so med nosečnostjo in kasneje med dojenjem načeloma varna. Aminosalicilati (mesalazin in sulfasalazin) so varni v nosečnosti in med dojenjem. Pri sulfasalazinu je potrebna dodatna suplementacija folne kisline. Kortikosteroidi se pogosto uporabljajo za zdravljenje zagonov, a so povezani z večjim tveganjem za zaplete, kot sta prezgodnji porod in nizka porodna teža. Kljub temu njihova uporaba ob zagonih ostaja potrebna, saj koristi presegajo tveganja (6). Tiopurini (azatioprin, 6-merkaptopurin) so varni in se jih lahko uporablja v nosečnosti ne glede na to, da prehajajo skozi posteljico.

Biološka zdravila, vključno s pripravki anti-TNF (infliksimab, adalimumab, golimumab), vedolizumabom in ustekinumabom, so varna v nosečnosti in ob dojenju. Njihov prenos skozi posteljico se poveča v tretjem trimesečju, a kliničnih posledic za plod doslej niso ugotovili (7).

Varnost bioloških zdravil med nosečnostjo kažejo zadnje raziskave, v katerih tudi kombinirana terapija z biološkimi zdravili in tiopurini ni imela slabših izhodov nosečnosti (7).

V preteklosti smo biološka zdravila ukinjali konec drugega trimesečja, vendar je nato prišlo do številnih zagonov bolezni in slabših izhodov nosečnosti. Zdravljenje z biološkimi zdravili v tretjem trimesečju nima negativnih posledic na izhod nosečnosti ali plod. Sama biološka zdravila ne povzročajo spontanah splavov ali nepravilnega vraščanja posteljice v maternično sluznico, zato niso vzrok krvavitve pri splavu ali grozečem porodu (7).

Prehod bioloških zdravil (protitelesa) skozi posteljico je do 20. tedna nosečnosti zaradi lastnosti posteljice majhen, nato pa se povečuje do poroda z aktivnim prenosom bioloških zdravil skozi posteljico (2, 3). Da bi morebitni škodljivi vpliv bioloških zdravil na plod čim bolj zmanjšali, se z gastroenterologom in perinatologom dogovarjamo o trajanju zdravljenja z biološkimi zdravili v drugi polovici nosečnosti in pred porodom. Jemanje bioloških zdravil v času dojenja je varno, saj zdravila zgolj minimalno prehajajo v mleko. Pri dojenju se moramo podobno kot pri nosečnosti izogibati metotreksatu in zaviralcem JAK (2).

OBRAVNAVA KVČB MED NOSEČNOSTJO

Simptomi in znaki KVČB v nosečnosti se ne razlikujejo od tistih, ki se pojavijo izven nosečnosti. Pri nosečnicah pa se poleg običajnih simptomov lahko pojavi še nezadostno pridobivanje telesne mase ter neustrezna rast ploda v maternici. Diagnostika je podobna kot izven nosečnosti (2).

Za spremljanje bolezni v nosečnosti so ključne neinvazivne metode. Fekalni kalprotektin je zelo zanesljiv marker, ki dobro korelira z aktivnostjo bolezni. Črevesni ultrazvok omogoča varno oceno vnetja črevesne stene ali zapletov brez sevanja. Laboratorijske preiskave, kot sta CRP in hemogram, so nujne za oceno sistemskega vnetja in hranilnega statusa. Endoskopija ni kontraindicirana, a jo izvajamo le, kadar bo vplivala na spremembo zdravljenja (5).

Pri nosečnicah, ki imajo aktivno bolezen ali v nosečnosti prejemajo biološka zdravila ali druge imunomodulatorje, svetujemo vodenje v ambulantni za patološko nosečnosti terciarnega centra.

POROD IN POPORODNO OBDOBJE

Način poroda se določi individualno. Vaginalni porod je mogoč pri večini bolnic, izjema so ženske z aktivno perianalno boleznijo ali ileoanalno anastomozo, pri katerih je zaradi tveganja za poškodbo s posledično inkontinenco priporočljiv elektivni carski rez (2, 3, 5).

Poporodno obdobje pomeni dodatno tveganje za ponovitev bolezni, zato je nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja ključno. Dojenje je priporočeno, saj ima pozitivne učinke na mater in otroka, hkrati pa je večina zdravil varnih. Biološka zdravila prehajajo v materino mleko v zanemarljivih količinah, ki nimajo kliničnega pomena. Izjema ostajajo metotreksat in zaviralci JAK, ki so kontraindicirani (2, 3).

PODATKI V SLOVENIJI

Slovenski register NPIS je v letih 2013–2021 zabeležil 597 nosečnic s KVČB, kar pomeni približno 67 letno, s trendom naraščanja. Od leta 2016 se je povečal delež bolnic, zdravljenih z biološkimi zdravili, ki dosega približno polovico vseh nosečnic s KVČB (8).

Pogostnost spontanah splavov pri KVČB je bila nekoliko višja kot v splošni populaciji (20,4 proti 12,7 odstotka), a se je v zadnjih letih zmanjšuje (15,3 proti 13,1 odstotka). Del težav je še vedno možno pripisati opustitvi zdravljenja ob zanositvi oz. tekom nosečnosti.

Podobne številke veljajo za prezgodnje porode, pri katerih so razlike med bolnicami s KVČB in ostalimi nosečnicami minimalne (7,2 proti 6,8 odstotka). Način poroda se ne razlikuje bistveno od splošne populacije, le delež načrtovanih carskih rezov je nekoliko večji zaradi specifičnih indikacij (21,9 proti 20,8 odstotka) (8). Načrtovani carski rezi so namreč indicirani pri aktivni perianalni bolezni ali določenih predhodnih operacijah (npr. ileoanalni pauč; *angl.* pouch) (2).

Odstotek hipertenzivnih bolezni s preeklampsijo je pri bolnicah s KVČB skoraj enak kot v splošni populaciji (1,8 proti 1,6 odstotka), enako velja za število sprejemov novorojencev na otroško intenzivno terapijo (4,4 proti 3,8 odstotka) (8).

Izboljšanje izidov nosečnosti v zadnjem desetletju lahko povezujemo z večjo dostopnostjo bioloških zdravil, boljšo pripravo bolnic na nosečnost in multidisciplinarno obravnavo (8).

ZAKLJUČEK

Za uspešno nosečnost pri bolnicah s KVČB je ključna remisija bolezni ob spočetju in med nosečnostjo. Večina zdravil, vključno z biološkimi, je varna v nosečnosti in med dojenjem, izjema sta metotreksat in zaviralci JAK. Največje tveganje za neugoden izhod nosečnosti predstavljata aktivna bolezen in uporaba sistemskih kortikosteroidov, ne pa vzdrževalna terapija. Zato je nadaljevanje zdravljenja v nosečnosti ključno, strah pred zdravili pa odveč.

Multidisciplinarna obravnava, predzanositveno svetovanje, individualizirani pristop ter aktivno vključevanje bolnic v proces odločanja so temelj sodobne obravnave. Slovenski rezultati jasno potrjujejo, da lahko ob ustreznem vodenju dosežemo izide nosečnosti, ki so primerljivi s splošno populacijo.

LITERATURA

1. Johnston RD, Logan RFA. What is the peak age for onset of IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:Suppl 2:S4–5.
2. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis* 2023;17:1–27.
3. Mahadevan U, Seow CH, Barnes EL, Chaparro M, Flanagan E, Friedman S, et al. Global Consensus Statement on the Management of Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2025;Aug 28:izaf171.
4. Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care* 2023;50:411–27.
5. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 2019;156:1508–24.
6. Odufalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U, PIANO Investigators from the Crohn's and Colitis Foundation (CCF) Clinical Research Alliance recruited patients for their respective centers for participant enrollment. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut* 2022;71:1766–72.
7. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 202;160:1131–9.
8. Novak G, Fabjan-Vodušek V. Kronična vnetna črevesna bolezen in biološka zdravila v nosečnosti in poporodnem obdobju. 24. Novakovi dnevi : strokovni sestanek ZPMS : nevrološke bolezni v nosečnosti in pri novorojencu : motnje imunosti in imunološka zdravila v nosečnosti in pri novorojenčku. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino Slovenije; 2024. p. 27.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE PORTALNE HIPERTENZIJE

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PORTAL HYPERTENSION

ANDREJ HARI

IZVLEČEK

Portalna hipertenzija je pogost klinični sindrom, ki ga definira povišan tlak v portalnem žilnem sistemu. Najpogostejše je povezana s prisotnostjo napredovale okvare jetrnega tkiva, to je z jetrno cirozo. Zapora na ravni jetrnih sinusoidov vodi v oblikovanje portosistemskih kolateral in pojav dekompenzacij jetrne ciroze. Slednje so odgovorne za povišano umrljivost bolnikov s portalno hipertenzijo. Zgodnja diagnoza klinično pomembnega stadija sindroma omogoča zgodnje zdravljenje z neselektivnimi blokatorji receptorjev beta. Diagnozo lahko postavimo z invazivno oceno tlaka v portalnem venskem sistemu ali z neinvazivnimi testi. Pri slednjih ima vodilno vlogo elastografija jeter, v zadnjih letih so se ji pridružili še elastografija vranice in določeni serumski seštevki. Kombinacijo neinvazivnih testov predstavljajo klinični nomogrami. V relativno obrobno vlogo tako odhaja endoskopija zgornjih prebavil, ki pa lahko doda informacije in zdravljenje v primeru nezmožnosti uvajanja temeljne medikamentozne terapije oziroma v primeru potrebe po dodatni selekciji bolnikov za njeno uvajanje. Dekompenzatorne dogodke zdravimo z endoskopsko terapijo (varikozna krvavitev) ali diuretiki (ascites) ter odvajali (hepatična encefalopatija). V primeru potrebe po kompleksnejši terapiji so na voljo različne radiointerventne oblike zdravljenja, med katerimi ima vodilno vlogo transjugularni znotrajjetrni obvod.

Ključne besede: portalna hipertenzija, elastografija, nomogram, endoskopija, znotrajjetrni obvod.

ABSTRACT

Portal hypertension is a common clinical syndrome defined by elevated pressure in the portal vascular system. It is most often associated with the advanced chronic liver disease, i.e. liver cirrhosis. Obstruction of hepatic sinusoids leads to the portosystemic collaterals formation and towards occurrence of decompensating events. The latter are responsible for the increased mortality of patients with portal hypertension. Early diagnosis of clinically significant portal hypertension allows for early treatment introduction with non-selective beta-blockers. The diagnosis can be made by invasive evaluation of portal venous pressure or with non-invasive tests. In the latter, liver elastography plays a leading role, while spleen elastography, certain serum markers and clinical nomograms have been proposed in the recent years. Upper gastrointestinal endoscopy thus

plays a relatively marginal diagnostic role, but it can add information when we are unable to introduce basic pharmacotherapy, or for further disease stratification. Decompensatory events are treated with endoscopic therapy (variceal bleeding), diuretics (ascites) or laxatives (hepatic encephalopathy). Radiointerventional forms of treatment are available for complex cases, among which transjugular intrahepatic shunt plays a leading role.

Keywords: portal hypertension, elastography, nomogram, endoscopy, intrahepatic shunt.

UVOD

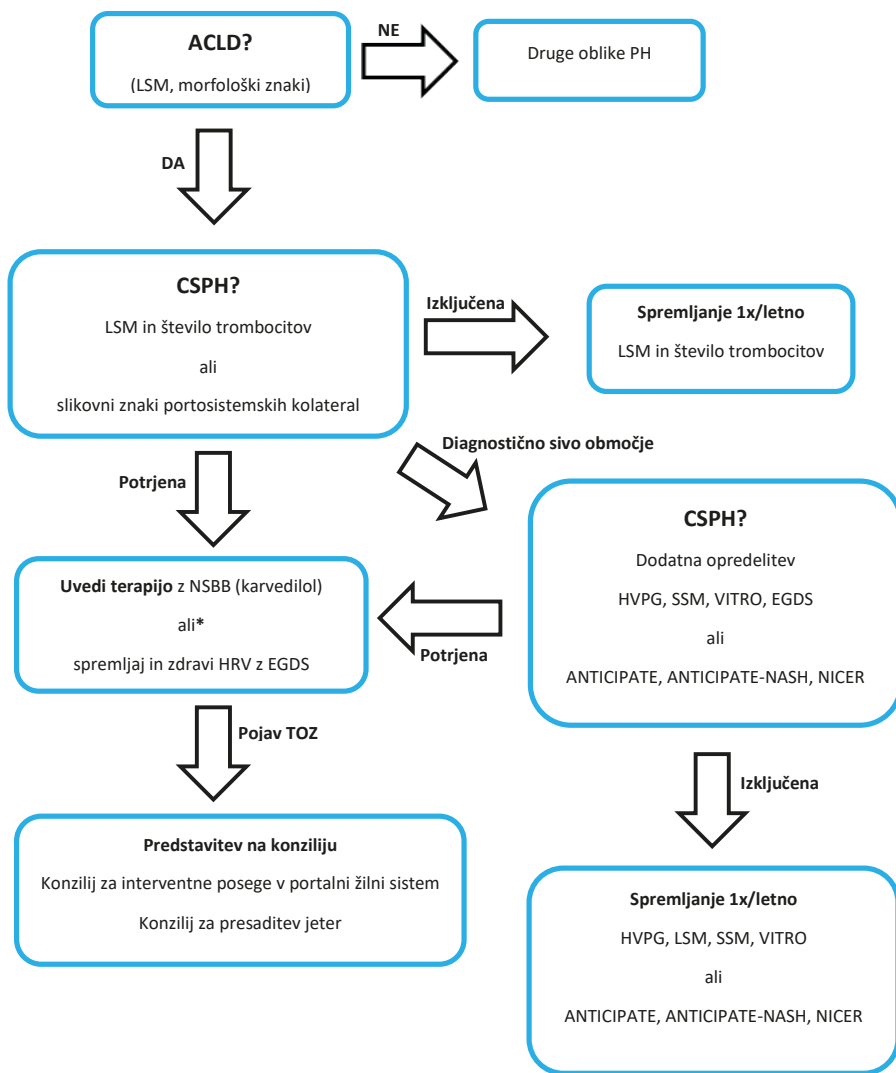
Portalna hipertenzija (PH) je pogost klinični sindrom, ki je definiran kot povišan tlak v portalnem žilnem sistemu. Zaradi povišanega upora proti pretoku krvi se poviša tudi razlika v tlakih med portalno in sistemsko vensko cirkulacijo. Mesto povišanega upora je anatomsko gledano lahko na predjetrnem, znotrajjetrnem ali postjetrnem žilnem nivoju. Stanje dodatno poslabša sekundarni odziv organizma s povečanjem portosistemskega pretoka krvi. V določenem trenutku PH preide v klinično pomemben stadij (klinično pomembna portalna hipertenzija, CSPH), ki lahko vodi do pojava dekompenzatornih dogodkov sindroma (pojav varikozne krvavitve, ascitesa ali hepatične encefalopatije) oziroma do pojava portosistemskih kolateral (varice). CSPH je lahko prisotna pri do 60 odstotkih bolnikov s kompenzirano obliko napredovale kronične bolezni jeter oziroma jetrne ciroze (ACLD). Diagnozo ACLD lahko opredelimo na podlagi morfoloških znakov (UZ ali CT znaki), najpogosteje in najbolj zanesljivo pa z uporabo elastografije jeter (LSM). Potrditvena mejna vrednost LSM je deloma odvisna od etiologije kronične jetrne bolezni, praviloma pa je za potrditev ACLD zanesljiva pri stabilno (parno) izmerjenih vrednostih $LSM > 12\text{--}15\text{ kPa}$ (1).

Znotrajjetrni upor proti pretoku na ravni jetrnih sinusoidov je najpogostejše mesto bolezenskega dogajanja v okviru nastanka PH in je v do 90 odstotkih v zahodnem svetu povezan s kroničnimi boleznimi jeter. Slednje lahko vodijo do nastanka ACLD. Znotrajjetrni presinusoidalni vzroki so čedalje pogostejše prepoznan bolezenski proces in so najpogostejše povezani s portosinusoidalno žilno boleznijo (PSVD) (1).

Poenostavljeni algoritem preiskav v obravnavi bolnika s sumom na obstoj PH predstavlja slika 1. Predlagamo, da bolnika z ACLD in razvito CSPH v obravnavo in spremljanje zmeraj prevzame zdravnik s poglobljenim znanjem področja (hepatolog).

Invazivna ocena tlaka v portalnem žilnem sistemu se opravi kot ocena gradienta tlaka v jetrni veni (HVPg). Predstavlja zlati standard za diagnozo sinusoidalne portalne hipertenzije pri bolnikih z ACLD. HVPg predstavlja razliko med prostim tlakom v jetrni veni (FHVP) in zagozditvenim tlakom v jetrni veni (WHVP). Je tudi najbolj široko validirana preiskovalna metoda za oceno prognoze bolnikov z ACLD ne glede na etiologijo jetrne bolezni (2).

Pri kompenzirani cirozi tveganje za pojav dekompenzacije naraste, ko HVPg doseže vrednost 10 mmHg, s čimer je definirana tudi mejna vrednost za CSPH. Kadar HVPg preseže 16 mmHg, tveganje za smrtnost pomembno naraste, prav tako pa tudi tveganje za pojav portalne venske tromboze (PVT). Prognostična vrednost HVPg je prisotna tudi v obravnavi bolnikov z uspešno ozdravljeno okužbo HCV, dekompenzirano kronično boleznijo jeter in pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter ob že predhodno prisotni kronični jetrni bolezni (ACLF) (2).



Slika 1. Algoritem obravnave bolnika s sumom na obstoj portalne hipertenzije. Legenda: ACLD – kompenzirana jetrna ciroza; PH – portalna hipertenzija; LSM – elastografija jeter; CSPH – klinično pomembna sinusoidalna portalna hipertenzija; NSBB – neselektivni blokatorji receptorjev beta; HVP – gradient tlaka v jetrni veni; SSM – elastografija vranice; VITRO – seštevek VITRO; EGDS – gastroskopija; ANTICIPATE, ANTICIPATE-NASH, NICER – klinični nomogrami; TOZ – težko obvladljivi zapleti portalne hipertenzije; HRV – varice, ki potrebujejo zdravljenje.

* V primeru nezmožnosti prenašanja terapije s karvedilolom.

HVP je posebej koristen pri oceni prisotnosti ali odsotnosti CSPH pri bolnikih, ki spadajo v diagnostično sivo območje (glej razdelek Elastografija jeter, tretji odstavek). V tej skupini bolnikov je HVP preiskovalna metoda izbire, še posebej če je natančna ocena portalnega tlaka ključnega pomena glede kliničnih posledic (npr. v okviru predoperativne ocene tveganja). Znanstveno podprti dokazi kažejo, da je vrednost HVP ≥ 16 mmHg neodvisno povezana s povišano

perioperativno smrtnostjo pri bolnikih s cirozo CHILD A in B. HVPG tako ostaja pomembna komponenta multimodalne stratifikacije bolnika z ACLD pred elektivno operacijo (2).

HVPG lahko uporabimo za namen prognostične informacije glede učinka zdravljenja CSPH z neselektivnimi blokatorji receptorjev beta (NSBB). Znižanje HVPG za > 10 odstotkov v enem letu po uvedbi terapije je povezano z zmanjšanjem tveganja za pojav dekompenzacije ali smrtnost. Rutinska uporaba HVPG za personalizirano vodenje medikamentoznega zdravljenja CSPH zaenkrat ostaja stvar znanstvene razprave, verjetno pa v skupini bolnikov z dekompenzirano obliko ACLD ni smiselna (2).

HVPG ne more oceniti presinusoidalne komponente PH, ki je značilna za določene kronične bolezni jeter (glej razdelek Elastografija jeter, zadnji odstavek) (2).

V zadnjih letih je na voljo meritev portalnega tlaka z uporabo endoskopskega ultrazvoka (EUZ). Metoda lahko preseže določene omejitve, ki jih ima HVPG glede presinusoidalne oblike PH. Zaenkrat ni na voljo zadostno število znanstveno podprtih dokazov o uporabi in prognostični vrednosti metode za področje, ki ga pokriva uporaba HVPG. Pričakujemo nadaljnje usmeritve mednarodnega znanstvenega odbora za področje PH (Baveno) (2).

NEINVAZIVNI TESTI ZA OCENO PORTALNE HIPERTENZIJE

Neinvazivni testi (NIT), ki zmorejo odsevati PH, posebej z vidika izključevanja ali potrditve prisotnosti CSPH ali gastroezofagealnih varic, so korenito spremenili klinično obravnavo PH. Na tem področju ima posebno vlogo LSM, ki zanesljivo opredeli bolnike z napredovalo fibrozo jeter oz. bolnike s tveganjem za pojav dekompenzatornih dogodkov, to je ciljno populacijo za oceno PH. LSM je postala temeljnja preiskava za neinvazivno oceno suma na CSPH in ima v tej skupini bolnikov prognostično vrednost. Klinično uporabnost na področju PH dokazuje tudi elastografija vranice (SSM), ki je druga čedalje pogostejše uporabljena metoda področja (1).

Opredelevitev diagnoze CSPH je za bolnika najbolj koristna, če diagnozi sledi informacija glede klinične prognoze, in še posebej če ima potrditev diagnoze vpiv na zdravljenje stanja. Različni diagnostični modeli, ki so opisani v prispevku, so skušali v svoji statistični zasnovi in kasnejši validaciji slediti tej ideji, in v prvi vrsti odgovarjajo na vprašanje, kakšna je verjetnost, da ima bolnik z določenim kliničnim kontekstom (ACLD) iskano bolezensko stanje (CSPH) glede na rezultate preiskovalne metode (npr. LSM/SSM). Z odgovorom na to vprašanje zmoremo zanesljivo oceniti verjetnost prisotnosti CSPH in se glede na to odločiti o potrebi po spremljanju in zdravljenju (1).

Serumski testi

Bolniki z ACLD imajo zaradi disfunkcije žilnega endotela v portalnem žilnem sistemu in povečane bakterijske translokacije visoke vrednosti antigena von Willebrandovega faktorja (VWF). Diagnostična moč antigena VWF se lahko dodatno izboljša, če njegovo vrednost delimo z vrednostjo števila trombocitov v krvi, kar oblikuje seštevek VITRO. Mejne vrednosti za izključitev CSPH so VITRO < 1,5, za potrditev pa VITRO ≥ 2,5. Seštevek VITRO je posebej uporaben za dodatno klasifikacijo bolnikov, ki glede diagnoze CSPH po merilih LSM spadajo v diagnostično sivo območje. Če za izključitveno mejo uporabimo vrednost < 1,5, se z njegovo uporabo odstotek teh bolnikov s 50 odstotkov zniža na 15 odstotkov. Pomembno je tudi, da imajo bolniki pod omenjeno mejno vrednostjo tako rekoč ničelno ogroženost za pojav dekompenzacije kronične jetrne bolezni in jih lahko tako vodimo kot bolnike brez CSPH. Pomembna trenutna omejitev široke uporabe seštevka VITRO je razlika v laboratorijskih modelih, ki določajo nivo VWF. Validacijske študije so za določanje uporabljale laboratorijski

model Diagnostica Stago, medtem ko so v široki uporabi še avtomatizirani modeli (npr. Werfen ali Siemens), ki sistematično določajo nižje vrednosti VWF v krvi kot Diagnostica Stago. Dokler ne bo prišlo do sistematizacije v laboratorijskem določanju VWF, je treba omenjeni seštevki uporabljati pazljivo pri njegovem prenosu v klinično prakso (1,3).

Slikovne preiskave

Ultrazvok, CT in MRI lahko opredelijo anatomske spremembe, ki so povezane s PH, kot so dilatacija portalnega žilnega sistema, splenomegalija in prisotnost portosistemskih kolateral. Slednje so 100-odstotno specifične za PH in so kot take zadostne za diagnozo CSPH pri bolnikih z ACLD. Po drugi strani pa ti znaki niso zadostno senzitivni in njihova odsotnost ne more biti uporabljena za izključitev CSPH (1).

Nodularnost površine jeter na ultrazvočni in še posebej na CT preiskavi se lahko s pomočjo specifične programske opreme kvantificira in predstavlja objektivni parameter prisotnosti CSPH (t. i. seštevki LSN) (1,4).

Ocena subharmoničnega tlaka z uporabo kontrastnega sredstva Sonazoid kaže obetavne rezultate, ki verjetno dobro korelirajo z invazivno ocenjenimi vrednostmi tlaka v portalnem sistemu (HVPG) (1).

MR ima možnost, da z oceno privzema kotrastnega sredstva, ki temelji na gadoksetni kislini, oceni specifični prenos kontrasta v anatomske ohranjene jetrne celice. Stopnji relativnega obarvanja jeter in hiperintenzivnosti obarvanja portalne vene neodvisno korelirata s prisotnostjo CSPH (1).

Endoskopija zgornjih prebavil da informacije glede prisotnosti varic zgornjih prebavil in portalne hipertenzivne gastropatije. Natančnost preiskave je velika (1).

Elastografija jeter

Elastografske tehnike temeljijo na načelu, da imajo vsa tkiva mehanske in elastične lastnosti, ki jih lahko ocenimo preko odziva tkiva na mehanski dražljaj. Ultrazvočna elastografija za omenjeni dražljaj uporablja ultrazvok natančno določenih frekvenc (*angl.* shear wave) (1,5,6).

Na voljo so tri različne skupine ultrazvočnih metod LSM: VCTE (*angl.* vibration controlled transient elastography), ki je samostojna diagnostična naprava (Fibroscan, Echosens, Francija), kakor tudi pSWE (*angl.* point shear wave elastography) in 2D-SWE (*angl.* two dimensional shear wave elastography), ki sta kot diagnostični modul vključeni v ultrazvočne naprave (1,5,6).

Velika količina znanstveno podprtih dokazov govori v prid napovedne vrednosti LSM za opredelitev CSPH pri bolnikih z ACLD. Optimalna mejna vrednost LSM za postavitev diagnoze CSPH je 25 kPa, pri čemer so izjema bolniki z visokim indeksom telesne mase (ITM). CSPH se lahko izključi pri bolnikih z LSM < 15 kPa in normalno vrednostjo števila trombocitov. Bolniki, ki ne spadajo v nobenega izmed omenjenih kriterijev, ostanejo v t. i. diagnostičnem sivem območju. Študije kažejo, da v klinični praksi v sivo območje spada do 50 odstotkov bolnikov, kar je vodilo v razvoj NIT za dodatno definiranje te skupine bolnikov (1,5).

LSM > 21 kPa ima močno napovedno vrednost za pojav dekompenzacije pri bolnikih z ACLD. LSM ima tudi povezavo s smrtnostjo in tveganjem za pojav jetrnoceličnega karcinoma (HCC) pri bolnikih z ACLD (1).

LSM lahko uporabimo tudi za opredelitev verjetnosti obstoja varic zgornjih prebavil, ki potrebujejo zdravljenje (HRV) pri večini glavnih etiologij kronične jetrne bolezni. Model s

kombinacijo $LSM < 20$ kPa in normalnim številom trombocitov tako izključuje prisotnost HRV s 5-odstotno verjetnostjo napake testa (1,5,6).

Pomembno je vedeti, da je treba LSM uporabljati v obliki dinamičnega spremljanja bolnika z ACLD. Študije kažejo, da spremljanje LSM skozi čas da dodatne informacije glede zvečanja ali zmanjšanja tveganja za pojav dekompenzacije oziroma smrtnosti. Trenutno se priporoča spremljanje LSM enkrat letno, natančni kriteriji glede reklasifikacije bolnikov pa še niso povsem jasni in zahtevajo dodatne študijsko podprte dokaze. Verjetno je klinično pomembna sprememba LSM definirana kot zvečanje ali zmanjšanje rezultata za 20 odstotkov glede na predhodno vrednost (1).

Pomembna omejitev LSM je, da ne zazna presinusoidalne oziroma predjetrne komponente PH. Ta vidik je posebej pomemben pri bolnikih s PSVD, splahnjično vensko trombozo, pa tudi pri bolnikih s holestatsko jetrno boleznijo in MASH (metaboličnemu sindromu pridružen steatohepatitis) (1).

Elastografija vranice

V zadnjih letih sta bili predlagani mejni vrednosti SSM za opredelitev CSPH (> 50 kPa) in za izključitev CSPH (< 21 kPa). Dodatna opredelitev teh bolnikov lahko zmanjša diagnostično sivo območje, če za diagnozo CSPH upoštevamo model opredelitve 2 od 3 kriterijev (za izključitev CSPH: $LSM \leq 15$ kPa, normalno število trombocitov, $SSM \leq 21$ kPa; za potrditev CSPH: $LSM \geq 25$ kPa, znižano število trombocitov, $SSM > 50$ kPa) (1,5).

ELASTOGRAFSKI MODELI

Pomembne študije področja so za izračun verjetnosti prisotnosti CSPH uporabile računske modele oziroma nomograme, ki so dostopni na spletu v obliki avtomatskega računalna. Mednje spadata ANTICIPATE (uporablja se pri bolnikih z ACLD v sklopu alkoholne ali virusne etiologije) in ANTICIPATE-NASH (uporablja se pri bolnikih z ACLD v sklopu steatohepatitisa zaradi metaboličnega sindroma). Kot povsem nov nomogram se predlaga NICER, ki je v izračun dodal še SSM. Uvajanje terapije z NSBB je indicirano, kadar v nomogramu dosežemo ali presežemo 70 odstotkov (1,7).

Kombinacija neinvazivnih in invazivnih metod

Post hoc analiza študije PREDESCI je pokazala, da lahko kombinacija LSM in gastroskopije (opredelitev malih varic) preseže napovedno vrednost HPVPG pri izbiri bolnikov za zdravljenje CSPH. V validacijski kohorti je popolnoma neinvazivni algoritem (LSM, SSM, število trombocitov) dosegel enakovredno raven izbire bolnikov kot HPVPG (1,8).

Kombinacija HPVPG in SSM bi lahko v teoriji natančno ocenila presinusoidalno komponento PH. Področje zahteva dodatne študijske podatke pred vpeljavo metod v redno klinično prakso (1).

NEINVAZIVNI TESTI IN SPECIFIČNE KLINIČNE SKUPINE

Portalna hipertenzija pri bolnikih s povečano telesno maso

Prisotnost debelosti spremeni povezavo med LSM in HPVPG v smeri, da za določeno vrednost LSM povečan BMI pomeni nižjo vrednost HPVPG. Omenjena povezava zahteva skrbno klinično ravnanje v analizi zmanjšanja LSM, ki pogosto sledi zmanjšanju telesne mase, saj ni nujno, da slednje pomeni tudi znižanje portalnega tlaka. Priporoča se uporaba nomograma ANTICIPATE-NASH, ki je bil študijsko validiran v tej skupini bolnikov (1,7).

Portalna hipertenzija in bolniki z ozdravljeno HCV ali zavrto okužbo HBV

NIT po uveljavljanju okužbe s HCV in (verjetno tudi) HBV oziroma kokužbe HBV/HDV so uporabni kot prognostični dejavnik, ne moremo pa jih uporabiti za oceno regresije CSPH. Na voljo je zadosti kliničnih podatkov, da vztrajanje LSM > 25 kPa potrjuje vztrajanje CSPH pri teh bolnikih, in da stabilna vrednost LSM < 12 kPa z normalno vrednostjo števila trombocitov in brez drugih pridruženih etiologij ACLD pomeni odsotnost CSPH. Kot je iz omenjenega razvidno, ostane v diagnostičnem sivem območju precejšnje število bolnikov. Morda se lahko zanje uporablja spremljanje z elastografskim modelom ANTICIPATE ali NICER (1).

Bolniki z jetrnoceličnim karcinomom

NIT se trenutno ne morejo uporabljati za oceno CSPH pri bolnikih z ACLD in HCC. Priporočena uporaba standardnih metod, kot sta HPVG in gastroskopija, seveda v primeru, da prisotnost CSPH vpliva na odločitve o zdravljenju HCC (1).

PORTALNA HIPERTENZIJA NEJASNEGA VZROKA

Pri bolnikih s CSPH nejasnega vzroka so NIT uporabni za identifikacijo možnega vzroka. Pri bolnikih s portalno vensko trombozo (PVT) z LSM ločujemo bolnike s sočasno prisotno jetrno cirozo. Pri bolnikih z obstruktivno PVT brez prisotne ciroze nam lahko SSM da prognostične informacije glede tveganja za pojav varikozne krvavitve. Bolniki s sumom na PSVD imajo prisotne klinične in laboratorijske znake CSPH z normalno ohranjeno jetrno funkcijo. LSM < 10 kPa lahko podpre klinični sum na PSVD. Dodatno lahko v diagnostiki uporabimo razmerje SSM/LSM, ki je višje pri PSVD kot pri bolniku z jetrno cirozo in podobnem stadiju CSPH (1).

HPVG je metoda izbora za opredelitev CSPH kot etiologije ascitesa nejasnega vzroka. LSM lahko potencialno uporabimo za diskriminacijo ascitesa, ki je posledica ACLD ali maligne bolezni peritoneja (1,9).

ZDRAVLJENJE

Celosten pregled zdravljenja področja presega vsebino tega prispevka. Zapisani so le nekateri najpomembnejši zaznamki.

Priporočilo mednarodnega znanstvenega odbora za področje PH (Baveno VII) v primeru potrjene CSPH pri bolniku z ACLD svetuje uvajanje NSBB, zdravlilo izbora je karvedilol z namenom preprečevanja pojava dekompenzacije. Cilj zdravljenja ni le preprečevanje pojava varikozne krvavitve, pač pa katere koli prve dekompenzacije, kar vključuje pojav ascitesa ali hepatične encefalopatije. Znanstveno oporo predlogu daje študija PREDESCI, ki kaže, da uvajanje NSBB zmanjša pojavnost dekompenzacije za do 50 odstotkov, posebej pri bolnikih z ACLD in malimi varicami zgornjih prebavil. Potrebno število zdravljenih bolnikov je majhno in cenovno zelo ugodno (NNT = 4) (10).

NSBB uvajamo tudi iz vidika sekundarne preventive v skupini bolnikov z ACLD po varikozni krvavitvi, prav tako pa tudi pri istih bolnikih po epizodi hepatične encefalopatije ter pojavu ascitesa, ki ne postane odvisen od paracentez. Zdravljenje preprečuje pojav nadaljnjih dekompenzacij in zmanjšuje smrtnost (10).

Temelj zdravljenja akutne varikozne krvavitve predstavljajo endoskopski posegi z ligacijo varic ali lokalno aplikacijo lepila. Tovrstno zdravljenje se uporablja tudi v sklopu primarne preventive varikozne krvavitve pri bolnikih, ki ne morejo prejemati terapije z NSBB, ali v sklopu sekundarne preventive recidiva varikozne krvavitve, pogosto v kombinaciji z NSBB do eradicacije varic zgornjih prebavil (10).

Temelj zdravljenja pojava ascitesa ostaja kombinirana diuretična terapija (spironolakton in furosemid v razmerju 2 : 5). Hepatično encefalopatijo zdravimo s peoralno laktulozo, ponovitve pa z uvedbo rimafpicina (10).

Nekatere zaplete CSPH, kot so na endoskopsko zdravljenje rezistentna varikozna krvavitve ali volumno velike paracenteze ascitesa znotraj enega leta po dekompenzaciji, lahko elektivno zdravimo z vstavitvijo TIPS. Glavni cilj vstavitve TIPS je znižanje tlaka v portalnem sistemu in s tem preprečevanje nadaljnjih zapletov, povezanih s PH. Zmanjšanje tlaka za > 50 odstotkov ali pod 12 mmHg preprečuje nadaljnje varikozne krvavitve. Zmanjšanje tlaka za 60–80 odstotkov pa je povezano z resolucijo ascitesa in sočasno z minimalnim tveganjem za pojav hepatične encefalopatije po vstavitvi TIPS (1,11).

V zadnjih letih se je uveljavil koncept zgodnjega TIPS, ki skuša na podlagi znastvenih priporočil izluščiti podskupino bolnikov z visokim tveganjem za zgodnji recidiv varikozne krvavitve. Vstavitve TIPS pri teh bolnikih opravimo znotraj 5–7 dni po epizodi varikozne krvavitve, saj pomembno zmanjša enoletno smrtnost (11). Kandidata za zgodnji TIPS se predstavi dežurnemu zdravniku KOGE, ki na podlagi prejetih informacij primer predstavi v timski obravnavi klinike (zdravnik intenzivist, hepatolog, radiolog), ki je na voljo vsakodnevno.

Nekatere oblike zapletov, kot so na medikamentozno zdravljenje rezistentna oblika hepatične encefalopatije ali obsežni spleti varic gastrofundusa, lahko zdravimo z različnimi oblikami transvenske obliteracije večjih sistemov portosistemskih kolateral (12,13). Novejše metode tega področja za dostop do varikoznih spletov uporabljajo EUZ (14).

Kandidate za endoskopsko ali radiointerventno zdravljenje zapletov CSPH se na podlagi predložene dokumentacije enkrat tedensko predstavi na konziliju za interventne posege v portalni venski sistem, KOGE.

Dokončno rešitev za bolnika s ponavljajočimi dekompenzacijami predstavlja zdravljenje s presaditvijo jeter. Kandidate za tovrstno zdravljenje se predstavi na podlagi predložene celostne dokumentacije enkrat tedensko na konziliju za presaditev jeter, KOGE.

LITERATURA

1. Mandorfer M, Abalde JG, Berzigotti A. Non-invasive assessment of portal hypertension: Liver stiffness and beyond. *JHEP Rep* 2024;7:101300.
2. Bettinger D, Berzigotti A, Mandorfer M, Ripoll C, Labenz C, Ziser E, et al. Transjugular diagnostic procedures in hepatology: Indications, techniques and interpretation. *JHEP Rep* 2025;7:101437.
3. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Bauer D, Paternostro R, Scheiner B, et al. The Sequential Application of Baveno VII Criteria and VITRO Score Improves Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1854–63.e10.
4. Souhami A, Sartoris R, Rautou PE, Cauchy F, Bouattour M, Durand F, et al. Similar performance of liver stiffness measurement and liver surface nodularity for the detection of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020;2:100147.

5. Ferraioli G, 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.
6. 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.
7. Pons M, Augustin S, Scheiner B, Guillaume M, Rosselli M, Rodrigues SG, et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2021;116:723–32.
8. Dajti E, Villanueva C, Berzigotti A, Brujats A, Albillos A, Genescà J, et al; PREDESCI trial investigators. Exploring algorithms to select candidates for non-selective beta-blockers in cirrhosis: A post hoc analysis of the PREDESCI trial. *J Hepatol* 2025;82:490–8.
9. Hari A, Štabuc A. Possible use of 2D shear wave liver elastography in new-onset ascites evaluation. *BMC Gastroenterol* 2024;24:68.
10. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959–74.
11. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep* 2020;2:100122.
12. Zhu Y, Wang X, Luo X, Yang L. Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BROTO) or Coil-Assisted Retrograde Transvenous Obliteration (CARTO): Which One Do We Choose? *Am J Gastroenterol* 2018;113:1901–2.
13. Sahney A, Wadhawan M. Encephalopathy in Cirrhosis: Prevention and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12:927–36.
14. Samanta J, Nabi Z, Facciorusso A, Dhar J, Akbar W, Das A, et al. EUS-guided coil and glue injection versus endoscopic glue injection for gastric varices: International multicentre propensity-matched analysis. *Liver Int* 2023;43:1783–92.

Dodatna razlaga v prispevku uporabljenih kratic

CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija

ACLD – napredovala kronična bolezen jeter oziroma jetrna ciroza

PSVD – portosinusoidalna žilna bolezen jeter

HVPG – gradient tlaka v jetrni veni

FHVP – prosti tlak v jetrni veni

WHVP – zagozditveni tlak v jetrni veni

ACLF – akutna odpoved jeter ob prisotni kronični bolezni jeter

NSBB – neselektivni blokatorji receptorjev beta

LSM – ocena trdote jeter

SSM – ocena trdote vranice

VWF – von Willebrandov faktor

CT – slikovna tomografija

MRI – magnetna resonanca

LSN – nodularnost površine jeter

HCC – jetrnocelični karcinom

HRV – varice, ki potrebujejo zdravljenje

HCV – virus hepatitisa C

HBV – virus hepatitisa B

HDV – virus hepatitisa D

NNT – potrebno število zdravljenih bolnikov

KOGE – klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

GASTROENTEROPANKREATIČNE NEUROENDOKRINE NEOPLAZME – KLINIČNA POT

GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE NEOPLASMS – CLINICAL PATHWAY

SAŠA ŠTUPAR¹, ALOJZ ŠMID^{1,2}

IZVLEČEK

Neuroendokrine neoplazme (NEN) prebavil so epitelijski tumorji, ki izvirajo iz neuroendokrinih celic in predstavljajo več kot polovico vseh novoodkritih NEN. Diagnoza temelji na histopatološki analizi z določitvijo diferenciacije, gradusa in proliferacijskega indeksa (Ki-67). NEN delimo na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) in slabo diferencirane neuroendokrine karcinome. Ključni diagnostični postopki vključujejo slikovne preiskave (CT, MR) ter funkcionalno slikanje s PET/CT somatostatinskih receptorjev. Slednje omogoča oceno izraženosti somatostatinskih receptorjev, kar je v pomoč pri oceni razširjenosti bolezni in odločitvi glede zdravljenja. Zdravljenje je individualizirano glede na razširjenost in biološke značilnosti tumorja ter vključuje kirurško resekcijo, somatostatinske analoge, peptidno receptorsko radionuklidno terapijo, tarčna zdravila (everolimus, sunitinib, kabozantinib) in kemoterapijo. Bolniki potrebujejo dosmrtno sledenje zaradi možnosti ponovitve.

Ključne besede: neuroendokrine neoplazme prebavil, PET/CT somatostatinskih receptorjev (SSTR), somatostatski analogi, peptidna receptorska radionukleotidna terapija (PRRT), tarčna zdravila.

ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NEN) of gastrointestinal tract and pancreas are epithelial tumors originating from neuroendocrine cells and account for more than half of all newly diagnosed NENs. Diagnosis is based on histopathological analysis, including assessment of differentiation, grading, and the proliferative index (Ki-67). NENs are classified into well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. Key diagnostic procedures include imaging studies (CT, MRI) and functional imaging with somatostatin receptor PET/CT. The latter enables evaluation of somatostatin receptor expression, which aids in assessing disease extent and guiding treatment decisions. Treatment is individualized based on tumor spread and biological characteristics and may include surgical resection, somatostatin analogs, peptide receptor radionuclide therapy, targeted therapies (everolimus, sunitinib, cabozantinib), and chemotherapy. Lifelong follow-up is required due to the risk of recurrence.

Keywords: gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, somatostatin receptor PET/CT, somatostatin analogs, peptide receptor radionuclide therapy, targeting drugs.

UVOD

Nevroendokrine neoplazme (NEN) so epitelijske novotvorbe, ki izvirajo iz nevroendokrinih celic, prisotnih v različnih organih po vsem telesu. NEN prebavi (angl. gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NEN) predstavljajo več kot polovico vseh novoodkritih NEN.

Incidenca GEP-NEN v zadnjih desetletjih narašča, kar pripisujemo predvsem napredku v diagnostičnih metodah, jasnejši klasifikaciji ter večji ozaveščenosti o bolezni. Po podatkih ameriškega programa SEER (angl. Surveillance, Epidemiology and End Results) se je skupna letna incidenca NEN (vseh lokalizacij, stadijev in gradusov) med letoma 1975 in 2021 povečala za več kot petkrat, z 1,64 na 8,52 primera na 100.000 prebivalcev letno (1). Kljub temu GEP-NEN po incidenci še vedno sodijo med redke rake.

Zaradi pogosto indolentnega poteka bolezni in napredka v terapevtskih možnostih pa je preživetje bolnikov z NEN nižjega gradusa dolgo, kar se odraža v rastoči prevalenci. Tako so NEN po prevalenci četrta najpogostejša skupina rakov med vsemi lokalizacijami in druga najpogostejša skupina med raki prebavi (2).

V nadaljevanju bomo predstavili osnovne značilnosti GEP-NEN, vključno z njihovo klasifikacijo in patohistološkimi lastnostmi, diagnostičnimi pristopi ter možnostmi zdravljenja. Poseben poudarek bomo namenili obravnavi NEN posameznih organov znotraj prebavi, saj se ti med seboj razlikujejo glede na biološko vedenje, klinično sliko in terapevtske pristope.

PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI IN KLASIFIKACIJA NEN

Histopatološka analiza tkiva je zlati standard postavitve diagnoze NEN (3). Vsebovati mora oceno morfoloških značilnosti (diferenciacije neoplazme) ter opredelitev proliferacijske aktivnosti (na podlagi deleža celic z jedrnim izražanjem Ki-67 in števila mitoz v mm² tkiva). Za diagnozo je nujen dokaz nevroendokrine diferenciacije, ekspresije sinaptofizina ali kromogranina (3, 4). V skladu s klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije NEN delimo na dobro diferencirane nevroendokrine tumorje (NET) in slabo diferencirane nevroendokrine karcinome (NEC) (5). NET nadalje glede na delež deležih se celic razdelimo v tri graduse (tabela 1) (3).

Tabela 1. Klasifikacija NEN.

NEN	Diferenciacija	Gradus	Število mitoz (mitoze/2 mm ²)	Ki-67 indeks (%)
NET	Dobro diferenciran	G1	< 2	< 3
		G2	2–20	3–20
		G3	> 20	> 20
NEC – drobnocelični	Slabo diferenciran	G3	> 20	> 20 (navadno > 50)
NEC – velikocelični		G3	> 20	

DIAGNOSTIKA

Klinična slika

Nefunkcionalni NEN so pogosto najdeni naključno ali zaradi nespecifičnih simptomov zaradi tumorskega bremena, medtem ko funkcionalni NEN povzročajo simptome že zgodaj, ko je tumor majhen. Klinične slike so opisane pri posameznih organih in v tabeli 2.

Biokemični markerji

Najpogosteje uporabljeni biokemični marker je serumski kromogranin A (4). Bazalna vrednost kromogranina A ima lahko prognostični pomen, saj višje vrednosti korelirajo s slabšim izhodom zdravljenja in progresom tumorja (7). Kljub temu ni primeren za presejanje na NEN, saj so vrednosti lahko povišane zaradi številnih dejavnikov (zdravljenje z zaviralci protonske črpalke ali steroidi, oslabiljeno delovanje ledvic, jeter, srčno popuščanje, kronični atrofični gastritis itd.), hkrati pa imajo lahko bolniki z NEN normalne ravni kromogranina A (4,8).

5-hidroksi-indoleacetična kislina (5-HIAA) je presnovek serotonina, ki ga izločajo predvsem dobro diferencirani NET z izvorom v tankem črevesu. Je najbolj senzitiven laboratorijski test za postavitev diagnoze karcinoidnega sindroma (8). Ravni merimo v 24-urnem seču, določitev pa je potrebna pri vseh napredovalih NET tankega črevesa (vključno z NET dvanajstnika), pri vseh NET pljuč in NET jajčnika ne glede na stadij bolezni, bolnikih z NET neznanega izvora z metastazami v jetrih in bolnikih s klinično sliko karcinoidnega sindroma. Kot alternativa se lahko uporabi tudi meritev plazemske ali serumske 5-HIAA, vendar ti meritvi zaenkrat še nista dostopni v Sloveniji (5,8).

Pri funkcionalnih NEN trebušne slinavke in dvanajstnika lahko v primeru ustrezne klinične slike v serumu najdemo povišane koncentracije hormonov (tabela 2) (4,9).

Novejši marker je NETest – test mRNA, ki analizira 51 genov transkriptoma. Uporablja se lahko predvsem za sledenje učinkovitosti zdravljenja in oceni prognoze bolezni. Njegova slabost je omejena dostopnost in pomanjkanje popolne specifičnosti za NEN (5,6).

Slikovne preiskave

Tako kot pri drugih malignih novotvorbah je tudi pri NEN ključni del diagnostične obravnave in sledenja bolezni natančna ocena razširjenosti z morfološkimi slikovnimi preiskavami – računalniško tomografijo (CT) ali magnetno resonanco (MR). Namen morfoloških slikovnih preiskav je določitev lokacije primarnega tumorja, prisotnosti metastaz, ocena kirurške resektabilnosti ter spremljanje učinkovitosti zdravljenja.

Prednost CT je zaznavanje anatomskih značilnosti, ki so pomembne za oceno kirurške resektabilnosti – lokalizacija bolezni, odnosa do sosednjih struktur (predvsem žilja) in prizadetosti bezgavk (10). Z MR lahko prikažemo drobne spremembe v jetrih, trebušni slinavki, kosteh in možganovini (4,11,12). Endoskopski ultrazvok (EUZ) uporabljamo pri oceni lokalne razširjenosti, uporaben je tudi pri odkrivanju majhnih (pogosto funkcionalnih) NEN v trebušni slinavki in ne nazadnje pri EUZ vodenih biopsijah sprememb.

Več kot 90 odstotkov dobro diferenciranih GEP-NEN ima izražene somatostatinske receptorje. Zato imajo posebno mesto v diagnostiki NEN funkcionalne slikovne metode za prikaz somatostatinskih receptorjev. PET/CT slikanje somatostatinskih receptorjev (PET/CT SSTR), pri katerem se za označevalce somatostatinskih receptorjev uporabljajo 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTATATE in 68Ga-DOTANOC, je zaradi boljše senzitivnosti in ločljivosti tako rekoč popolnoma nadomestil Octreoscan (SPECT/CT) (5, 6). PET/CT SSTR ima visoko senzitivnost za večino NET in lahko v primerjavi s CT bolje prikaže majhne zasevke in zasevke v kosteh, bezgavkah in na peritoneju. Visokoobčutljiv je tudi za majhne primarne NET tankega črevesa (10, 11). Hkrati s pomočjo tega slikanja določimo, kateri bolniki so primerni za zdravljenje s somatostatinskim analogom ali peptidno receptorsko radionukleotidno terapijo (PRRT) (4,5). Kljub temu pa PET/CT SSTR ne more nadomestiti morfološkega slikanja (CT/MR), saj nima dovolj dobre anatomske topografije in ne prikaže NEN, ki ne izražajo somatostatinskih receptorjev (6). Pri interpretaciji

je potrebna previdnost, saj je povišani privzem radiofarmaka lahko prisoten tudi pri drugih procesih (drugi benigni ali maligni tumorji, vnetni in fiziološki procesi, npr. meningiomi, fiziološki privzem v uncinatusu trebušne slinavke). Zato PET/CT SSTR ni primeren kot presejalno orodje.

PET/CT s fluorodeoksiglukozo (PET/CT FDG) se uporablja komplementarno s PET/CT SSTR pred odločitvijo za zdravljenje s PRRT ter pri lokaliziranih NET G3 in NEC pred odločitvijo o kirurškem zdravljenju (4,5).

ZDRAVLJENJE

Kirurško in lokoablativno zdravljenje

Kirurško zdravljenje je temeljni način zdravljenja bolnikov z NEN in edino zdravljenje, ki omogoča ozdravitev. Vendar je radikalna resekcija mogoča le pri približno 30 odstotkih bolnikov, hkrati so tudi po uspešni resekciji ponovitve bolezni pogoste, zato je potrebno redno spremljanje (4).

Pri dobro diferenciranih NET G1 in G2 je kirurško zdravljenje smiselno tudi v primeru prisotnosti omejenih jetrnih metastaz, kadar je mogoče doseči popolno odstranitev tumorskega bremena. Resekcija primarnega tumorja ali jetrnih zasevkov z namenom zmanjšanja bremena bolezni (četudi ni možno doseči popolne resekcije) je smiselna v primeru izrazitih simptomov zaradi lokalnega razraščanja tumorja ali pri kontroli simptomov zaradi izločanja hormonov (4).

Glede na število metastaz in prisotnost simptomov lahko bolnike z NEN zdravimo tudi z loko-regionalnimi metodami, kot so transarterijska kemoembolizacija, mikrovalovna ablacija in transarterijska radioembolizacija (13).

Somatostatinski analogi

Somatostatinski receptorji, ki so izraženi na površini celic NET, predstavljajo oprijemališče za terapijo s somatostatinskimi analogi (SSA) in PRRT.

SSA predstavljajo prvo linijo sistemskega zdravljenja lokalno napredovalih neresektabilnih ali metastatskih GEP-NET z izraženimi somatostatinskimi receptorji, ki imajo Ki-67 < 10 %. V tej skupini bolnikov imata SSA oktreotid in lanreotid antiproliferativni učinek, ki je bil dokazan v randomiziranih študijah – PROMID (oktreotid) in CLARINET (lanreotid) (4). SSA zmanjšajo tudi simptome, povezane s povečanim izločanjem hormonov pri funkcionalno aktivnih NET – karcinoidnega sindroma, VIPoma, glukagonoma in gastrinoma (14).

Oktreotid je dostopen v kratkodelujoči podkožni obliki ali dolgodelujoči intramuskularni obliki (Sandostatin LAR®). Lanreotid (Somatuline Autogel®) je dostopen le v dolgodelujoči obliki in se aplicira globoko v podkožje. Dolgodelujoči formulaciji SSA se aplicirata na 28 dni, za boljšo kontrolo simptomov ali preprečevanje progressa bolezni pa se lahko odmerki poviša ali pa skrajša interval med posameznimi odmerki (4,14).

Najpogostejši stranski učinki SSA so bolečina v trebuhu, driska, flatulenca, slabost, hiperglikemija, podkožni vozliči na mestu aplikacije zdravila, hipertiroza in razvoj žolčnih kamnov. Steatorejo, ki je posledica zavore eksokrine funkcije trebušne slinavke, lahko zdravimo z nadomeščanjem pankreatičnih encimov (4,14).

Peptidna receptorska radionukleidna terapija

Peptidna receptorska radionukleidna terapija (PRRT) je tarčna oblika sistemskega zdravljenja, namenjena bolnikom z lokalno napredovalimi neresektabilnimi ali metastatskimi GEP-NET, pri katerih želimo doseči zmanjšanje bremena bolezni oz. simptomov. Uporablja se

lahko v prvi liniji sistemskega zdravljenja ali ob progresu po zdravljenju z drugimi sistemskimi zdravljenji (15).

PRRT temelji na uporabi peptidnih analogov somatostatina, ki so vezani na radioaktivni izotop (najpogosteje Lutecij-177 DOTATATE). Ti kompleksi se specifično vežejo na somatostatinske receptorje na površini tumorskih celic. Po internalizaciji omenjenega kompleksa se v celici sprosti lokalizirano sevanje beta, ki povzroči poškodbe DNK in s tem celično smrt tumorskih celic, ob relativnem varovanju zdravega tkiva. Zdravljenje poteka v obliki intravenske infuzije Lutecijevega-177 DOTATATE v štirih ciklih z intervalom 8 tednov med posameznimi aplikacijami. V primeru progressa po predhodno učinkovitem PRRT je pri nekaterih bolnikih mogoče zdravljenje ponoviti (6,15).

Možni neželeni učinki PRRT so slabost, bruhanje in oslabelelost. Lahko se pojavi zmanjšano delovanje kostnega mozga ter poslabšanje delovanje ledvic, ki pa sta navadno le prehodna (4).

Molekularna tarčna terapija

Everolimus je zaviralec poti mTORin zavira proliferacijo celic in angiogenezo. Indiciran je za zdravljenje lokalno napredovalih in metastatskih dobro diferenciranih G1 in G2 GEP-NET, manj pa je dokazov za učinkovitost zdravljenja G3 GEP-NET (14, 16). Pri metastatskih inzulinomih lahko zmanjša pogostnost in intenzivnost hipoglikemij. Uporablja se v obliki peroralne terapije. Glavni neželeni učinki so stomatitis, izpuščaj, driska, hiperglikemija, utrujenost in povečano tveganje za okužbe. Resen, a redek neželeni učinek je neinfekcijski pnevmonitis (14).

Sunitinib je peroralni antiangiogeni tirozinkinazni inhibitor, ki se uporablja za zdravljenje lokalno napredovalih ali metastatskih NET trebušne slinavke (14,17). Najpogostejši stranski učinki so driska, slabost, bruhanje, stomatitis, inapetenca, utrujenost in povišan krvni tlak (14).

Kabozantinib je večtarčni tirozinkinazni inhibitor, ki se uporablja za zdravljenje dobro diferenciranih GEP-NET, pri katerih je prišlo do progressa na vsaj eni obliki sistemskega zdravljenja (18). Neželeni učinki so podobni kot pri zdravljenju s sunitinibom.

Kemoterapija

Kemoterapijo s kombinacijo peroralnih zdravil kapecitabina in temozolamida uporabljamo pri zdravljenju lokalno napredovalih ali neresektibilnih dobro diferenciranih G3 GEP-NET in v primeru GEP-NET G1 ali G2 z velikim tumorskim bremenom oz. hitro napredujočo boleznijo (še posebno pri NET brez izraženih SSTR) (4,19,20). Neželeni učinki so zavora kostnega mozga, hepatopatija, driska, slabost, bruhanje, oslabelelost in povečano tveganje za okužbe (19).

Kemoterapija s kombinacijo cisplatina in etopozida oz. karboplatina in etopozida se uporablja pri zdravljenju slabo diferenciranega nevroendokrinega karcinoma – bodisi kot adjuvantno zdravljenje po kirurškem zdravljenju ali kot prva linija pri primarno metastatskem NEC (4, 20). Kot druga linija sistemskega zdravljenja NEC se lahko uporabi kemoterapija po shemi FOLFOX, FOLFIRI ali kapecitabin-temozolamid, vendar je študij na tem področju malo (20,21).

SLEDENJE

Razen v primeru izjem, ki bodo omenjene pri posameznih organih, je potrebno dosmrtno sledenje za zaznavo ponovitve bolezni po operativnem zdravljenju ali za oceno uspešnosti sistemskega zdravljenja.

Interval spremljanja je odvisen od lokacije primarne NEN, histoloških značilnosti (gradus,

prisotnost limfovaskularne in perinevralne invazije ipd.), razširjenosti bolezni in oblike zdravljenja. Slikovna diagnostika se opravi na 3–12 mesecev, v primeru dolgotrajnega sledenja (več kot 5 oz. 10 let) bolnikov z nizkim tveganjem za ponovitev pa tudi na 2–3 leta. Za sledenje se navadno opravlja s CT pri starejših in MR pri mlajših bolnikih. Glede na klinično sliko in rezultate morfoloških preiskav pa se po presoji klinika opravi tudi PET/CT SSTR (4,12).

NET ŽELODCA

Večino NET želodca je odkritih naključno na gastrokopiji. Poznamo tri različne tipe NET želodca (22):

- tip I: posledica hipergastrinemije ob kroničnem atrofičnem gastritisu (75–80 %),
- tip II: posledica hipergastrinemije v sklopu Zollinger-Ellisonovega sindroma (5 %),
- tip III: sporadične lezije, ki niso povezane s hipergastrinemijo (15–25 %).

Ob odkritju NET želodca moramo odvzeti še biopsije sluznice antruma in korpusa želodca – v primeru, da histološki pregled pokaže pridružen kronični atrofični gastritis, gre za NET želodca tipa I. V primeru suma na avtoimuni gastritis se priporoča še določitev protiteles proti parietalnim celicam in intrinzičnemu faktorju, dodatno pa še določitev ravni B12 in ščitničnih hormonov (22).

NET želodca tipa I so navadno multipli, manjši od 2 cm in z nizkim Ki-67 indeksom (≤ 5 %). NET želodca tipa I, manjši od 10 mm, ne potrebujejo morfoloških preiskav, namenjenih za oceno razširjenosti bolezni, saj je verjetnost za metastaze nizka. NET želodca tipa III so navadno solitarni, pogosto večji od 2 cm v premeru, lokalne ali jetrne metastaze pa so že prisotne pri večini bolnikov v času postavitve diagnoze (4,22). Diagnostični algoritem in zdravljenje NET želodca sta prikazana na sliki 1.

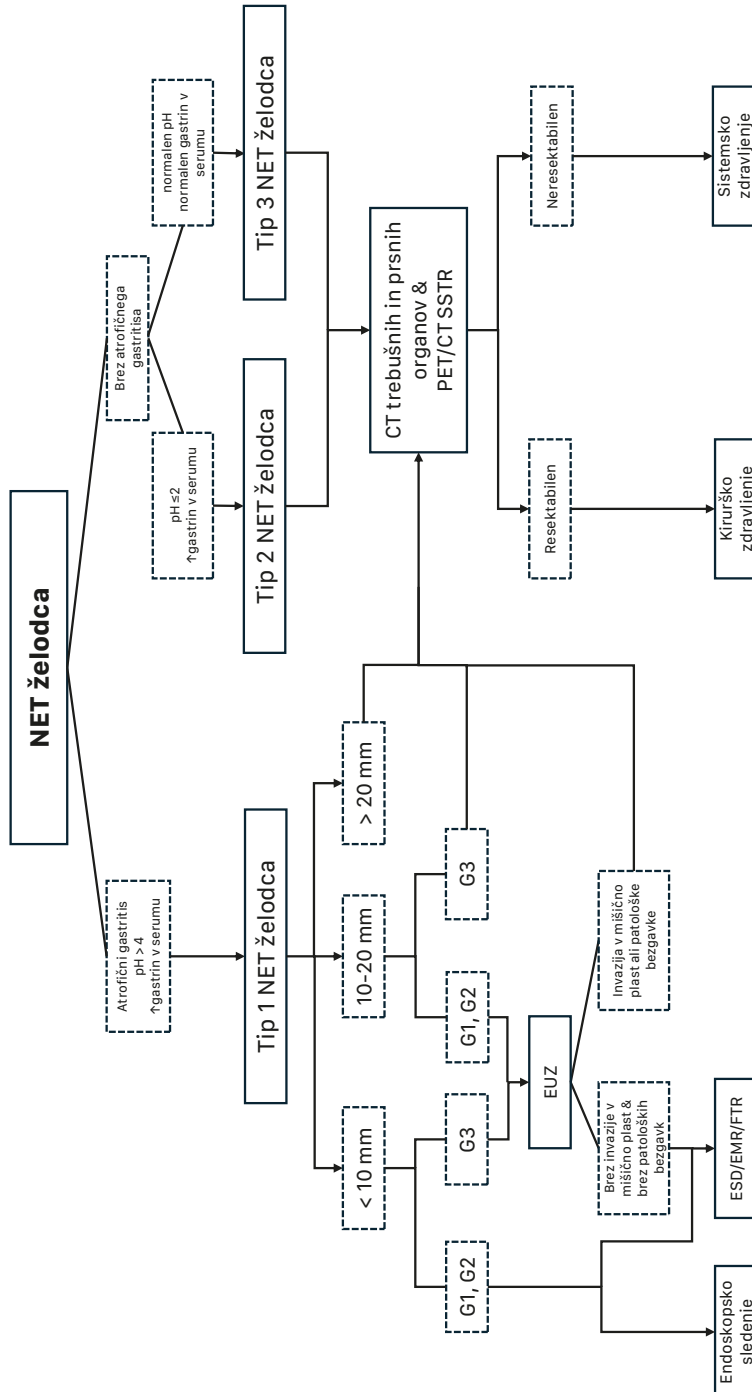
NET DVANAJSTNIKA

Prav tako kot NET želodca so tudi NET dvanajstnika večinoma naključno najdeni na gastro-duodenoskopiji, lahko pa so tudi vzrok za anemijo ali v primeru velikih lezij za obstrukcijo. Najpogostejše jih najdemo v prvem ali drugem delu dvanajstnika in imajo izgled polipa. Prevladujejo nefunkcionalni NET, redko lahko izločajo gastrin ali somatostatin (22).

Ob odkritju NET dvanajstnika je treba opraviti oceno razširjenost bolezni s CT in PET/CT SSTR (22).

NET dvanajstnika G1, ki so manjši od 5 mm in na morfoloških preiskavah nimajo znakov razsoja, se lahko odstrani z endoskopsko mukozno resekcijo. V primeru, da so večji od 5 mm, pred odločitvijo o endoskopski ali kirurški resekciji potrebujejo EUZ; v primeru invazije v muscularis proprio je potrebno kirurško zdravljenje. Operativno zdravljenje je potrebno pri vseh NET, ki so večji od 10 mm, NET G2 in G3, v primeru limfovaskularne invazije ali v primeru funkcionalnega NET. Za lezije, manjše od 20 mm, zadošča duodenektomija z limfadenektomijo vsaj osmih bezgavk, brez resekcije trebušne slinavke. V primeru, da NET zajema ampulo ali se nahaja v periampularni regiji, je potrebna pankreatikoduodenektomija z limfadenektomijo, ne glede na velikost, saj so ti NET bolj agresivni (4,22).

Sistemsko zdravljenje NET dvanajstnika je enako kot NET trebušne slinavke (4).



Slika 1. Diagnostika in zdravljenje NET želodca.

NET TREBUŠNE SLINAVKE

NET trebušne slinavke (*angl.* pancreatic NET, pNET) predstavljajo 1–2 odstotka vseh neoplazem trebušne slinavke. Večina pNET je nefunkcionalnih (NF pNET), 20–30 odstotkov pa je funkcionalnih (4). Za postavitev diagnoze funkcionalnega pNET mora biti prisotna ustrezna klinična slika v kombinaciji z biokemično dokazano povečano koncentracijo specifičnega hormona (tabela 2) (9). pNET so lahko povezani tudi z genetskimi sindromi, kot so MEN1, sindrom von Hippel-Lindau, nevrobromatoza tipa I in tuberozna skleroza. pNET v sklopu MEN1 so navadno številni, nefunkcionalni in se lahko razvijejo že v drugem desetletju življenja (6).

Večina nefunkcionalnih pNET (NF pNET) je odkritih naključno na slikovnih preiskavah, lahko pa povzročajo nespecifične simptome v smislu bolečin, hujšanja, inapetence in slabosti. V primeru lokalizacije v glavi trebušne slinavke lahko povzročijo obstrukcijo žolčnih vodov (4).

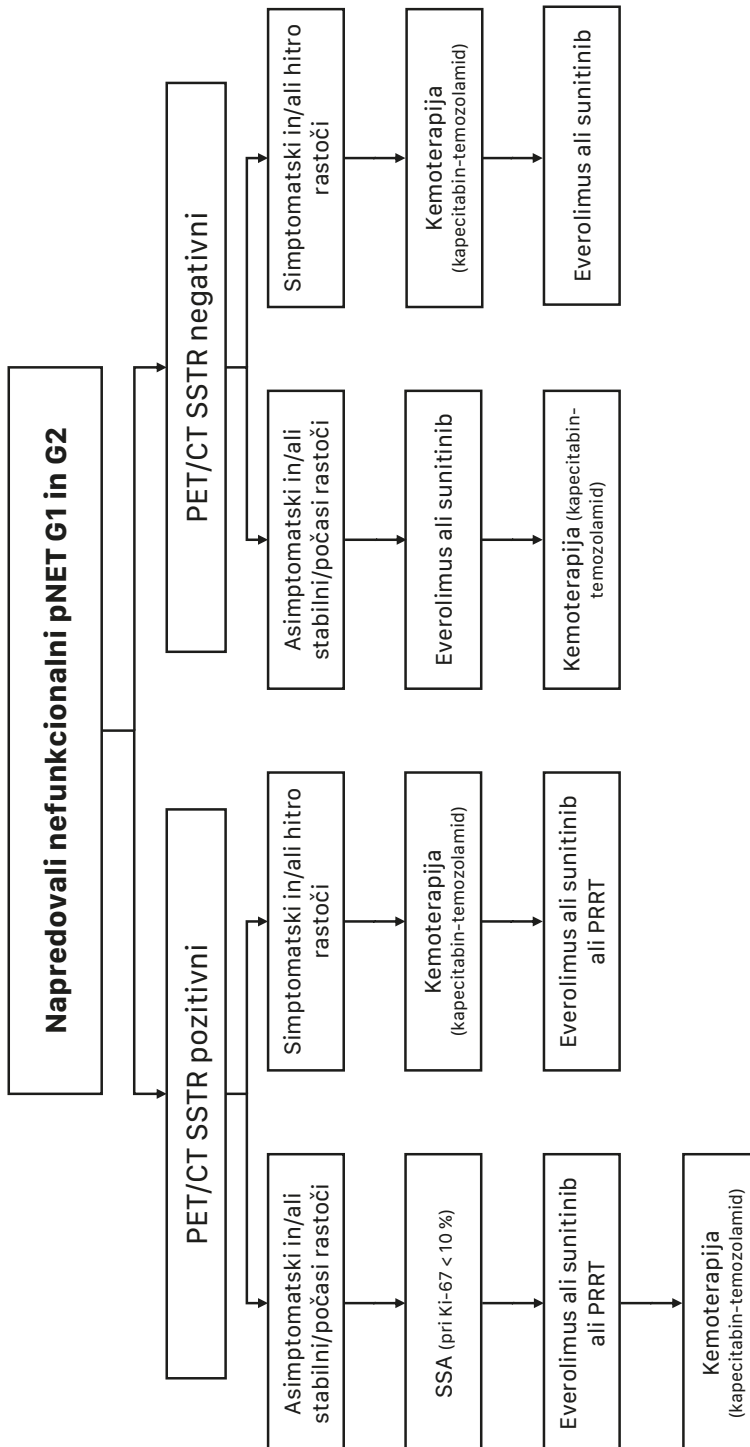
Tabela 2. Pregled različnih funkcionalnih sindromov pNET.

Funkcionalni NEN	Klinične značilnosti	Biokemična diagnoza
Inzulinom	Hipoglikemija na tešče, ki se popravi po obroku	(pro)-inzulin, C-peptid v času hipoglikemije
Gastrinom (Zollinger-Ellisonov sindrom)	Refluks, dispepsija, ulkusi, driska, ki se zmanjša po zaviralcih protonske črpalke	Gastrin na tešče > 10-x nad zgornjo mejo normale + pH želodca ≤ 2
Glukagonom	Sladkorna bolezen, nekrolitični migra-torni eritem, globoka venska tromboza, depresija, stomatitis, hujšanje, kardio-miopatija	Glukagon na tešče > 500 pg/ml
VIPom (Verner-Morrisonov sindrom)	Sekretorna driska, hipokaliemija, aklor-hidrija, hiperkalcemija	VIP na tešče > 60 nmol/l
ACTHom (ektopični Cushingov sindrom)	Hipokaliemija, sladkorna bolezen, mišična oslabelost, hipertenzija, lunast obraz, edemi	Kortizol v 24-urnem seču, kortizol po 1-mg deksametazonskem testu, ACTH
PTHrPom	Hiperkalcemija, hipofosfatemija, povišana alkalna fosfataza	PTH-rP nad zgornjo mejo normale
Kalcitoninom	Driska, zardevanje	Kalcitonin >> nad zgornjo mejo normale
GHRHom (ektopična akromegalija)	Akromegalija, kardiomegalija	IGF-1 > 2-x nad zgornjo mejo normale GHRG > 250 mg/l
Somatostatinom	Sladkorna bolezen, driska, steatoreja, žolčni kamni, hujšanje, centralni hipotiroidizem	Somatostatin na tešče >> nad zgornjo mejo normale

Diagnostika

Za vse pNET, tudi manjše od 1–2 cm, je potrebna histološka verifikacija, saj moramo izključiti lezije druge etiologije, ki imajo lahko izražene somatostatinske receptorje (ektopična vranica, otočki celic PP, metastaze drugih tumorjev), ter določiti gradus, kar lahko vpliva na odločitev glede zdravljenja (6). Pri lezijah, omejenih na trebušno slinavko, za pridobitev patohistološkega vzorca opravimo EUZ s tankoigelnno biopsijo.

Glede na klinično sliko določimo tudi raven hormonov v serumu, kot je prikazano v tabeli 2. Pri sumu na MEN-1 določimo še kalcij, parathormon in inzulinu podobni rastni faktor (IGF-1); diagnozo pa nato potrdimo z genetskim testiranjem (6).



Slika 2. Zdravljenje napredovalih nefunkcionalnih pNET G1 in G2.

Vsi pNET potrebujejo oceno razširjenosti bolezni s CT trebušnih organov in prsnega koša ter PET/CT SSTR (4,6).

Zdravljenje

Pri naključno najdenih NF pNET ≤ 1 cm, z G1 in brez dilatacije glavnega voda trebušne slinavke specifično zdravljenje ni potrebno, lahko jih le sledimo in opravimo resekcijo v primeru rasti. Pri NF pNET G1 > 1 cm in ≤ 2 cm je določitev individualna. Kirurško zdravljenje pa se priporoča pri G2 ali G3 NET, premeru > 3 cm ali dilataciji glavnega voda trebušne slinavke (23,24).

Resektabilnost primarnega tumorja je določena predvsem glede na odnos do žilja, po enakih morfoloških kriterijih kot pri adenokarcinomu trebušne slinavke (6, 10). Obseg resekcije je podoben kot pri adenokarcinomih – pankreatikoduodenektomija ali distalna pankreatektomija s splenektomijo, skupaj z odstranitvijo vsaj 12 regionalnih bezgavk. V primeru inzulinoma brez prizadetosti glavnega voda je pogosto dovolj enukleacija ali lokalna resekcija. Pri bolnikih z jetrnimi metastazami po presoji lahko opravimo tudi kirurško odstranitev metastaz (4).

Algoritem sistemskega zdravljenja napredovalih pNET G1 in G2 je predstavljen na sliki 2. Napredovale pNET G3 zdravimo enako kot pri drugih organih – s kemoterapijo po shemi kapecitabin-temozolamid ali v primeru izraženih somatostatinskih receptorjev s PRRT (6).

NET TANKEGA ČREVEESA

Približno 25–30 odstotkov GEP-NEN izvira iz tankega črevesa, najpogosteje iz distalnega ileuma (4). Večinoma so počasi rastoči, dobro diferencirani NET G1 ali G2, le redko pa G3 (5).

Primarni tumor, zasevki v mezenteriju in s tumorjem povzročena fibroza lahko vodijo v obstrukcijo in ishemijo črevesja, kar se kaže z bolečino v trebuhu, drisko in hujšanjem. Večinoma pa so bolniki asimptomatski ali imajo nespecifične simptome, zato ima približno 60 odstotkov bolnikov z NET tankega črevesa ima ob diagnozi že zasevke v mezenteriju, v bezgavkah ob aorti ali v jetrih (4).

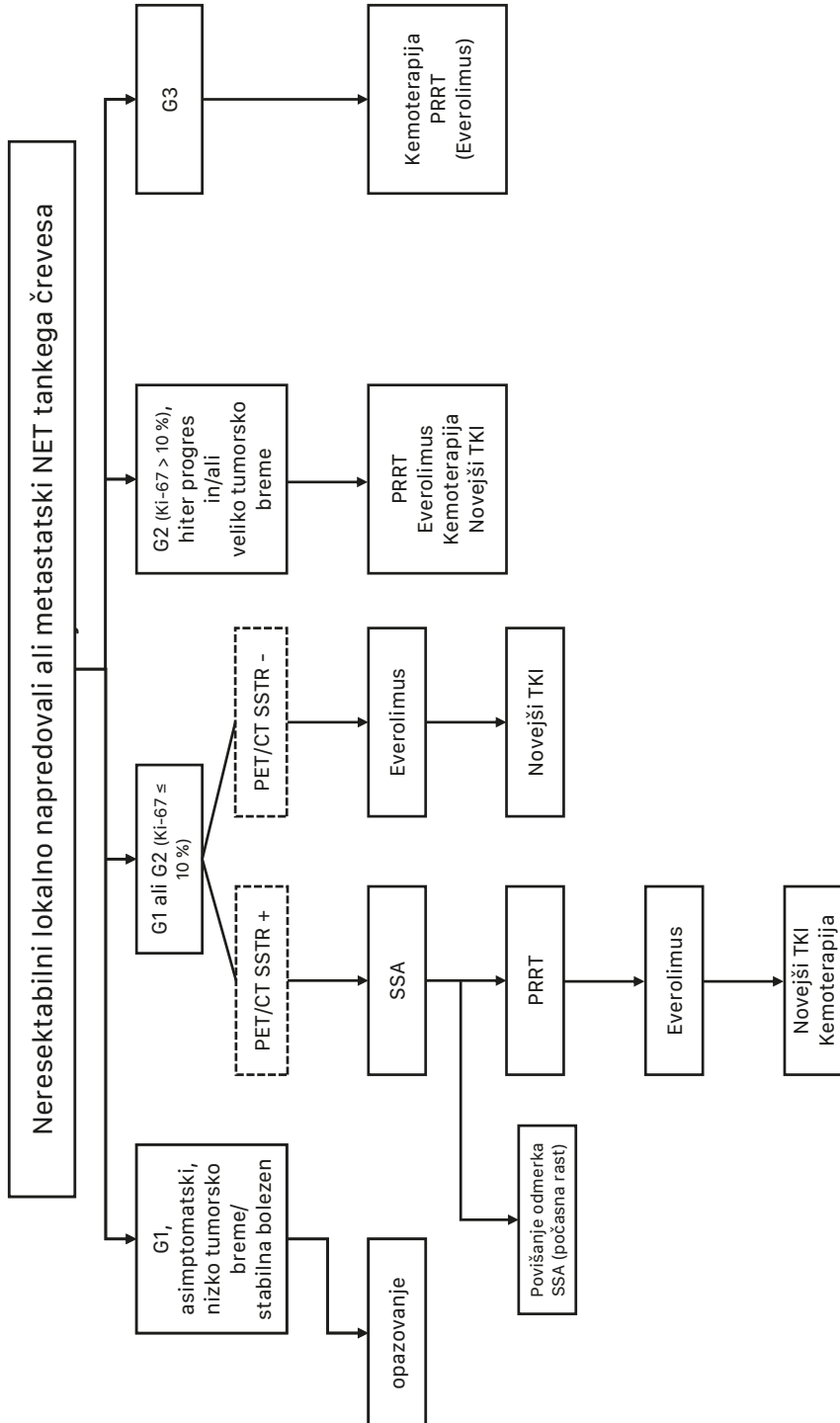
Diagnostika

Večina bolnikov ima opravljeno eno izmed morfoloških preiskav zaradi kroničnih nepojasnjenih bolečin v trebuhu ali drisk. Na CT ima NET tankega črevesa tipičen videz hipervaskularne spikulirane spremembe s fibrotičnimi spremembami, prisotne pa so lahko tudi retrakcija mezenterija, dezmodoplastična reakcija in kalcinacije. Če je mogoče, pridobimo vzorec tkiva za histološki pregled – bodisi biopsija metastaz v jetrih ali biopsija primarnega tumorja, če je dostopen s kolonoileoskopijo. Pred odločitvijo o zdravljenju je treba pri vseh bolnikih opraviti CT trebušnih in prsnih organov ter PET/CT SSTR. V primeru kronične driske ali metastaz v jetrih določimo še 5-HIAA (5,11).

Zdravljenje

Če je mogoče doseči radikalno resekcijo primarnega tumorja in lokoregionalnih/oddaljenih zasevkov, je kirurško zdravljenje prva linija zdravljenja ne glede na stadij bolezni. Pri neoperabilni bolezni je odstranitev primarnega tumorja smiselna le, če povzroča simptome obstrukcije ali ishemije, pri asimptomatskih bolnikih pa tak poseg ni indiciran (25). Odstraniti je treba vsaj osem bezgavk, saj je sistematična limfadenektomija povezana z boljšim preživetjem v primerjavi s selektivno odstranitvijo posameznih bezgavk (26).

Zdravljenje neresektabilnih NET tankega črevesa je prikazano na sliki 3.



Slika 3. Zdravljenje nereseekabilnih lokalno napredovalih ali metastatskih NET tankega crevesja.

Karcinoidni sindrom

Funkcionalni NET tankega črevesa izločajo serotonin, tahikinine, prostaglandine in histamin. V primeru metastaz v jetrih se te snovi sproščajo neposredno v sistemski krvni obtok, kar povzroči karcinoidni sindrom. Značilna simptoma karcinoidnega sindroma sta driska in zardevanje, ki navadno zajema glavo, vrat in zgornji del prsnega koša. Prisotne so lahko tudi motnje srčnega utripa in hipotenzija, redko pa bronhospazem in srbečica (5,27).

Diagnozo karcinoidnega sindroma postavimo na podlagi klinične slike in povišanih ravni 5-HIAA v seču ali serumu.

Osnova zdravljenja karcinoidnega sindroma so SSA, ki zmanjšujejo izločanje hormonov in ublažijo simptome (5). Pri bolnikih, ki se na SSA ne odzivajo ustrezno, lahko dodamo telotriostat etil, peroralni inhibitor sinteze serotonina, ki učinkovito zmanjšuje drisko in vrednosti 5-HIAA (28). Raven 5-HIAA lahko znižamo tudi kirurško z namenom zmanjšanja tumorskega bremena in lokoregionalnimi zdravljenji metastaz v jetrih. Pred interventnimi ali operativnimi posegi je pri bolnikih s karcinoidnim sindromom potrebna infuzija kratkodelujočega somatostatinskega analoga, s čimer preprečimo karcinoidno krizo (5,27).

Bolniki s karcinoidnim sindromom imajo slabšo prognozo, predvsem zaradi karcinoidne bolezni srca, ki se razvije pri več kot polovici bolnikov s karcinoidnim sindromom. Dolgotrajna izpostavljenost serotoninu povzroča fibrotične spremembe endokarda, kar vodi v insuficienco trikuspidalne zaklopke in stenozo pljučne zaklopke. Pri vseh bolnikih s karcinoidnim sindromom moramo zato redno spremljati proBNP in v primeru, da je večji od 260 ng/ml, opraviti UZ srca. V primeru simptomatske karcinoidne bolezni srca je indicirano kirurško zdravljenje z zamenjavo prizadetih zaklopk (12,27,29).

NET SLEPIČA

NET slepiča se v večini primerov odkrijejo naključno v kirurških preparatih po apendektomiji zaradi akutnega vnetja slepiča (4).

Če je bil pri apendektomiji odstranjen NET slepiča velikosti ≤ 2 cm, G1 ali G2 s Ki-67 < 10 %, ki je bil radikalno odstranjen (resekcija R0), dodatni diagnostični ali terapevtski postopki niso potrebni. V takšnih primerih tudi sledenje ni potrebno, saj je tveganje za ponovitev ali metastaze izjemno majhno (30).

V primeru dejavnikov tveganja za metastaze (premer NET > 2 cm, G3, prisotnost limfovaskularne invazije ali mezoapendicijalne invazije pri NET velikosti 1–2 cm, resekcija R1) sta potrebna morfološko slikanje s CT ali MR in desnostranska hemikolektomija. PET/CT SSTR pred desnostransko hemikolektomijo je indiciran le v primeru pozitivnih najdb na morfološkem slikanju. Sledenje po opravljeni desnostranski hemikolektomiji je potrebno le, če so bili v odstranjenih bezgavkah prisotni zasevki ali v primeru G2 Ki-67 > 10 % oz. G3 (4,30).

NET DEBELEGA ČREVESA

NET debelega črevesa so zelo redki in predstavljajo manj kot 1 odstotek vseh malignih novotvorb debelega črevesa (4). Najpogostejše jih najdemo v cekumu, kjer so večinoma nižjega gradusa (G1 ali G2) in posnemajo NET tankega črevesa. V levem kolonu so še redkejši, praviloma so večji in bolj agresivni (NET G3 ali NEC) (31).

Kirurško zdravljenje sledi onkološkim principom zdravljenja adenokarcinoma kolona. Sistemsko zdravljenje G1 in G2 NET kolona je enako kot pri NET tankega črevesa (4).

NET REKTUMA

Običjano gre za majhne polipe, ki so najdeni naključno na kolonoskopiji zaradi drugih indikacij. Diagnostika in zdravljenje NET rektuma sta predstavljena na sliki 4 (31).

NEVROENDOKRINI KARCINOMI

NEC so slabo diferencirani NEN, za katere je značilen agresiven biološki potek in slaba prognoza. Gre za redke tumorje, ki se najpogosteje pojavljajo v požiralniku, želodcu, trebušni slinavki ali debelem črevesu. Ob postavitvi diagnoze ima 60–70 odstotkov bolnikov že metastatsko bolezen (4,20).

Za postavitev diagnoze NEC je potrebna pozitivna imunohistokemična reakcija na sinaptofizin, kromogranin pa je lahko negativen. Že po definiciji je njihov Ki-67 indeks > 20 %, običajno pa > 50 %. Vsem bolnikom opravimo CT trebušnih in prsnih organov. V primeru lokalizirane bolezni pred odločitvijo o operativnem posegu opravimo še PET/CT s FDG (20).

Neresektabilne NEC zdravimo s kemoterapijo po shemi cisplatin-etopozid ali karboplatin-etopozid, kot druga linija zdravljenja pa se uporablja FOLFOX, FOLFIRI ali kapecitabin-temozolamid. V fazi raziskav so zdravljenja z imunoterapijo (20).

Prognoza je slaba, srednje celokupno preživetje primarno metastatskih NEC, ki ne prejmejo zdravljenja s kemoterapijo, je približno 1 mesec, zdravljenih s kemoterapijo pa 11–13 mesecev (32).

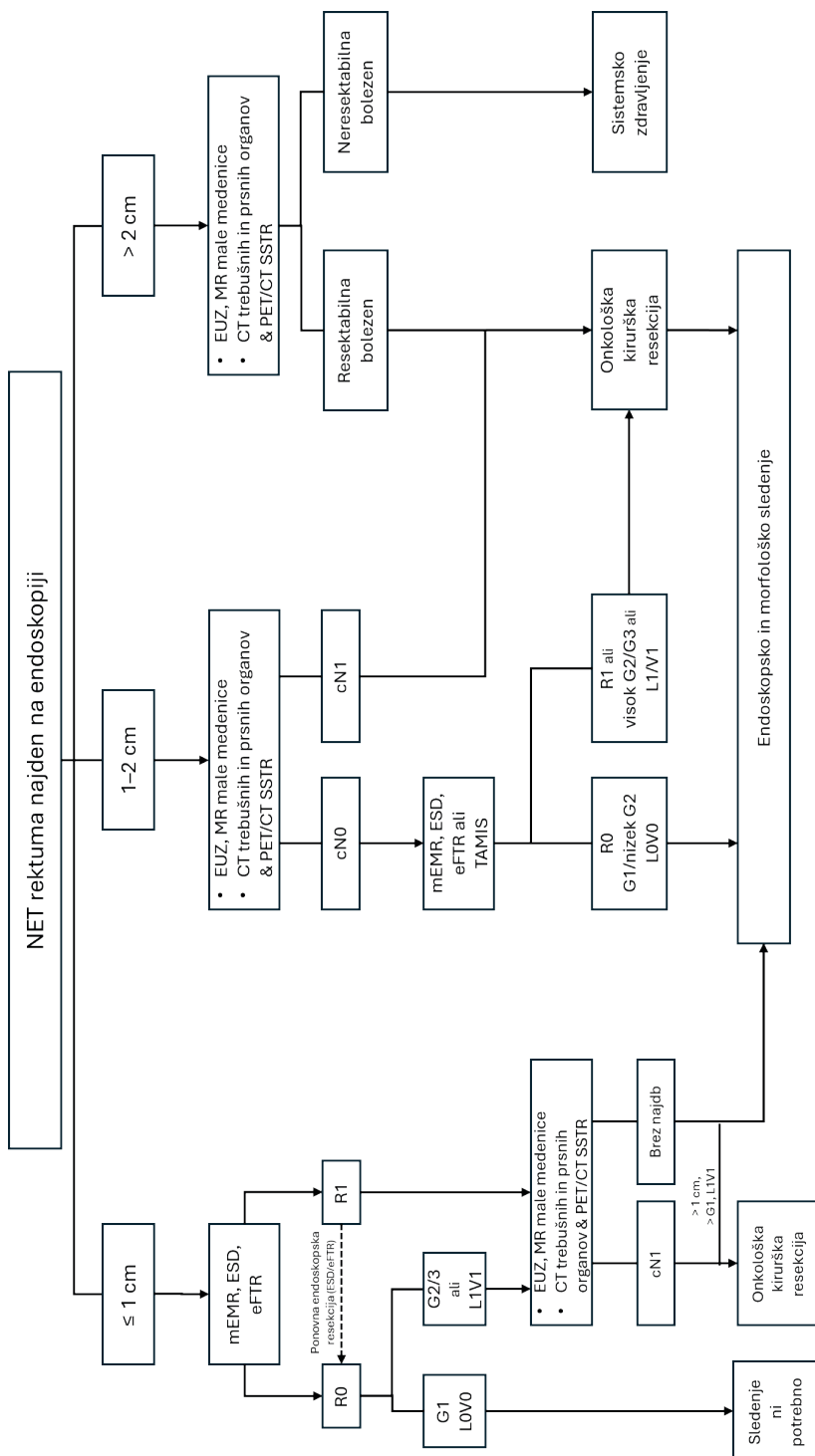
KLINIČNA POT OBRAVNAVE BOLNIKOV Z NEN PREBAVIL

Klinična pot obravnave bolnikov z NEN temelji na zgodnjem prepoznavanju, natančni diagnostični opredelitvi in multidisciplinarnem načrtovanju zdravljenja.

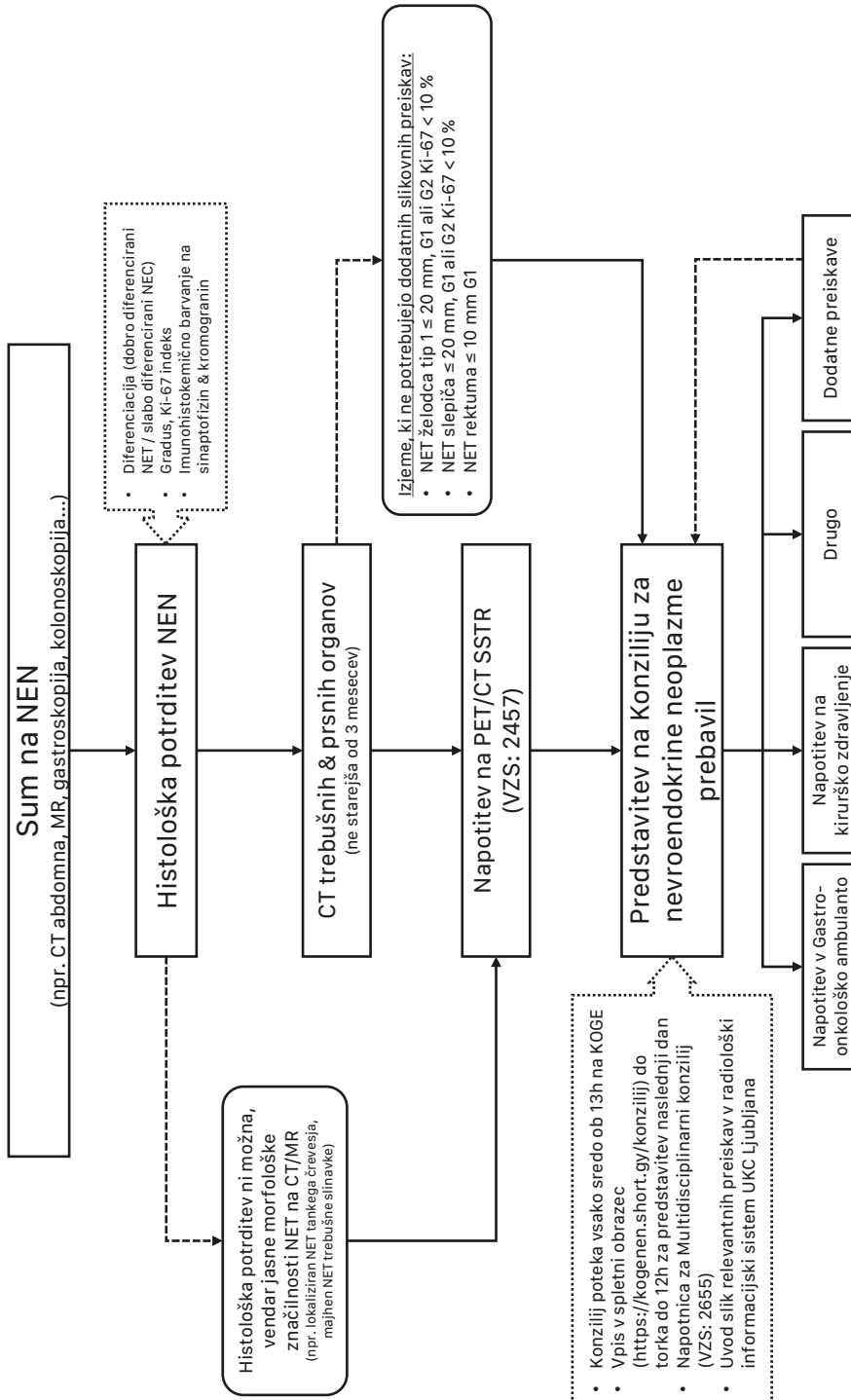
Ob sumu na NEN je treba opraviti histološko potrditev diagnoze ter ustrezne preiskave, kot je (skupaj z izjemami) prikazano na sliki 5. Pred predstavitvijo bolnika na multidisciplinarnem konziliju za nevroendokrine neoplazme prebavil je priporočljivo, da ima bolnik opravljen PET/CT SSTR. Konsenz članov konzilija je, da opravljeni PET/CT SSTR zaradi dolgih čakalnih dob ni nujni pogoj za predstavitev na konziliju, zlasti pri bolnikih z NET gradusa 2 ali 3 (zaželeno pa je, da je bolnik na PET/CT SSTR pred obravnavo na konziliju vsaj že napoten).

Na konziliju sodelujejo specialisti gastroenterologije, ki se ukvarjajo z obravnavo NEN, abdominalni kirurgi, radiologi in specialisti nuklearne medicine.

Prijava bolnika na konzilij poteka preko spletnega obrazca, ki je naveden v shemi. Ob prijavi je treba natančno vnesti vse zahtevane podatke s posebnim poudarkom na histološkem izvidu, klinični sliki, splošnem stanju zmogljivosti ter rezultatih morfoloških preiskav. Sklep multidisciplinarnega konzilija je v roku nekaj dni dostopen v CRPP.



Slika 4. Diagnostika in zdravljenje NET rektuma.



Slika 5. Klinična pot obravnave bolnikov z NEN.

LITERATURA

1. Dasari A, Wallace K, Halperin DM, Maxwell J, Kunz P, Singh S, Chasen B, Yao JC. Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in the US. *JAMA Netw Open* 2025;8:e2515798.
2. Chauhan A, Kohn E, Del Rivero J. Neuroendocrine Tumors-Less Well Known, Often Misunderstood, and Rapidly Growing in Incidence. *JAMA Oncol* 2020;6:21–2.

3. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105:196–200.
4. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2021;60:931–41.
5. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, Kos-Kudla B, Kjaer A, Partelli S, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol* 2024;36:e13423.
6. Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, Grande E, Kjaer A, Koumariou A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol* 2023;35:e13343.
7. Papantoniou D, Grönberg M, Landerholm K, Welin S, Ziolkowska B, Nordvall D, et al. Assessment of hormonal levels as prognostic markers and of their optimal cutoffs in small intestinal neuroendocrine tumours grade 2. *Endocrine* 2021;72:893–904.
8. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194–202.
9. 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.
10. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2017;105:255–65.
11. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105:212–44.
12. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, et al; Antibes Consensus Conference Participants; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology* 2017;105:310–9.
13. Kanabar R, Barriuso J, McNamara MG, Mansoor W, Hubner RA, Valle JW, Lamarca A. Liver embolisation for patients with neuroendocrine neoplasms: systematic review. *Neuroendocrinology* 2021;111:354–69.
14. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, et al; Antibes Consensus Conference Participants; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017;105:266–80.
15. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2024;403:2807–17.
16. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.

17. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501–13.
18. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2025;392:653–65.
19. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, Fazio N, Caplin M, Gorbounova V, et al; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017;105:281–94.
20. Sorbye H, Grande E, Pavel M, Tesselaa M, Fazio N, Reed NS, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol* 2023;35:e13249.
21. Sorbye H, Baudin E, Borbath I, Caplin M, Chen J, Cwikla JB, et al; ENETS 2016 Munich Advisory Board Participants. Unmet Needs in High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology* 2019;108:54–62.
22. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen MF, Schrader J, Begum N, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3. *J Neuroendocrinol* 2023;35:e13306.
23. Partelli S, Massironi S, Zerbi A, Niccoli P, Kwon W, Landoni L, et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial. *Br J Surg* 2022;109:1186–90.
24. Heidsma CM, Engelsman AF, van Dieren S, Stommel MWJ, de Hingh I, Vriens M, et al. Watchful waiting for small non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: nationwide prospective cohort study (PANDORA). *Br J Surg* 2021;108:888–91.
25. Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, Stuart HC, Welin S, Tiensuu Janson E, et al. Association of a prophylactic surgical approach to stage IV small intestinal neuroendocrine tumors with survival. *JAMA Oncol* 2018;4:183–9.
26. Landry CS, Lin HY, Phan A, Charnsangavej C, Abdalla EK, Aloia T, et al. Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2013;37:1695–700.
27. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol* 2022;34:e13146.
28. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, Perros P, Srirajaskanthan R, Warner RRP, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:309–322.
29. Akerström G, Falconi M, Kianmanesh R, Ruszniewski P, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90:203–8.
30. Kaltsas G, Walter T, Knigge U, Toumpanakis C, Santos AP, Begum N, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET). *J Neuroendocrinol* 2023;35:e13332.
31. Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, Garcia-Carbonero R, Haji A, Koumariou A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol* 2023;35:e13309.
32. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:657–64.

OBRAVNAVA JETRNIH LEZIJ – KLINIČNA POT

LIVER LESIONS MANAGEMENT – CLINICAL PATHWAY

MARTIN ZAPLOTNIK, BORUT ŠTABUC

IZVLEČEK

Jetrne lezije so pogosta najdba v klinični praksi, njihova obravnava pa zahteva strukturiran pristop, ki temelji na kliničnem kontekstu, laboratorijskih podatkih, naprednih slikovnih metodah in po potrebi histološki potrditvi. Ključni začetni korak je razlikovanje med benignimi in malignimi spremembami ter upoštevanje prisotnosti ciroze, saj to bistveno vpliva na diagnostično in terapevtsko pot. V necirotičnih jetrih so lezije večinoma benigne, najpogostejše hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija in hepatocelularni adenomi, pri čemer je cilj zanesljiva opredelitev in izogibanje nepotrebnim invazivnim posegom. V cirotičnih jetrih ima vsak novoodkriti nodul potencial za hepatocelularni karcinom, zato diagnostika temelji na značilnih slikovnih kriterijih. Za hepatocelularni karcinom se najpogostejše uporablja barcelonsko klasifikacijo, ki povezuje tumorske značilnosti, jetrno funkcijo in zmogljivost bolnika ter na podlagi teh parametrov usmerja zdravljenje. Multidisciplinarna obravnava je nujna v vseh korakih, saj zagotavlja individualizirano in optimalno oskrbo. Standardizirana klinična pot ter vključevanje novih diagnostičnih in terapevtskih metod omogočata zgodnje prepoznavanje malignih sprememb in izboljšanje izidov zdravljenja. Ključne besede: jetrne neoplazme, jetrna ciroza, hepatocelularni karcinom, diagnostično slikanje, biopsija.

ABSTRACT

Liver lesions are a common finding in clinical practice, and their management requires a structured approach integrating clinical context, laboratory data, advanced imaging, and, when appropriate, histological confirmation. The initial step is to distinguish benign from malignant lesions and to consider the presence of cirrhosis, as this significantly impacts diagnostic and therapeutic pathways. In non-cirrhotic livers, most lesions are benign, commonly haemangiomas, focal nodular hyperplasia, and hepatocellular adenomas, where the main objective is reliable characterisation while avoiding unnecessary invasive procedures. In cirrhotic livers, every new nodule carries a potential risk of hepatocellular carcinoma, making imaging-based diagnostic criteria central to evaluation. For hepatocellular carcinoma, the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system is the most widely applied framework, linking tumour burden, liver function, and patient performance status to guide therapy. Multidisciplinary management is essential at all stages to ensure individualised and optimal care. A structured clinical pathway, combined with emerging diagnostic and therapeutic advances, facilitates early detection of malignant lesions and contributes to improved patient outcomes.

Keywords: liver neoplasms, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diagnostic imaging, biopsy.

UVOD

Fokalne jetrne lezije so pogosta najdba v klinični praksi, njihova pojavnost pa narašča predvsem zaradi vse pogostejše uporabe slikovnih metod, kot sta ultrazvok in računalniška tomografija, ki se pogosto izvajata iz nespecifičnih razlogov. Ocenjuje se, da ima 20–30 odstotkov odraslih vsaj eno fokalno spremembo v jetrih, pri čemer večino predstavljajo benigne lezije, kot so hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija in enostavne ciste (1). Kljub temu je bistveno razlikovati benigne od malignih sprememb, saj zgodnje odkrivanje primarnega jetrnega raka ali metastatske bolezni pomembno vpliva na prognozo in možnosti zdravljenja.

Hepatocelularni karcinom (HCC) je najpogostejši primarni maligni tumor jeter, saj predstavlja več kot 90 odstotkov vseh primarnih jetrnih rakov. Tesno je povezan s kroničnimi boleznimi jeter, predvsem s cirozo ter okužbo z virusom hepatitisa B ali C (2,3). Po globalnih epidemioloških podatkih je HCC šesti najpogostejši rak in tretji najpogostejši vzrok smrti zaradi raka na svetu (4). Drugi pomemben primarni malignom jeter je intrahepatični holangiokarcinom (iCCA), katerega incidenca se v zadnjih desetletjih povečuje; trenutno znaša približno 0,5–3,4 primera na 100.000 prebivalcev letno (5). Poleg primarnih jetrnih rakov so jetra tudi najpogostejše mesto zasevkov številnih solidnih tumorjev. Kolorektalni rak je pri tem vodilni, saj se jetrni zasevki razvijejo pri približno 50 odstotkih bolnikov v poteku bolezni (6).

Zaradi raznolike etiologije in kliničnega pomena je obravnava jetrnih lezij zahtevna ter terja multidisciplinarni pristop, ki vključuje hepatologa oziroma gastroenterologa, radiologa, kirurga in onkologa. Mednarodne smernice (EASL, AASLD, ESMO) poudarjajo pomen strukturirane klinične poti, ki vključuje natančno anamnezo, laboratorijske preiskave, napredne slikovne metode ter po potrebi histološko potrditev (2,3,7). Namen prispevka je predstaviti pregled klasifikacije jetrnih lezij ter podrobno opisati diagnostični algoritem, ki vodi od prve odkrite spremembe do končne diagnoze in nadaljnje obravnave.

KLASIFIKACIJA JETRNIH LEZIJ

Fokalne jetrne lezije zajemajo širok spekter benignih, malignih in nedoločljivih entitet. Njihova natančna razvrstitev je ključna, saj se načini obravnave med posameznimi skupinami bistveno razlikujejo.

1 Benigne lezije

Solidne lezije

- **Kavernozni hemangiom** je najpogostejša benigna lezija jeter, s prevalenco do 20 odstotkov v splošni populaciji. Večina je asimptomatskih in odkritih naključno. Značilni slikovni znaki vključujejo obrobno nodularno polnjenje s postopnim centripetalnim zapolnjevanjem na kontrastnih preiskavah. Zdravljenje je potrebno le pri zelo velikih ali simptomatskih spremembah (1,8).
- **Fokalna nodularna hiperplazija (FNH)** je druga najpogostejša benigna lezija. Pojavlja se predvsem pri ženskah v rodni dobi, histološko pa jo zaznamuje centralna fibrozna brazgotina. Ima značilne slikovne znake (homogeno arterijsko obarvanje, centralna brazgotina) in praviloma ne zahteva zdravljenja ali sledenja, ko je diagnoza zanesljivo postavljena (1,8).
- **Hepatocelularni adenom (HCA)** je redkejši, a klinično pomemben zaradi tveganja za krvavitev in maligno transformacijo. Pojavlja se zlasti pri ženskah in je povezan z uporabo peroralnih kontraceptivov ali anaboličnih steroidov. Molekularna

podrazvrstitev (HNF1A-inaktivirani, vnetni, β -katenin aktivirani in neuvrščeni) ima prognostični pomen, saj β -katenin aktivirani podtip nosi večje tveganje za maligno transformacijo (9).

Cistične lezije

- **Enostavne jetrne ciste** so pogoste, običajno asimptomatske, z značilnim ultrazvočnim videzom (anehogene, tankostenske, brez sept in kontrastnega nasičenja) ter praviloma ne zahtevajo dodatne obravnave (1).
- **Policistična bolezen jeter** se lahko pojavlja izolirano ali v sklopu policistične bolezni ledvic. Klinično redko povzroča simptome zaradi masnega učinka, ki zahteva dodatno obravnavo (1).
- **Biliarni cistadenomi** so redke cistične novotvorbe z malignim potencialom, zato je ob potrditvi indicirana kirurška odstranitev (1).
- **Hidatidna cista (ehinokokoza)** je parazitska okužba, najpogostejše posledica okužbe z *Echinococcus granulosus*. Klinična slika je raznolika, od asimptomatskih do zapletenih primerov z rupturo ali sekundarno okužbo. Zdravljenje vključuje kombinacijo antiparazitikov, perkutane drenaže ali kirurške resekcije, odvisno od stadija in zapletov (10).

Infekcijske lezije

- Jetrni absces je lahko piogeni ali amebični. Klinično se kaže s povišano telesno temperaturo, bolečino v zgornjem desnem kvadrantu in laboratorijskimi znaki vnetja. Slikovno so abscesi hipoehogeni ali hipodenzni, pogosto z obročastim kontrastnim nasičenjem. Standard zdravljenja je antibiotična terapija, pri večjih spremembah pa tudi perkutana drenaža (11).

Druge benigne entitete

- Nodularna regenerativna hiperplazija je redka difuzna sprememba, povezana z vaskularnimi motnjami ali sistemskimi boleznimi, ki pogosto vodi v necirotično portalno hipertenzijo (1).
- Vnetni psevdotumor jeter je redek, benigni, tumorju podoben proces, ki lahko radiološko posnema malignom, vendar se lahko spontano umakne ali odzove na protivnetno zdravljenje (1).

2 Maligne lezije

Primarni jetrni tumorji

- **Hepatocelularni karcinom (HCC)** je najpogostejši primarni jetrni malignom, praviloma se razvije v ozadju ciroze ali kronične okužbe z virusnim hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s cirozo je diagnozo mogoče postaviti že z značilnimi slikovnimi znaki, brez potrebe po histološki potrditvi (2).
- **Intrahepatični holangiokarcinom (iCCA)** predstavlja približno 10–15 odstotkov primarnih jetrnih rakov, njegova incidenca pa v zadnjih desetletjih narašča. Za diagnozo je praviloma potrebna histološka potrditev (5,12).
- **Kombinirani hepatocelularni holangiokarcinom (cHCC-CCA)** je redek tumor z značilnostmi obeh celičnih linij, ki je pogosto diagnostično zahteven (12).
- **Drugi redki primarni tumorji**, kot sta angiosarkom in hepatoblastom, slednji se pojavi predvsem pri otrocih, so pomembni predvsem v posebnih starostnih in kliničnih okoliščinah (12).

Sekundarne (metastatske) lezije

Jetra so zaradi svoje dvojne prekrvitve in specifične sinusoidne zgradbe najpogostejše mesto zasevkov številnih solidnih tumorjev.

- **Kolorektalni rak** je vodilni vzrok jetrnih metastaz, ki se pojavijo pri približno 50 odstotkih bolnikov v poteku bolezni. Pri skrbno izbranih bolnikih so kirurška resekcija ali ablativne metode lahko kurativne (1,6).
- **Drugi pogosti tumorji z metastazami v jetra** so rak dojke, pljuč, trebušne slinavke in želodca ter nevroendokrini tumorji. Za izbiro ustreznega sistemskega zdravljenja je ključno natančno opredeliti primarni tumor (1).

3 Nedoločljive oziroma mejne lezije

Določene spremembe na slikovnih preiskavah ostanejo diagnostično nejasne. Sem spadajo atipični adenomi, ki radiološko posnemajo dobro diferenciran HCC, ter hemangiomi z atipičnimi značilnostmi. V takih primerih je lahko potrebna biopsija, vendar je odločitev individualna glede na tveganje za krvavitev ali sejalni učinek (13). Ključno je, da te bolnike obravnavamo v okviru multidisciplinarnega tima.

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Obravnava fokalnih jetrnih lezij zahteva sistematičen in večstopenjski pristop, ki združuje klinično anamnezo, laboratorijske preiskave, slikovne metode ter po potrebi histološko potrditev. Cilj je zanesljivo razlikovati benigne od malignih sprememb, pri tem pa se izogniti nepotrebnim invazivnim postopkom (1–3).

Temeljita **anamneza in klinični pregled** sta prvi korak v obravnavi. Pomembni podatki vključujejo prisotnost kronične jetrne bolezni (ciroza, virusni hepatitis, bolezen jeter, povezana s presnovno disfunkcijo, alkoholna bolezen jeter), uporabo zdravil ali hormonov (peroralni kontraceptivi, anabolični steroidi, tamoksifen), družinsko anamnezo malignomov ali genetskih sindromov (npr. policistična bolezen jeter) ter simptome, kot so bolečina v trebuhu, izguba telesne mase, zlatenica ali sistemski znaki. Fizični pregled je pogosto nespecifičen, lahko pa razkrije hepatomegalijo, znake kronične jetrne bolezni ali zlatenico (1–3).

Laboratorijski izvidi dopolnjujejo klinično in slikovno diagnostiko:

- jetrni testi (ALT, AST, bilirubin, alkalna fosfataza, GGT),
- parametri sintezne funkcije (albumin, INR),
- virusna serologija (HBsAg, anti-HCV, po potrebi PCR),
- serologija za Echinococcus pri sumu na hidatidno bolezen (10),
- tumorski označevalci: alfa-fetoprotein (AFP) je povišan pri približno 60 odstotkih bolnikov s HCC (14), karbohidratni antigen 19-9 (CA 19-9) podpira diagnozo holangiokarcinoma, vendar nespecifično, karcinoembrični antigen (CEA) je uporaben pri sumu na metastatske lezije kolorektalnega raka. Markerji sami po sebi niso diagnostični, so pa koristni za spremljanje (1–3).

Slikovne preiskave imajo osrednjo vlogo v diagnostiki.

- Ultrazvok (UZ) je pogosto začetna preiskava, ki zanesljivo loči solidne od cističnih lezij, vendar ima omejeno specifičnost za nadaljnjo opredelitev.
- UZ s kontrastnim sredstvom (KS) pomembno poveča diagnostično natančnost, zlasti pri razlikovanju HCC, hemangiomov in metastaz (15).
- Večfazna računalniška tomografija (CT) je široko dostopna in omogoča oceno vzorcev kontrastnega nasičenja ter razširjenosti bolezni.

- Magnetna resonanca (MR) velja za zlati standard pri karakterizaciji nejasnih sprememb, še posebej ob uporabi hepatospecifičnih kontrastnih sredstev (16).
- PET/CT ima omejeno vlogo pri primarnih jetrnih tumorjih, lahko pa je koristen pri oceni metastatske bolezni.

Histološka potrditev z jetrno biopsijo ostaja referenčni standard, kadar slikovne metode ne omogočajo zanesljive diagnoze. Njena uporaba je omejena zaradi tveganja za krvavitev, vzorčevalne napake in možnost sejalnega učinka (13). Biopsija je indicirana pri atipičnih lezijah in redkih tumorjih ali kadar histološki izvid neposredno vpliva na terapevtsko odločitev. Pri bolnikih s cirozo postavimo diagnozo HCC večinoma neinvazivno na podlagi značilnih slikovnih znakov.

Zaradi kompleksnosti diagnostike je ključno, da je obravnava bolnikov z jetrnimi lezijami vključena v **multidisciplinarni tim**, ki ga sestavljajo hepatolog ali gastroenterolog, radiolog, patolog, kirurg in onkolog, kar omogoča natančno postavitev diagnoze in optimalno načrtovanje zdravljenja (1–3).

OBRAVNAVA LEZIJ V NECIROTIČNIH JETRIH

Diagnostični pristop pri bolnikih z jetrnimi lezijami v necirotičnih jetrih se pomembno razlikuje od obravnave v ozadju kronične jetrne bolezni. V tej populaciji je večina naključno odkritih sprememb benignih, zato je predtestna verjetnost HCC majhna. Ključni izziv je zanesljivo razlikovanje benignih od malignih lezij ter preprečevanje nepotrebnih invazivnih posegov ob hkratnem zgodnjem prepoznavanju klinično pomembnih tumorjev.

Večina fokalnih sprememb je odkritih naključno pri ultrazvoku, CT ali MR trebuha, opravljениh zaradi nespecifičnih težav. Prvi korak je opredelitev, ali gre za cistično ali solidno lezijo:

- **enostavne jetrne ciste** imajo tipične znake (anehogena vsebina, tanka stena, brez sept ali kontrastnega nasičenja) in ne zahtevajo nadaljnje obravnave;
- **kompleksne cistične lezije**, ki vsebujejo septe, muralne vozličke ali kontrastno nasičenje, zahtevajo dodatno oceno z magnetno resonanco, saj obstaja možnost bilarnega cistadenoma oziroma cistadenokarcinoma (1).

Solidne lezije

Pri solidnih spremembah je treba opraviti večfazno kontrastno slikovno preiskavo, pri čemer ima prednost magnetna resonanca s hepatospecifičnimi kontrastnimi sredstvi zaradi visoke diagnostične zanesljivosti (16).

Slikovni vzorci pogosto omogočijo neinvazivno diagnozo.

- **Kavernozni hemangiom:** značilno obrobno nodularno nasičenje z zapolnjevanjem proti centru. Če so slikovni znaki značilni, hemangiomi ne zahtevajo dodatne obravnave ali sledenja. V primeru atipičnih značilnosti ali pri zelo velikih, simptomatskih lezijah je priporočljiva nadaljnja ocena in po potrebi multidisciplinarna obravnava.
- **Fokalna nodularna hiperplazija (FNH):** homogeno arterijsko nasičenje, centralna brazgotina in kontrastno zadrževanje v hepatobiliarni fazi. Če je diagnoza gotova, bolnik ne potrebuje nadaljnje obravnave. Pri dvomljivih primerih je priporočljiv ultrazvok s KS; če je lezija velika < 3 cm in diagnoza ostaja negotova, zadostuje slikovno spremljanje, medtem ko je pri večjih lezijah (≥ 3 cm) indicirana biopsija (1, 8).
- **Hepatocelularni adenom (HCA):** radiološka slika je pogosto heterogena, diagnozo pa dopolnjujejo klinični dejavniki (ženski spol, hormonska terapija). Pri ženskah je osrednjega pomena svetovanje glede sprememb življenjskega sloga (prenehanje hormonske

terapije, uravnavanje telesne mase), pri čemer je potrebno slikovno spremljanje z MRI na 6 mesecev. Adenomi, manjši od 5 cm in stabilni, zahtevajo letno spremljanje, medtem ko je pri večjih ali rastočih lezijah indicirana resekcija. Pri moških je priporočena resekcija ne glede na velikost adenoma zaradi večjega tveganja za maligno transformacijo (9).

Nedoločljive lezije

Če slikovni znaki niso značilni, lezija ostane diagnostično nejasna. V teh primerih je nujna razprava v okviru multidisciplinarnega tima, ki glede na klinični kontekst lahko priporoči kratkoročno slikovno spremljanje ali perkutano biopsijo, pri čemer je ta smiselna le, če bo rezultat neposredno vplival na terapevtsko odločitev (13).

Maligne lezije

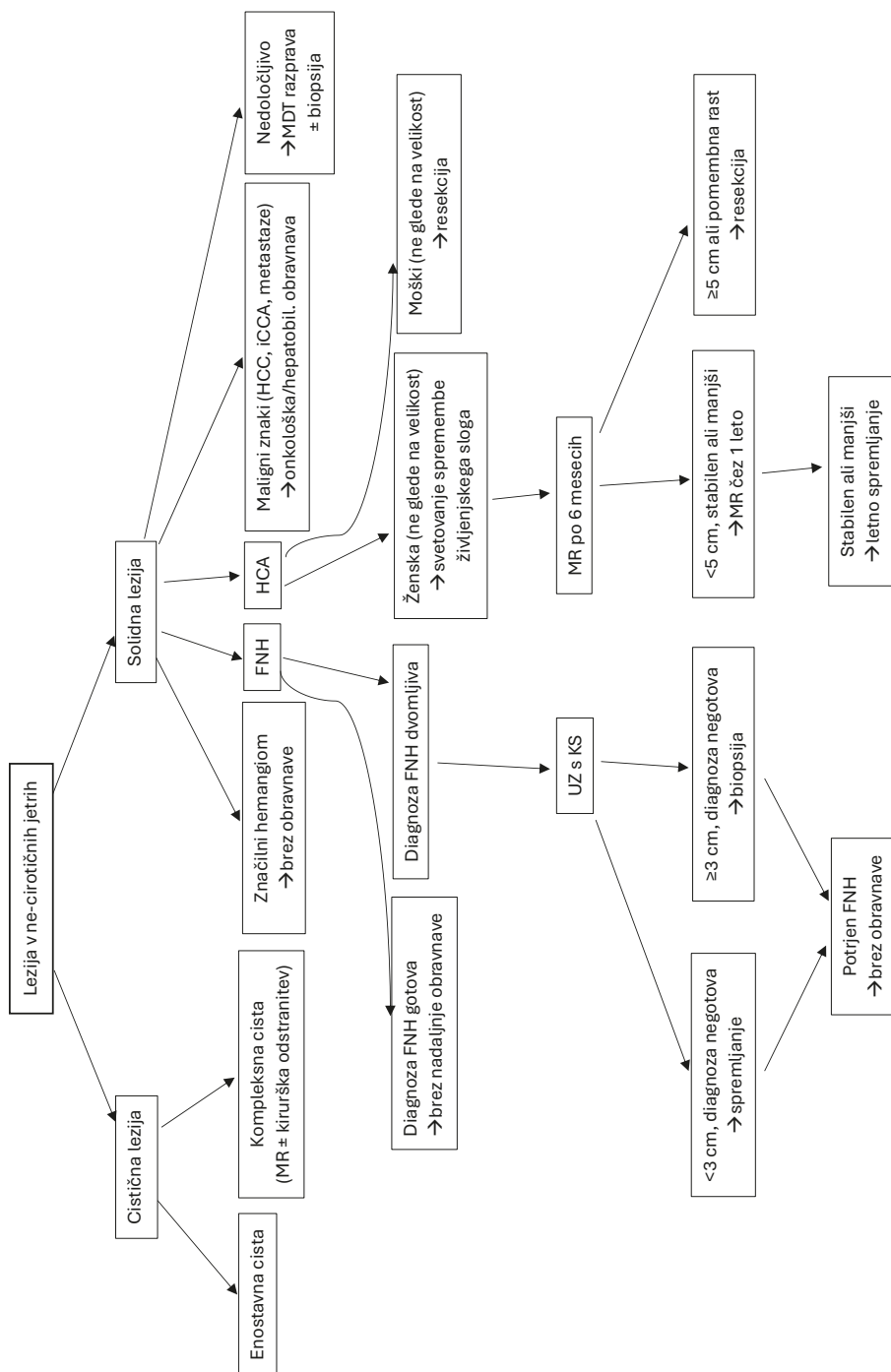
Čeprav redkejši kot v cirotičnem jetrnem parenhimu se HCC lahko pojavi tudi v necirotičnih jetrih, zlasti pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali boleznijo jeter, povezano s presnovno disfunkcijo. Posebno pomembna je tudi možnost intrahepatičnega holangiokarcinoma (iCCA), ki se pogosto pojavlja v necirotičnih jetrih in skoraj vedno zahteva histološko potrditev (5, 12). Poleg tega je nujno treba upoštevati možnost jetrnih metastaz, predvsem ob multiplih lezijah. V takih primerih je ključna temeljita klinična ocena in po potrebi dodatne preiskave za opredelitev primarnega tumorja (1, 6).

Metastaze nevroendokrinih tumorjev

Nevroendokrini tumorji (NET) imajo izrazito nagnjenost k metastaziranju v jetra, ki so pogosto prvi in najpomembnejši organ prizadetosti. Diagnoza jetrnih metastaz NET zahteva kombinacijo morfoloških slikovnih metod, funkcionalnih preiskav in histološke potrditve.

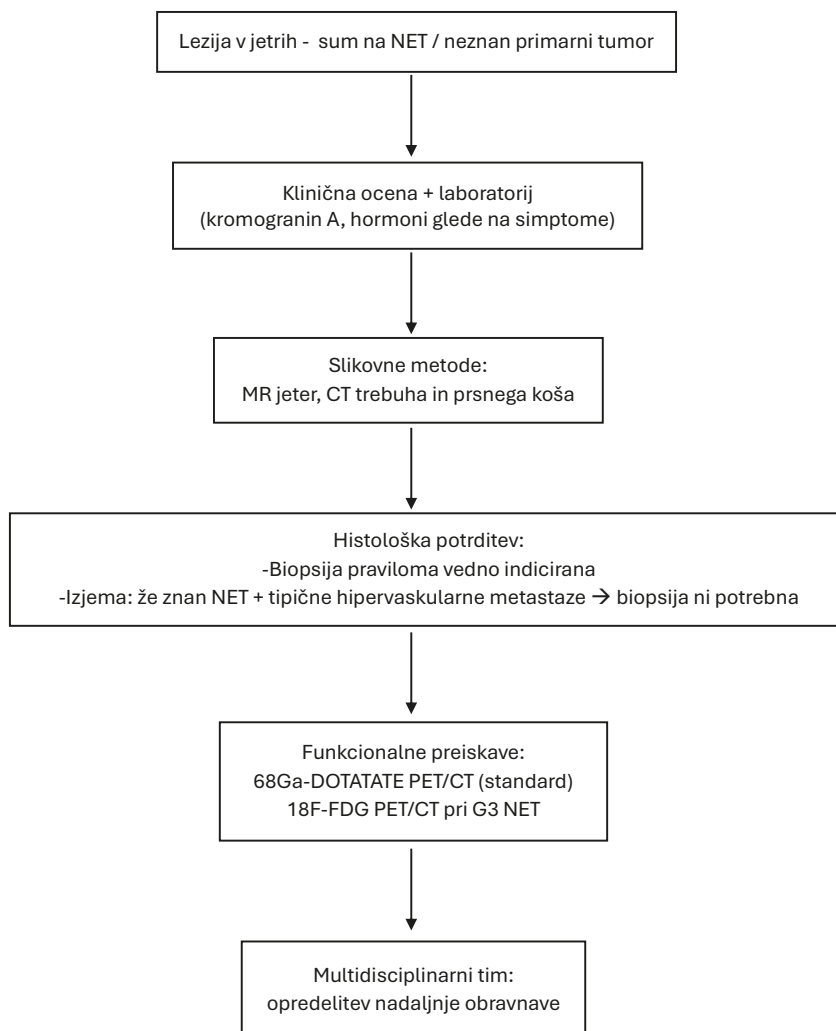
Diagnostični algoritem temelji na naslednjih korakih:

1. Klinična in laboratorijska ocena:
 - ocena simptomov, povezanih s hormonsko aktivnostjo (npr. karcinoidni sindrom);
 - določitev kromogranina A in drugih specifičnih hormonov (5-HIAA, gastrin, inzulin, glukagon) glede na klinično sliko.
2. Slikovne metode:
 - multiparametrična MR jeter je metoda izbora za detekcijo in oceno razširjenosti metastaz;
 - CT trebuha in prsnega koša za stadij bolezni in izključitev ekstrahepatalnih zasevkov;
 - funkcionalne preiskave:
 - ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT kot zlati standard za detekcijo somatostatinskih receptorjev in opredelitev primarnega tumorja;
 - ^{18}F -FDG PET/CT je koristen pri visokoproliferativnih NET (G3).
3. Histološka potrditev:
 - ob radiološkem sumu na sekundarne jetrne lezije je biopsija indicirana pri večini bolnikov;
 - vrednost biopsije metastaz je še posebej pomembna, saj imajo pogosto višji proliferativni indeks Ki-67 kot primarni tumor, kar pomembno vpliva na določitev stadija bolezni in izbiri terapije;
 - biopsija naj vključuje imunohistokemijske označevalce (kromogranin A, sinaptofornin, CD56) in oceno Ki-67.
 - Izjema: če je bil bolniku v preteklosti že resecirano ali histološko potrjen NET in se sedaj pojavijo tipične hipervaskularne metastatske spremembe v jetrih, dodatna biopsija praviloma ni potrebna.
4. Multidisciplinarna obravnava:
 - končno odločitev o zdravljenju se sklene v sklopu multidisciplinarnega tima (17–19).



Slika 1. Algoritem obravnave lezij v necirotičnih jetrih.

Legenda: MRI – magnetna resonanca; FNH – fokalna nodularna hiperplazija; HCA – hepatocelularni adenom; HCC – hepatocelularni karcinom; iCCA – intrahepatalni holangiokarcinom; MDT – multidisciplinarni tim; UZ s KS – ultrazvok s kontrastnim sredstvom.

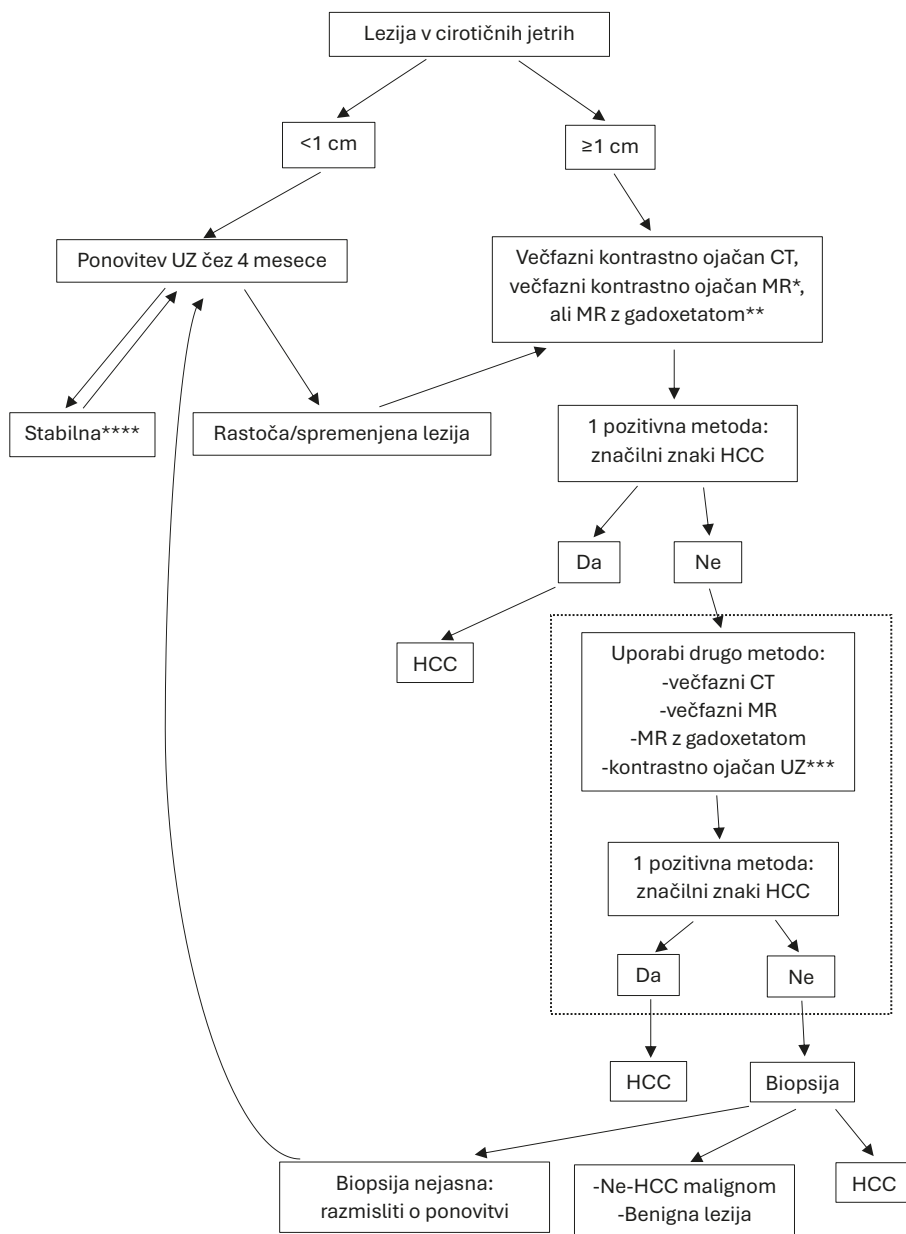


Slika 2. Algoritem obravnave jetrnih metastaz neuroendokrinih tumorjev.

Legenda: NET – neuroendokrini tumor; MR – magnetna resonanca; CT – računalniška tomografija; ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT – pozitronska emisijska tomografija / računalniška tomografija s somatostatinskim analogom, označenim z galijem-68; ¹⁸F-FDG PET/CT – pozitronska emisijska tomografija / računalniška tomografija s fluorodeoksiglukozi; G3 – gradus 3.

OBRAVNAVA LEZIJ V CIROTIČNIH JETRIH

Pri bolnikih s cirozo je vsak novoodkriti nodul potencialno HCC, saj se večina malignih tumorjev jeter v tej skupini razvije na podlagi kronične jetrne bolezni. Zato je diagnostična pot usmerjena predvsem v potrditev ali izključitev HCC na podlagi značilnih slikovnih znakov brez potrebe po rutinski histološki potrditvi.



Slika 3. Diagnostični algoritem lezij v cirotičnih jetrih.

* Z uporabo zunajceličnih MR kontrastnih sredstev ali gadobenat dimeglumina.

** Ob uporabi naslednjih diagnostičnih kriterijev: arterijsko kontrastno nasičenje (APHE) in izpiranje v portalni fazi.

*** Ob uporabi naslednjih diagnostičnih kriterijev: APHE in blago izpiranje po 60 sekundah.

**** Lezija < 1 cm, ki ostane stabilna 12 mesecev (tri kontrole na štiri mesece), se lahko vrne v redno spremljanje na šest mesecev.

Legenda: UZ – ultrazvok; CT – računalniška tomografija; MR – magnetna resonanca; HCC – hepatocelularni karcinom.

Pri nodulih < 1 cm slikovne metode običajno niso dovolj specifične za zanesljivo opredelitev. Priporočeno je kratkoročno spremljanje z ultrazvokom čez 4 mesece. Če lezija ostane

stabilna vsaj 12 mesecev (tri zaporedne kontrole), jo lahko štejemo za benigno in bolnika vrnemo v standardni presejalni program s 6-mesečnimi kontrolami. Ob rasti ali spremembi morfologije je potrebna nadaljnja diagnostika.

Pri nodulih ≥ 1 cm je treba opraviti večfazno kontrastno slikovno preiskavo. Diagnozo HCC lahko postavimo neinvazivno, če so prisotni značilni kriteriji:

- arterijsko kontrastno nasičenje,
- izpiranje kontrasta v portalni ali pozni fazi,
- kapsularno nasičenje (dodatni, podporni znak).

Če kriterije potrdi vsaj ena zanesljiva metoda, je diagnoza HCC potrjena in biopsija ni potrebna.

Če značilnih znakov HCC ni, je priporočeno uporabiti drugo slikovno metodo. Če tudi ta ne pokaže tipičnih znakov, je indicirana biopsija, ki omogoča histološko potrditev HCC, intrahepatičnega holangiokarcinoma ali drugih malignomov. V primeru nejasnega izvida je smiselno biopsijo ponoviti.

Bolnike s potrjenim malignomom je treba oceniti v okviru multidisciplinarnega tima, ki določi stadij in predlaga optimalno obliko zdravljenja (2,3).

Hepatocelularni karcinom

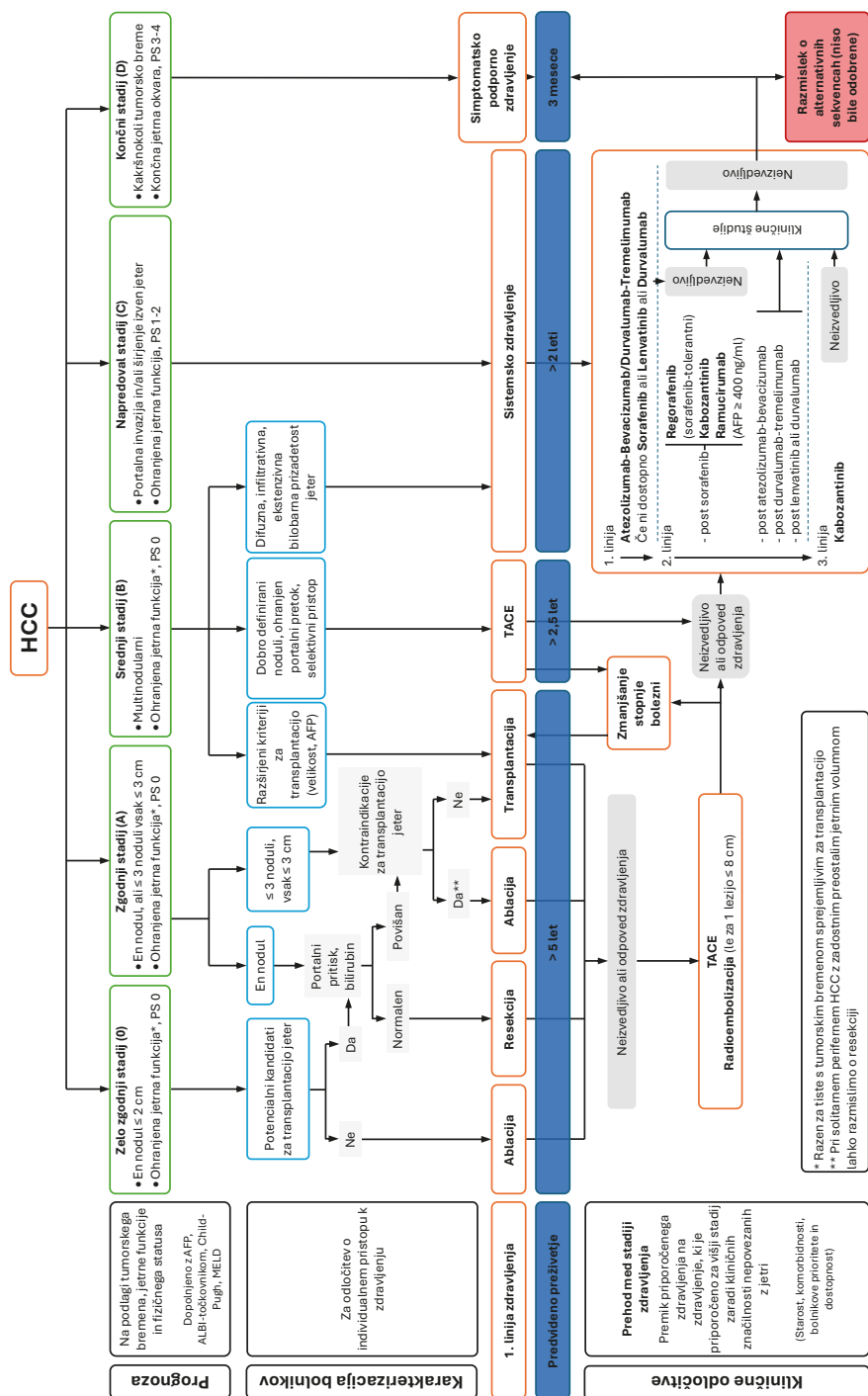
Sistem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) oz. barcelonska klasifikacija je uveljavljeni okvir, ki povezuje tumorske značilnosti, jetrno funkcijo (opredeljeno po Child-Pugh) in splošno zmogljivost bolnika (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status), ter s tem omogoča stadijsko usmerjeno zdravljenje (20). Zelo zgodnji in zgodnji stadiji (BCLC 0-A) so praviloma obvladljivi s kurativnimi metodami: resekcijo pri bolnikih brez klinično pomembne portalne hipertenzije in z ohranjeno jetrno funkcijo, transplantacijo pri tistih, ki ustrezajo milanskim merilom (26), ter ablacijo pri tumorjih ≤ 3 cm, pri katerih so dolgoročni izidi primerljivi z resekcijo v skrbno izbranih primerih (2).

Pri vmesnem stadiju (BCLC B) ostaja standard transarterijska kemoembolizacija (TACE), ki prinaša korist v preživetju, a zahteva skrbno selekcijo in redno oceno odziva. Pri refraktarnosti na TACE je priporočljiv prehod na sistemsko zdravljenje. Selektivna radioembolizacija (TARE) predstavlja alternativo v specializiranih centrih, čeprav randomizirane primerjave niso pokazale premoči v celokupnem preživetju (21, 22).

Napredovali stadij (BCLC C), definiran z makrovaskularno invazijo, ekstrahepatalnim razsojem in ECOG 1-2, se zdravi sistemsko. V prvi liniji sistemskega zdravljenja so danes standardi: kombinacija atezolizumaba in bevacizumaba (23), kombinacija tremelimumaba in durvalumaba po shemi STRIDE (23), durvalumab kot monoterapija (24) ter zaviralca tirozin kinaze lenvatinib in sorafenib (25). Izbiro zdravljenja usmerjajo kontraindikacije za terapijo anti-VEGF, imunske komorbidnosti ter dostopnost zdravil. V kasnejših linijah so na voljo regorafenib, cabozantinib in ramucirumab. Pri bolnikih s Child-Pugh B je zdravljenje treba individualizirati, saj so dokazi omejeni.

Terminalni stadij (BCLC D) zajema bolnike s hudo okvarjeno jetrno funkcijo ali slabim splošnim stanjem, kjer je oskrba usmerjena v paliativne in podporne ukrepe.

Ne glede na stadij je odločanje vedno predmet multidisciplinarnega tima, ki omogoča optimalno izbiro zaporedja terapij, odločanje o premostitvenih strategijah ter pravočasno prilagoditev ciljev oskrbe bolnikovim potrebam in preferencam (20).



Slika 4. Barcelonska klasifikacija (20).

Legenda: AFP – alfa-fetoprotein; ALBI – albumin-bilirubin; MELD – Model for End-Stage Liver Disease; PS – performance status; TACE – transarterijska kemoembolizacija.

ZAKLJUČEK

Diagnostika in obravnava fokalnih jetrnih lezij ostajata kompleksen izziv na področju hepatologije in onkologije, saj zahtevata skrbno integracijo kliničnega konteksta, slikovnih preiskav, laboratorijskih podatkov in po potrebi histološke potrditve. V necirotičnih jetrih je večina naključno odkritih lezij benignih, slikovne preiskave pa imajo osrednjo vlogo pri preprečevanju nepotrebnih invazivnih posegov. Nasprotno je pri bolnikih s cirozo diagnostična pot usmerjena predvsem v prepoznavo HCC, pri čemer so neinvazivna slikovno utemeljena merila postala temelj diagnostike.

Barcelonska klasifikacija še naprej predstavlja robusten okvir za razporeditev bolnikov k ustreznemu zdravljenju, saj združuje tumorske značilnosti, funkcionalno stanje jeter in splošno zmogljivost bolnika v smernice, utemeljene na dokazih, kljub temu pa ima določene omejitve. Medtem ko stadija B in C vključujeta heterogene skupine bolnikov, se terapijske strategije hitro razvijajo, zlasti z uvedbo zaviralcev imunskih kontrolnih točk in kombiniranih režimov. Zato je v vsakodnevni praksi potrebna določena stopnja prilagodljivosti in individualizacije, ki jo najbolje podpira razprava v okviru multidisciplinarnega tima.

Dodaten izziv predstavljata dostopnost in standardizacija naprednih slikovnih metod, kot sta MR s hepatobiliarno specifičnimi kontrastnimi sredstvi ali kontrastno ojačani ultrazvok, ki nista enako dostopna v vseh centrih. Prav tako ostaja za optimalne izide zdravljenja ključno pravočasno napotovanje bolnikov v specializirane hepatobiliarne centre, zlasti kadar pride v poštev kirurška resekcija ali transplantacija jeter.

V prihodnosti bodo nove diagnostične in terapijske metode pomembno vplivale na oblikovanje kliničnih poti. Med obetavne pristope spadata uporaba radiomike in umetne inteligence za natančnejšo karakterizacijo lezij ter tekočinska biopsija za zgodnje odkrivanje in molekularno profiliranje. Na terapijskem področju pa združevanje sistemskih zdravil z lokalno-regionalnimi metodami ter uvedba novih biomarkerjev za izbiro bolnikov obetata bolj personalizirano obravnavo HCC.

Strukturirana klinična pot pri diagnostiki fokalnih jetrnih lezij je ključna za natančno diagnozo in ustrezno obravnavo. Začetna ločitev med benignimi in malignimi spremembami ter upoštevanje prisotnosti ali odsotnosti osnovne kronične jetrne bolezni določata nadaljnjo diagnostično strategijo. Pri bolnikih s cirozo v večini primerov neinvazivna slikovna merila omogočajo zanesljivo diagnozo HCC, medtem ko so v necirotičnih jetrih napredne slikovne metode nepogrešljive za izogibanje nepotrebnim biopsijam ali kirurškim posegom.

Barcelonska klasifikacija ostaja široko sprejet terapijski okvir, vendar napredek na področju sistemske in lokalno-regionalne terapije zahteva stalno posodabljanje priporočil in prilagoditev obravnave posameznim bolnikom. Multidisciplinarna razprava ostaja temelj kakovostne obravnave. Standardizacija diagnostičnih poti ter vključevanje novih tehnologij bosta dodatno izboljšala izide pri bolnikih z jetrnimi lezijami.

LITERATURA

1. Marrero JA, Ahn J, Reddy KR. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1328–47.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236.
3. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358–80.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
5. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;145:1215–29.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386–422.

7. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, Abbott DE, Ahmed A, Anaya DA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:694–704.
8. Vilgrain V, Ronot M, Abdel-Rehim M, Zappa M, d'Assignies G, Bruno O, et al. Benign liver tumours: MRI criteria for differentiation from malignant lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:737–49.
9. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 2017;67:1074–83.
10. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2009;111:1–14.
11. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1032–8.
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
13. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017–44.
14. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of imaging criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Hepatology* 2011;54:2086–93.
15. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012. *Ultraschall Med* 2013;34:11–29.
16. Van Kessel CS, Veldhuis WB, van den Bosch MA, van Leeuwen MS. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: a comprehensive review. *Eur Radiol* 2012;22:1460–71.
17. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016;103:125–38.
18. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2018;59:66–74.
19. Pavel M, Öberg K, Sundin A, Krenning EP, Berruti A, de Herder WW, et al. Neuroendocrine tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:844–60.
20. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681–93.
21. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–9.
22. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiv B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624–36.
23. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905.
24. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:999–1011.
25. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73.
26. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9.



HEMATOLOGIJA

IV

HEMATOLOŠKI BOLNIKI IN INTENZIVNA ENOTA: KDAJ PREMESTITI IN KOGA

HEMATOLOGY PATIENTS AND INTENSIVE CARE UNIT:
WHEN AND WHO TO TRANSFER

KARLA RENER^{1,2}, GAJA CVEJIĆ VIDALI¹

IZVLEČEK

Hematološke malignome pogosto spremljajo hudi zapleti, ki zahtevajo zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT). Bolniki s hematološkimi obolenji so zaradi same bolezni in njenih oblik zdravljenja (kemoterapije, obsevanja, presaditve krvotvornih matičnih celic, imunoterapije) posebno občutljivi na okužbe, sepso, odpoved organov ter različne toksične učinke terapij. Med slednje sodijo sindrom sproščanja citokinov (CRS), nevrotoksičnost, povezana z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS), ter koagulopatije. Razvoj novih terapevtskih pristopov, kot so celice CAR-T, bispecifična protitelesa in zaviralci imunskih kontrolnih točk, prinašajo nove možnosti zdravljenja, a hkrati tudi nove izzive pri obvladovanju z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov. Te širijo indikacije za sprejem hematoloških bolnikov v EIT. Hkrati jim sledijo novi protokoli zdravljenja, ki so specifični za te zaplete. Poleg ustreznega zdravljenja se za dober izhod zdravljenja vse bolj potrjuje dobrobit zgodnje premestitve v EIT in multidisciplinarno sodelovanje ter uporaba načel personalizirane medicine. Hkrati se krepi poudarek na pristopu, ki je usmerjen na bolnika in njegove cilje zdravljenja. Pri tem je ključno prepoznavanje bolnikov, ki bodo imeli koristi od terapij za ohranjanje življenja. Negotovosti glede reverzibilnosti kritične bolezni in/ali preferenc bolnika predstavljajo izziv pri odločitvi, koga premestiti v EIT, kot tudi pri odločitvi glede dogovora o časovno omejenih terapevtskih preizkusih v EIT. Ne nazadnje je treba upoštevati tudi to, da intenzivno zdravljenje stremi tudi k ohranjanju kakovosti življenja in ne le njegovemu podaljševanju. V prispevku predstavljamo podatke o premestitvah hematoloških bolnikov Kliničnega oddelka za hematologijo UKC Ljubljana v različne enote intenzivne terapije v letu 2024. Analizirani so osnovni demografski podatki, diagnoze, razlogi za premestitev ter izidi zdravljenja.

Ključne besede: hematološki malignomi, hematološki bolnik, enota intenzivne terapije, imunska oslabiljenost, okužba, akutna respiratorna odpoved.

ABSTRACT

Hematologic malignancies are frequently accompanied by severe complications requiring treatment in the intensive care unit (ICU). Patients with hematologic disorders are particularly vulnerable to infections, sepsis, organ failure, and various toxic effects of therapy due

to the underlying disease itself and its treatments (chemotherapy, radiotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, immunotherapy). These toxicities include cytokine release syndrome (CRS), immune effector cell–associated neurotoxicity syndrome (ICANS), and coagulopathies. The development of novel therapeutic approaches—such as CAR-T cells, bispecific antibodies, and immune checkpoint inhibitors—offers new treatment options but simultaneously introduces new challenges in managing serious treatment-related adverse events. These complications broaden the indications for ICU admission of hematology patients and necessitate specific treatment protocols tailored to such conditions. In addition to appropriate medical interventions, evidence increasingly supports the benefits of early ICU transfer, multidisciplinary collaboration, and the application of personalized medicine principles for improved outcomes. Moreover, there is a growing emphasis on a patient-centered approach, focusing on the individual's treatment goals. A key aspect is the identification of patients most likely to benefit from life-sustaining therapies. However, uncertainties regarding the reversibility of critical illness and/or patient preferences pose significant challenges when deciding which patients should be transferred to the ICU, as well as in discussions about time-limited therapeutic trials. Ultimately, it is essential to recognize that intensive care aims not only to prolong life but also to preserve its quality. This paper presents data on ICU admissions of hematology patients from the Clinical Department of Hematology, University Medical Centre Ljubljana, in 2024. We analyze basic demographic characteristics, diagnoses, reasons for ICU admission, and treatment outcomes.

Keywords: hematologic malignancies, hematology patient, intensive care unit, immunosuppression, infection, acute respiratory failure.

UVOD

Hematološki malignomi predstavljajo raznoliko skupino bolezni s specifičnimi kliničnimi značilnostmi, zapleti in prognozo. Bolniki lahko postanejo kritično ogroženi bodisi zaradi same osnovne bolezni bodisi zaradi posledic zdravljenja, kot so kemoterapija, obsevanje, presaditev krvotvornih matičnih celic ali imunoterapija. Stopnja imunske oslabelosti se med bolniki razlikuje, zato je za ustrezno obravnavo ključno razumevanje vzroka, vrste in trajanja imunske oslabiljenosti pri posameznem bolniku.

Poleg imunske oslabelosti se pri teh bolnikih lahko razvijejo različna vnetna stanja, ki prav tako vodijo v kritično bolezen. Mednje sodijo z levkostazo povezano vnetje (zlasti pri akutni mieloični levkemiji), citokinski vihar (npr. po zdravljenju s celicami CAR-T), diferenciacijski sindrom (pri akutni promielocitni levkemiji), sindrom vgnezditev (po presaditvi krvotvornih matičnih celic), sindrom tumorske lize ter imunska rekonstitucija po regeneraciji kostnega mozga. Pogost dodatni zaplet je aktivacija koagulacije, ki se lahko klinično izrazi s krvavitami ali trombozami.

Kljub raznolikosti zapletov sta sepsa in akutna odpoved dihanja najpogostejša razloga za sprejem v enoto intenzivne terapije (EIT). Sledijo ledvična odpoved, motnje zavesti, krvavitve in drugi zapleti (1, 2). V nadaljevanju predstavljamo rezultate analize premestitev hematoloških bolnikov s Kliničnega oddelka za hematologijo v Ljubljani v različne EIT Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ter njihovo dinamiko v primerjavi z letom 2019, ko je na oddelku še delovala enota internistične intenzivne nege (EIN).

PREMESTITVE HEMATOLOŠKIH BOLNIKOV V EIT V LETU 2024

V enoletnem obdobju, od 1. 1. 2024 do 31. 12. 2024, smo na KOH v enoto intenzivne terapije premestili 17 bolnikov, od tega 4 ženske. Bolniki so imeli mediano starosti ob premestitvi 57 let (24–72). V enoto intenzivne terapije Kliničnega oddelka (KO) za infekcijske bolezni in vročinska stanja smo premestili 12 bolnikov (70 %), štiri bolnike (23 %) smo premestili v KO za intenzivno interno medicino in enega (6 %) v center intenzivne terapije. Štirje bolniki so bili premeščeni v sklopu 30 dni po alo- oz. avtopresaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC). Indikacije za premestitev so bile raznolike, največ bolnikov (35 %) je imelo septični potek okužbe, štirje bolniki (24 %) zaplet po presaditvi matičnih celic (sindrom vgnezditve presadka in sindrom kapilarnega prepuščanja). Indikacije ostalih bolnikov so opisane v tabeli 1. Dihalno podporo je pred premestitvijo potrebovalo 14 bolnikov (82 %), večina 100-% kisik prek maske OHIO. Trije bolniki so bili že na oddelku predihavani z neinvazivno ventilacijo. Vazoaktivno podporo z noraderenalinom je prejelo sedem bolnikov (41 %).

Tabela 1. Indikacije za premestitev bolnikov iz KO za hematologijo (KOH) v Enoto intenzivne terapije (EIT) v letu 2024 in njihovi izhodi zdravljenja

SPOL	STAROST	DIAGNOZA	INDIKACIJE ZA PREMESTITEV V EIT	IZHOD
Ž	68	RR Hodgkinov limfom avtoPKMC	Sindrom vgnezditve presadka	Umrli
M	62	DVCBL avtoPKMC	Sindrom vgnezditve presadka	Premeščen nazaj na KOH – še vedno v remisiji
M	36	RR T-ALL po 1. aloPKMC	ARI	Umrli
Ž	55	TTP	Motnja zavesti	Premeščena nazaj na KOH – še vedno v remisiji
M	68	AML – levkostaza	ARI	Umrli
M	69	DP	Septični šok, ARI	Umrli
Ž	44	AML	Septični šok, ARI	Premeščena nazaj na KOH – še vedno v remisiji
M	70	RR AML po aloPKMC	Nevrogeni šok	Premeščen nazaj na KOH – umrl 1 mesec kasneje
M	68	HLH ob limfomu – diagnostika	ARI	Umrli
Ž	47	ITP	Nadzor – krvavitev iz jajčnika	Premeščena nazaj na KOH – še vedno v remisiji
M	50	AML	Septični šok, ARI	Premeščen nazaj na KOH – aktivno zdravljenje
M	52	AML – levkostaza	Laceracija vranice	Premeščen nazaj na KOH – še vedno v remisiji
M	72	AML po 1. aloPKMC + GVHD	ARI ob pljučnici	Umrli
M	60	AML	ARI ob pljučnici	Premeščen nazaj na KOH – umrl 5 mesecev kasneje
M	24	preB/T-ALL aloPKMC	Sindrom kapilarnega prepuščanja	Umrli
M	68	AML	Septični šok, ARI	Umrli
M	67	AML po aloPKMC	Sindrom vgnezditve presadka	Premeščen nazaj na KOH – umrl 5 mesecev kasneje

Legenda: AML – akutna mieloična levkemija; ARI – akutna respiracijska insuficienca; DVCBL – difuzni velikocelični limfom B; DP – diseminirani plazmocitom; GVHD – bolezen presadka proti gostitelju; HLH – hemofagocitna limfohistiocitoza; ITP – imunska trombocitopenična purpura; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic; RR – refraktarna bolezen ali ponovitev; T-ALL – akutna limfoblastna levkemija T; TTP – trombotična trombocitopenična purpura.

V enoti intenzivne terapije je bilo 11 bolnikov (64 %) intubiranih in mehansko ventiliranih, trije so prejeli neinvazivno ventilacijo, dva sta ostala na maski z visokim pretokom kisika, en bolnik indikacije za dodatek kisika ni imel. Vsaj enotirno vazoaktivno podporo je potrebovalo 13 bolnikov (76 %).

Osem bolnikov (47 %) je v enoti intenzivne terapije umrlo, od ostalih devetih, ki smo jih premestili nazaj na KOH, jih je šest (35 %) še vedno v remisiji osnovne hematološke bolezni ali vsaj nadaljujejo aktivno zdravljenje. Vse indikacije za sprejem bolnikov, ki so nato v enoti intenzivne terapije umrli, so bile etiološko različne akutne respiracijske insuficience. Vsi so bili intubirani in mehansko ventilirani, prejeli so vsaj enotirno vazoaktivno podporo.

RAZPRAVA

Pri napotitvi hematološkega bolnika v EIT hkrati upoštevamo medicinske indikacije (resnost in število prizadetih organskih sistemov), vrsto maligne bolezni, njeno prognozo, možnosti nadaljnjega zdravljenja, siceršnje zdravstveno stanje bolnika (breme pridruženih bolezni) in ne nazadnje tudi želje bolnika in njegovih svojcev. Optimalni čas za sprejem na intenzivno nego ostaja predmet razprave. Medtem ko je prepozen sprejem povezan z višjo umrljivostjo (3), ostajajo koristi zgodnjega sprejema nedorečene (4). Tesno sodelovanje med intenzivisti in hematologi je ključnega pomena za preprečevanje zamud in lažje sprejemanje informiranih odločitev, še zlasti v dežurstvih (5).

Glede na organizacijo KO za hematologijo v EIT bolnike usmerjamo tiste bolnike, pri katerih izčrpamo oddelčne možnosti zdravljenja, ki sicer zajemajo tudi neinvazivno respiratorno podporo, inotropno in vazopresorno podporo cirkulacije in specifična zdravljenja zapletov imunoterapije (npr. CRS, ICANS). Zaradi pomanjkanja osebja, zlasti negovalnega, smo bili po epidemiji covid-19 primorani v zaprtje lastne enote za intenzivno nego (EIN), kjer smo sicer obravnavali kritično bolne hematološke bolnike. Analiza leta 2019, ko smo še imeli delujočo EIN, je pokazala, da smo v tej enoti letno obravnavali 60 bolnikov, od tega jih je 6 potrebovalo nadaljnjo premestitev v EIT; 12 odstotkov bolnikov (7/60) je umrlo zaradi zapletov zdravljenja. Število bolnikov, ki sedaj potrebujejo obravnavo v EIT, se je zaradi zaprtja te EIN pričakovano povečalo. V letu 2024 smo v EIT premestili 17 bolnikov. Pri tem se na KOH ni povečalo število hospitalizacij (v letu 2019 smo izvedli 900 hospitalnih obravnav, v letu 2024 769) kot tudi ne število presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), ki štejejo za najzahtevnejše oblike zdravljenja z velikim tveganjem za kritične zaplete. V letu 2019 smo opravili presaditve pri 132 bolnikih, v letu 2024 celo nekoliko manj, pri 100 bolnikih. Ne preseneča, da je bil dobršen delež bolnikov (41 %), ki so potrebovali intenzivno zdravljenje po PKMC. Podobne rezultate beležijo tudi tuji centri (2). Glavnina bolnikov je potrebovala premestitev zaradi hudo potekajoče okužbe in dihalne odpovedi, kar je skladno z literaturo (1, 2). Ostali razlogi so navedeni v tabeli 1.

Iz podatkov lahko zaključimo, da je bil koncept zdravljenja hematoloških bolnikov z lastno enoto intenzivne nege edinstven in zelo učinkovit pri zdravljenju kritičnih zapletov. Primerjava podatkov za leti 2019 in 2024 kaže, da je bilo v času delovanja EIN 60 odstotkov manj premestitev v EIT.

Preživetje hematoloških bolnikov je odvisno od vrste bolezni in krhkosti bolnika. Stanje po alogeni PKC, prizadetost ledvic in srca so povezani z slabšim preživetjem v EIT (2). Pogosto se preživeli bolniki soočajo z slabšim splošnim telesnim stanjem, več bolečinami in slabšim socialnim statusom v primerjavi z enako staro populacijo (2).

ZAKLJUČEK

Hematološki bolniki zaradi narave svoje bolezni in načina zdravljenja spadajo med najbolj imunsko ogrožene skupine bolnikov. Pri njih so pogosti tudi specifični zapleti, povezani z osnovno boleznijo ali njenim zdravljenjem, ki lahko zahtevajo premestitev v EIT. Na podlagi dosedanjih izkušenj ugotavljamo, da je ustrezna obravnava znotraj lastne EIN mogoča za več kot polovico bolnikov, medtem ko le manjši delež potrebuje zdravljenje v EIT.

Želimo si kadrovske okrepitve, ki bi omogočila ponovno odprtje lastne EIN. Odločitev o premestitvi v EIT temelji na več dejavnikih, vključno z oceno resnosti stanja in števila prizadetih organskih sistemov, vrsto in prognozo maligne bolezni, možnostmi nadaljnjega zdravljenja ter splošnim zdravstvenim stanjem bolnika. Pomembno vlogo imajo tudi želje bolnika in njegovih svojcev. Pri tem se odločanje ne sme osredotočati izključno na umrljivost, temveč mora vključevati tudi vidike zdravljenja osnovne maligne bolezni ter oceno kakovosti življenja, vključno z možnostjo vrnitve bolnika v domače okolje.

LITERATURA

1. Azoulay E, Zafrani L, Nates J, Maillard A, Chean D, Ferreyro B, et al. Advances in the critical care management for patients with hematological malignancies. *Blood Rev* 2025;101306.
2. Munshi L, Dumas G, Rochweg B, Shoukat F, Detsky M, Fergusson DA, et al. Long-term survival and functional outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: a Canadian multicenter prospective study. *Intensive Care Med* 2024;50:561–72.
3. Thiéry G, Azoulay E, Darmon M, Ciroidi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005;23:4406–13.
4. Hourmant Y, Kouatchet A, López R, Mokart D, Pène F, Mayaux J, et al. Impact of early ICU admission for critically ill cancer patients: post-hoc analysis of a prospective multicenter multinational dataset. *J Crit Care* 2021;62:6–11.
5. Soares M, Bozza FA, Azevedo LC, Silva UV, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to intensive care units. *J Clin Oncol* 2016;34:3315–24.

ZDRAVLJENJE CAR-T IN ZDRAVLJENJE Z BISPECIFIKI – PODOBNO, ENAKO ALI DOPOLNJUJOČE

CAR-T CELL AND BISPECIFIC ANTIBODY THERAPY - SIMILAR, SAME OR COMPLEMENTARY

LUKA ČEMAŽAR¹, MATJAŽ SEVER^{1,2}

IZVLEČEK

Razvoj imunoterapije, ki zajema tudi postopke in zdravila, kot so presaditev krvotvornih matičnih celic, zaviralci imunskih kontrolnih točk, protitelesa, usmerjena proti antigenom, konjugati protiteles z zdravili ter CAR-T-celična terapija CAR-T, predstavlja pomemben premik v zdravljenju hematoloških obolenj. Omenjene terapije omogočajo doseganje dolgotrajnih remisij pri bolnikih z refraktorno ali ponovljeno obliko krvne bolezni, kar potrjuje njihov klinični uspeh, varnost in učinkovitost. Terapije, ki preusmerjajo delovanje celic T – zlasti bispecifična protitelesa in celice CAR-T – omogočajo natančno in ciljno zdravljenje akutnih levkemij, agresivnih limfomov ter plazmaceličnih diskrazij. Njihov mehanizem delovanja temelji predvsem na vezavi na tumorske antigene, kot so BCMA, GPRC5D, CD19 in CD20. Kljub uspehu ima ta pristop svoje specifične izzive in omejitve, ki jih je treba upoštevati pri optimizaciji izidov zdravljenja ter obvladovanju neželenih stranskih učinkov. Obenem se poraja tudi vprašanje optimalnega vrstnega reda, izbora in dostopnosti do naprednih metod zdravljenja.

Ključne besede: imunoterapija, bispecifična protitelesa, CAR-T-celična terapija.

ABSTRACT

The introduction of immunotherapies such as stem cell transplantation, immune checkpoint inhibitors, antigen-targeted antibodies, antibody–drug conjugates, and adoptive cell therapies marked a paradigm shift in the treatment of hematologic malignancies. These therapies demonstrated the potential to induce long-term remission in patients with refractory or relapsed disease, underscoring their clinical success and transformative impact on treatment strategies. T-cell–redirecting therapies, particularly bispecific antibodies and CAR-T cells, enable precise and targeted treatment of acute leukemias, aggressive lymphomas, and plasma cell disorders. Their mechanism of action primarily involves targeting B-cell maturation antigen (BCMA), and CD19/CD20 antigens. Despite these advances, each immunotherapeutic modality presents specific challenges and limitations that must be addressed to optimize patient outcomes, clarify mechanisms of action, improve clinical trial design, and manage associated toxicities. Moreover, these developments provide important insights into the future of immu-

notherapy in hematologic cancers, emphasizing the need for continued innovation and rigorous clinical evaluation to overcome existing barriers and further enhance therapeutic efficacy.

Keywords: immunotherapy, bispecific antibody, CAR-T cell therapy.

UVOD

Z razvojem novih tehnologij in postopkov je v zadnjih letih prišlo do izrazitega napredka na področju imunoterapije pri zdravljenju hematoloških obolenj. Pod pojmom imunoterapije razumemo širok spekter terapevtskih pristopov, s katerimi vplivamo na imunski sistem organizma, da ta prepozna in uniči rakave celice (1). S terapevtskim posredovanjem lahko vplivamo na tako imenovano imunsko sinapso, ki limfocitom T omogoča prepoznavanje različnih antigenov preko antigen predstavitvenih celic (APC) ter ustrezen odziv nanje. Imunska sinapsa predstavlja specializirano povezavo med imunskimi celicami, kot so limfociti T, naravne celice ubijalke (celice NK), dendritične celice (DC) in makrofagi, ter njihovimi tarčnimi celicami oziroma antigeni. Ima osrednjo vlogo pri vzpostavitvi učinkovitega imunskega odziva, saj omogoča izmenjavo signalov, ki uravnavajo aktivacijo, diferenciacijo in funkcionalno specializacijo imunskih celic (2).

Za zdravljenje krvnih obolenj, kot so akutna limfoblastna levkemija (ALL), difuzni velicelični B-celični limfom (DVCBL), folikularni limfom (FL), limfom plaščnih celic (LPC) ter diseminirani plazmocitom (DP), poleg ustaljenih in standardnih terapevtskih pristopov, ki zajemanje kemoimunoterapijo, uporabljamo tudi tako imenovane T-celične preusmeritvene terapije (T cell-redirecting therapies, TCRTs). V skupino terapij uvrščamo predvsem celice CAR-T (chimeric antigen receptor T cells) ter bispecifična protitelesa, znana tudi pod angleškim izrazom bispecific T-cell engagers (BiTEs). S pojmom bispecifična protitelesa opisujemo širšo skupino protiteles, ki se vežejo na dva različna antigena oziroma epitopa, bispecifična protitelesa, ki omogočajo specifično vezavo celice T s tumorjem, pa imenujemo BiTEs. Od bispecifikov se BiTEs razlikujejo po svoji zgradbi, saj nimajo domene Fc, temveč sta dva različna, na tarčo vezavna enoverižna spremenljiva fragmenta, povezana z vezivnim členom. Kot rečeno, pristopi temeljijo na usmerjanju in aktivaciji bolnikovih limfocitov T za ciljno uničenje tumorskih celic, pri čemer se izkorišča specifična vezava na tumorske antigene in hkratna stimulacija T-celičnega odziva (3).

Čeprav imajo celice CAR-T in BiTEs podobne indikacije za uvedbo zdravljenja, se med seboj bistveno razlikujejo v več ključnih vidikih: mehanizmu delovanja, antigenskih prijemalščih, načinu izdelave terapevtskega produkta, učinkovitosti in varnosti, dostopnosti, ceni ter pri izboru optimalnega zaporedja zdravljenja. Pomembno je poudariti, da večina bolnikov med potekom zdravljenja prejme več različnih oblik terapije, zato je ustrezno zaporedje zdravljenja ključno za doseg najboljšega terapevtskega učinka (4).

V okviru kliničnih preskušanj in raziskav si prizadevajo določiti optimalne tarčne antigene, na katere se lahko vežejo TCRT-i. Trenutno se pri zdravljenju akutne limfoblastne levkemije (ALL) in agresivnih limfomov najpogosteje uporabljajo antigeni, izraženi na površini rakavih celic, kot sta CD19 in CD20. Pri diseminiranem plazmocitomu pa sta ključna tarčna antigena BCMA (B-cell maturation antigen) in GPRC5D. Kljub prizadevanjem, da bi bili tarčni antigeni čim bolj specifični za maligne celice, lahko zaradi njihove prisotnosti na zdravih celicah pride do neželenih stranskih učinkov. To predstavlja pomemben izziv pri razvoju varnih in učinkovitih imunoterapevtskih pristopov (5).

V svetu in mednarodnih smernicah se krešejo mnenja glede optimalne uporabe ter načina izvajanja zdravljenja. Poleg učinkovitosti je glavni poudarek tudi na varnosti ter zmanjševanju neželenih stranskih učinkov, kot sta sindrom citokinskega sproščanja (CRS) in nevrotoksičnost, povezana z efekorskimi imunskimi celicami (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Tako CRS kot ICANS lahko prispevata k tako imenovani umrljivosti brez napredovanja osnovne bolezni (non-relapse mortality – NRM), ki se ji želimo na vsak način izogniti oziroma zmanjšati verjetnost za razvoj življenjsko ogrožajočih reakcij (6).

MEHANIZEM DELOVANJA, NAČIN IZDELAVE IN APLIKACIJA

Pri postopku zdravljenja s celicami CAR-T sprva s pomočjo afereznega postopka pridobimo bolnikove lastne limfocite, nato pa jih z genskim inženiringom spremenimo. V postopku s transdukcijo gena, ki vsebuje genski zapis za himerni antigenski receptor (CAR), povzročimo izražanje receptorja na površini bolnikovih limfocitov T, ta pa se lahko nato veže oziroma prepozna tumorske antigene neodvisno od APC (antigen predstavitvene celice) oziroma brez poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti (*angl.* major histocompatibility complex MHC). Veza receptorja na antigen povzroči hitro imunsko sinapso, ki pripelje do neposrednega citolitičnega/toksičnega učinka s sproščanjem različnih citokinov, perforinov, proteaz ter ostalih efektorjev citotoksičnih celic T, kar posledično pripelje do smrti tumorske celice (7). Zdravilo oziroma celični produkt apliciramo v obliki intravenske infuzije, pred samo aplikacijo pa je treba opraviti limfodeplekcijo s pomočjo nizkih odmerkov citostatikov, s katero zmanjšamo koncentracijo bolnikovih limfocitov ter povečamo učinkovitost in varnost samega produkta (8).

Za razliko od terapije s celicami CAR-T je mehanizem delovanja bispecifičnih protiteles drugačen. Ta protitelesa delujejo tako, da preusmerijo in omogočijo vezavo kompetentnih bolnikovih lastnih limfocitov T na tumorske celice. To dosežejo s hkratno vezavo na CD3 receptor na limfocitih T ter na tumorski antigen, kar omogoči tvorbo imunske sinapse. Imunska sinapsa, ki nastane, je funkcionalno podobna fiziološki interakciji med T-celičnim receptorjem (TCR) in kompleksom MHC, vendar je pomembno poudariti, da protitumorska aktivnost bispecifičnih protiteles ni neposredno odvisna od specifičnega TCR in je neodvisna od molekul humanega levkocitnega antigena (HLA/MHC). Za razliko od terapije CAR-T bispecifična protitelesa ne zahtevajo genetske modifikacije bolnikovih limfocitov. Z dvojnimi vezavnimi mestom lahko učinkovito privabljajo limfocite T v bližino rakavih celic ter sprožijo celično smrt prek mehanizma, ki je podoben tistemu pri celicah CAR-T. Aplikacija teh zdravil je možna v obliki kontinuirane infuzije, intravenske aplikacije ali podkožnih injekcij. Zdravila niso individualno prilagojena vsakemu bolniku, temveč se proizvajajo podobno kot druga biološka zdravila, kot so monoklonska protitelesa. Pred aplikacijo zdravila limfodeplekcija ni potrebna oziroma ni zaželena, saj je za optimalno učinkovitost zdravljenja ključna prisotnost kompetentnih celic imunskega sistema (9).

PRIMERJAVA CAR-T IN BISPECIFIČNIH PROTITELES NA PRIMERU ZDRAVLJENJA DISEMINIRANEGA PLAZMOCITOMA

Pri zdravljenju DP so trenutno komercialno na voljo bispecifična protitelesa, kot sta npr. teklistamab, elranatamab (antiBCMA), ki je izražen na plazmocitomskih celicah, talquetamab (anti GPRC5D) ter zdravljenje CAR-T, ki prav tako targetira antigen BCMA (idecabtagene

vicleucel (ide-cel) in ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)). Glede primerjave obeh CAR-T-celičnih produktov, ki se uporabljata za zdravljenje bolnikov z RR (relaps-refraktorni), DP po več predhodnih linijah zdravljenja (> 2), je prednost cilta-cela pred ide-celom pri doseganju celokupnih odgovorov ter verjetnosti za napredovanje bolezni pomembno boljša (PFS) (10).

Kljub temu je treba rezultate interpretirati z zadržkom, saj gre v večini primerov za posredno primerjavo, ker študije, ki bi neposredno primerjale različne terapevtske pristope, še potekajo. Ena od objav primerja učinkovitost in varnost uporabljenih celičnih produktov pri zdravljenju z BCMA usmerjenimi celicami CAR-T in bispecifičnimi protitelesi (BsAb) pri bolnikih s ponovitvijo ali rezistentno obliko DP. V analizo je bilo vključenih 25 študij, ki so skupaj zajemale 1660 bolnikov, večinoma po treh ali več predhodnih linijah zdravljenja. Z vidika učinkovitosti je bila celokupna stopnja odziva (ORR) pri zdravljenju s CAR-T bistveno višja – 92 % v primerjavi s 60 % pri BsAb. Prav tako je bila stopnja popolne remisije (CR), dosežena s CAR-T, višja (57 %) v primerjavi z BsAb (32 %). Kar zadeva varnost, je bila pogostnost hudih neželenih dogodkov (stopnja ≥ 3) večja pri CAR-T (99 %) kot pri BsAb (81 %). Med specifičnimi zapleti se je sindrom sproščanja citokinov (CRS) stopnje ≥ 3 pojavil pri 6 % bolnikov, zdravljenih s CAR-T, v primerjavi z 1 % pri BsAb. Sindrom ICANS stopnje ≥ 3 se je pojavil pri 2 % bolnikov, zdravljenih s CAR-T, in 1 % pri BsAb. Citopenije vseh stopenj so bile pogostejše pri CAR-T (91 %) kot pri BsAb (35 %), medtem ko so bile okužbe pogostejše pri bolnikih, zdravljenih z BsAb (66 %), v primerjavi s CAR-T (49 %). Ti rezultati potrjujejo, da terapije CAR-T (ide-cel in cilta-cel) omogočajo višji in globlji odgovor v primerjavi z bispecifičnimi protitelesi, vendar so povezane z večjim tveganjem za razvoj akutnih neželenih stranskih učinkov (CRS/ICANS) (11).

Nedavno objavljena priporočila Mednarodne delovne skupine za diseminirani plazmocitom (International Myeloma Working Group – IMWG) glede uporabe in vrstnega reda terapij TCR svetujejo, da se – če ima bolnik dostop do BCMA usmerjene terapije CAR-T – odločimo za slednjo pred uporabo bispecifičnih protiteles. To priporočilo velja, dokler ne bodo na voljo rezultati o kombinirani terapiji in zaporednih terapijah z različnimi antigenskimi tarčami (npr. talquetamab, ki mu sledi cilta-cel). Tako BCMA kot tudi GPRC5D usmerjene imunoterapije so se izkazale kot varne in učinkovite pri bolnikih, ki so že prejeli BCMA usmerjeno terapijo CAR-T. Vendar pa je odziv na bispecifična protitelesa po predhodni terapiji BCMA CAR-T manjši v primerjavi z bolniki, ki te oblike zdravljenja še niso prejeli (6).

Dodatno sta dve pomembni raziskavi CARTITUDE-1 in CARTITUDE-4 prispevali k uvrstitvi CAR-T-celičnega zdravljenja v vsakdanje algortime zdravljenja pri bolnikih z DP. V študiji CARTITUDE-1 je bila mediana celokupnega preživetja (OS) 60,6 meseca, kar pomeni nekaj več kot 5 let. V študiji CARTITUDE-4 pa mediane OS v skupini, ki je prejela zdravljenje s cilta-cel, po treh letih še niso dosegli. To pomeni, da je bilo več kot polovica bolnikov, zdravljenih s cilta-cel, še vedno živih ob času analize raziskave. Za primerjavo: bolniki, ki so prejeli standardno zdravljenje, so imeli mediano OS krajšo od treh let (34 mesecev). Ugodni podatki prihajajo tudi s področja minimalne merljive bolezni (MRD), ki lahko potencialno nakazuje na dolgotrajno obdobje brez napredovanja bolezni. V študiji CARTITUDE-1 je bila skupina MRD negativnih bolnikov, ki so prejeli cilta-cel, brez znakov bolezni tudi pet let po prejetju terapije (10,12,13).

ZAKLJUČEK

Imunoterapija, v katero uvrščamo predvsem bispecifična protitelesa in CAR-T-celično zdravljenje, je prinesla pomemben napredek pri zdravljenju bolnikov s hematološkimi obolenji. Kljub specifičnosti in učinkovitosti zdravljenja pa ostaja določen delež bolnikov, pri katerih pride do ponovitve bolezni kljub prejetju več redov predhodnega zdravljenja. Raziskave kažejo tendenco uporabe naprednejših oblik zdravljenja v zgodnejših redih terapij, kar bi lahko potencialno privedlo do večje verjetnosti za doseg dolgotrajne remisije oziroma celo ozdravitve pri določenem deležu bolnikov. V prihodnosti lahko pričakujemo razvoj novih molekul in izpopolnjenih celičnih produktov, ki bodo še dodatno izboljšali možnosti zdravljenja.

LITERATURA

1. Patel P, Nessel TA, Zito PM. Immunotherapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025. Dosegljivo 03.09.2025 na URL: Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519046/>.
2. Chao Z, Mei Q, Yang C, Luo J, Liu P, Peng H, et al. Immunological synapse: structures, molecular mechanisms and therapeutic implications in disease. *Sig Transduct Target Ther* 2025;10:254.
3. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies — BiTEs and beyond. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:418–34.
4. Lancman G, Song K, White D, Crosbie T, Sharif I, Emond M, et al. Recommendations for the effective use of T-cell–redirecting therapies: a Canadian consensus statement. *Front Oncol* 2024;14: 1446995.
5. Braun DA, Wu CJ. Antigen Discovery and Therapeutic Targeting in Hematologic Malignancies. *Cancer J* 2017;23:115–24.
6. Costa LJ, Banerjee R, Mian H, Weisel K, Bal S, Derman BA, et al. International myeloma working group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma. *Leukemia* 2025;1–12.
7. Strohl WR, Naso M. Bispecific T-Cell Redirection versus Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cells as Approaches to Kill Cancer Cells. *Antibodies (Basel)* 2019;8:41.
8. Gu X, Zhang Y, Zhou W, Wang F, Yan F, Gao H, et al. Infusion and delivery strategies to maximize the efficacy of CAR-T cell immunotherapy for cancers. *Exp Hematol Oncol* 2024;13:70.
9. Trabolsi A, Arumov A, Schatz JH. Bispecific antibodies and CAR-T cells: dueling immunotherapies for large B-cell lymphomas. *Blood Cancer J* 2024;14:27.
10. Bar N, Diels J, van Sanden S, Mendes J, Hernando T, Cost P, et al. Comparative Efficacy of Ciltacabtagene Autoleucl Versus Idecabtagene Vicleucl in the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated with 2-4 Prior Lines of Therapy Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Blood* 2023;142:Suppl 1:2141.
11. Vandenboom H, Szabo A, Akhtar OS, Narra R, Mohan M, D'Souza A, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR-T) Vs. Bispecific Antibody (BsAb) Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A Systematic Review and Metaanalysis. *Blood* 2024;144:Suppl 1:6911.
12. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398:314–24.
13. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, Cohen AD, Raje N, Htut M, et al. Long-Term (≥5-Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucl in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2025;43:2766–71.

SOSLEDJE PREISKAV PRI SUMU NA MOTNJO STRJEVANJA KRVİ

SEQUENCE OF INVESTIGATIONS IN CASE OF SUSPECTED BLOOD CLOTTING DISORDER

MATEVŽ ŠKERGET, BARBARA SKOPEC

IZVLEČEK

Ohranjanje normalnega pretoka krvi je ključno za preživetje. Po poškodbi žilne stene se sprožijo fiziološki procesi, ki vodijo do tvorbe krvnega strdka in ustavijo izgubo krvi. Proces vključuje primarno hemostazo (adhezija in agregacija trombocitov), sekundarno hemostazo (aktivacija koagulacijskih faktorjev) in fibrinolizo (razgradnja strdka). Motnje v tem procesu lahko povzročijo krvavitve ali tromboze. Laboratorijske preiskave, kot so krvna slika, protrombinski čas (PČ), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), trombinski čas (TČ), raven fibrinogena in D-dimer, so ključne za odkrivanje in spremljanje motenj strjevanja krvi. Pomembna je tudi anamneza bolnika, ki vključuje podatke o krvavitvah, družinsko anamnezo in uporabo zdravil. Nadaljnje preiskave, kot so mešalni testi in specifični testi za določanje ravni koagulacijskih faktorjev, pomagajo pri natančni diagnozi. Globalni testi hemostaze, kot sta tromboelastografija (TEG) in rotacijska tromboelastometrija (ROTEM), so uporabni predvsem pri obravnavi nujnih stanj. Strukturirani pristop, ki se začne z anamnezo, kliničnim pregledom in presejalnimi testi, omogoča ustrezno uporabo specialnih testov hemostaze in pravilno interpretacijo laboratorijskih podatkov.

Ključne besede: hemostaza, aktivirani parcialni tromboplastinski čas, protrombinski čas, zapiralni časi, hemofilija.

ABSTRACT

Maintaining normal blood flow is essential for survival. Following vascular injury, physiological processes that lead to the formation of a blood clot and halt blood loss are triggered. These processes involve primary hemostasis (platelet adhesion and aggregation), secondary hemostasis (activation of coagulation factors), and fibrinolysis (clot breakdown). Disruptions in these processes can result in bleeding or thrombosis. Laboratory tests such as complete blood count, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), thrombin time (TT), fibrinogen level, and D-dimer are crucial for detecting and monitoring coagulation disorders. Patient's history is also important, including information on bleeding episodes, family history, and medication use. Further investigations, such as mixing studies and specific assays for coagulation factor levels, assist in establishing an accurate diagnosis. Global

hemostasis tests, including thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM), are particularly useful in surgical settings. A structured approach beginning with medical history, clinical examination, and screening tests enables the appropriate use of specialized hemostasis assays and accurate interpretation of laboratory data.

Keywords: hemostasis, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, closure time, hemophilia.

UVOD

Ohranjanje normalnega pretoka krvi je bistvenega pomena za preživetje. Po poškodbi žilne stene se sprožijo številni fiziološki procesi, ki vodijo do tvorbe krvnega strdka in ustavijo čezmerno izgubo krvi. Gre za natančno reguliran proces med krvnimi žilami, trombociti in koagulacijskimi faktorji. Za lažje razumevanje ločimo primarno hemostazo, sekundarno hemostazo in fibrinolizo. Primarna hemostaza vključuje adhezijo in agregacijo trombocitov na mestu poškodbe žile, kar povzroči nastanek začasnega trombocitnega strdka. Sekundarna hemostaza obsega aktivacijo koagulacijskih faktorjev, ki sprožijo nastanek fibrina in utrditvev trombocitnega strdka. Vzporedno s koagulacijo potekajo tudi procesi zaviranja koagulacije ter razgradnje strdka oziroma fibrinoliza. Brez ustrezne zavore koagulacije in kontrolirane razgradnje strdka bi ob poškodbi žilne stene koagulacija nemoteno potekala in privedla do koagulacije celotne krvi v obtoku. Motnja koagulacije ali njene zavore lahko povzroči krvavitve ali tromboze, kar je povezano z večjo obolevnostjo in smrtnostjo. Laboratorijske preiskave imajo pomembno vlogo pri odkrivanju in spremljanju motenj strjevanja krvi ter vodenju zdravljenja. Zaradi kompleksnosti hemostatskega sistema je nujen strukturiran in bolnikovim težavam prilagojen diagnostični pristop.

ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED

Poznavanje bolnikove anamneze je pomembno za ustrezno načrtovanje in oceno presejalnih testov hemostaze. Pomembni so podatki o pogostosti in resnosti krvavitev po poškodbah in operacijah, pojavu spontanah krvavitev, družinska anamneza krvavitev, uporabi zdravil ter prisotnosti pridruženih bolezni, na primer jetrnih obolenj ali bolezni ledvic (1). Ob pregledu smo pozorni na kožne in sluznične krvavitve, ki nakazujejo na motnjo primarne hemostaze, medtem ko je krvavitev v globoka tkiva značilna za pomanjkanje koagulacijskih faktorjev. Seveda moramo biti pri interpretaciji testov hemostaze pozorni tudi na zdravila, kot so anti-koagulant, antiagregacijska sredstva in nesteroidna protivnetna zdravila, ki pomembno vplivajo na rezultate preiskav.

PRESEJALNI TESTI HEMOSTAZE

Ob sumu na motnjo strjevanja krvi najprej opravimo presejalne teste, ki omogočajo vpogled v stanje hemostatskega sistema. Sem spadajo krvna slika, protrombinski čas (PČ), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), trombinski čas (TČ), raven fibrinogena in D-dimer. Ob sumu na moteno delovanje trombocitov opravimo zapiralne čase (2).

V krvni sliki smo pozorni na število in morfologijo trombocitov. Trombocitopenija je lahko posledica zavrtega delovanja kostnega mozga, imunske posredovane razgradnje trombocitov ali porabe trombocitov v stanju, kot je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) (1). Trombocitno delovanje v redni klinični praksi ocenjujemo z zapiralnimi časi s pomočjo naprave PFA-100 ali PFA-200 (3). Določamo zapiralni čas v komori, prevlečeni s kolagenom/

epinefrinom (Kol/Epi) in kolagenom/ADP (Kol/ADP). Prirojene motnje trombocitnega delovanja in von Willebrandova bolezen povzročijo podaljšanje obeh časov. Izolirano podaljšanje Kol/Epi pa je prisotno pri uporabi acetilsalicilne kisline in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil. Zapiralne čase je možno oceniti zgolj v vzorcih bolnikov s primernim številom trombocitov ($100 \times 10^9/l < \text{trombociti} < 500 \times 10^9/l$) in brez pomembne anemije ali eritrocitoze ($0,3 < Ht < 0,5$).

PČ in aPTČ ocenjujeta ekstrinzično in intrinzično pot koagulacijske kaskade (1,4–5). PČ se podaljša pri pomanjkanju faktorjev ekstrinzične (faktor VII) in skupne poti (faktorji II, V ali X), medtem ko podaljšani aPTČ nakazuje na nepravilnosti v intrinzični (faktorji VIII, IX, XI ali XII) in skupni poti (faktorji II, V ali X) (4, 5). Ob blagem pomanjkanju faktorjev skupne poti je aPTČ bolj občutljiv in se lahko podaljša izolirano, medtem ko je PČ občutljiv šele pri izrazitem pomanjkanju teh faktorjev (5). TČ vrednoti zadnji korak koagulacije – pretvorbo fibrinogena v fibrin. Občutljiv je predvsem na koncentracijo in nepravilnosti fibrinogena (faktor I) ter na prisotnost inhibitorjev, kot je heparin. Raven fibrinogena odraža razpoložljivost substrata za nastanek strdka in je lahko zmanjšana pri boleznih jeter ali porabnih koagulopatijah. D-dimer je razgradni produkt prečnega povezovanja fibrina in služi kot označevalec fibrinolize ter nastanka trombov (6). Tabela 1 prikazuje razlago podaljšanja presejalnih testov hemostaze.

Tabela 1. Pomen podaljšanja presejalnih testov hemostaze.

Vrsta testa	Faktorji	Pogosti vzroki
Podaljšani PČ	Faktor VII	Jetrna bolezen, terapija z varfarinom, začetno pomanjkanje vitamina K
Podaljšani aPTČ	Faktorji VIII, IX, XI, XII	Hemofilija A/B, terapija s heparinom, prisotni lupusni antikoagulant, von Willebrandova bolezen
Podaljšana PČ in aPTČ	Faktorji II, V, X	Napredovala jetrna bolezen, DIK, pomanjkanje vitamina K
Podaljšani trombinski čas (TT)	Fibrinogen	Terapija s heparinom, disfibrinogenemija, direktni inhibitorji trombina
Podaljšani čas zaprtja PFA-100	Adhezija in agregacija trombocitov	↑ Kol/Epi in ↑ Kol/ADP: von Willebrandova bolezen, druge motnje funkcije trombocitov ↑ Kol/Epi in norm Kol/ADP Aspirin, NSAR

Legenda: PČ – protrombinski čas; aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas, TT – trombinski čas; DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija; Kol/Epi – s kolagenom in epinefrinom prevlečena komora; Kol/ADP – s kolagenom in ADP prevlečena komora; NSAR – nesteroidna protivnetna zdravila.

NADALJNJE PREISKAVE ZA OPREDELITEV MOTNJE HEMOSTAZE

Ob klinični utemeljenosti in odstopanjih v presejalnih testih hemostaze so potrebne dodatne preiskave za natančno diagnozo motnje. Pri tem dodatne preiskave zožimo na tiste faktorje, ki so glede na presejalne teste hemostaze najverjetneje prizadeti (tabela 1). Eden prvih korakov je mešalni test, s katerim ločimo med pomanjkanjem faktorjev in prisotnostjo inhibitorjev (7). Pri tem testu bolnikovo plazmo zmešamo z normalno plazmo in ponovno izmerimo aPTČ. Če se aPTČ popravi, gre verjetno za pomanjkanje koagulacijskega faktorja, če pa je podaljšanje še vedno prisotno, to kaže na prisotnost inhibitorja (5,7).

S specifičnimi testi lahko določimo raven posameznih koagulacijskih faktorjev. Uporabljamo jih predvsem v diagnostiki hemofilije A (pomanjkanje faktorja VIII), hemofilije B

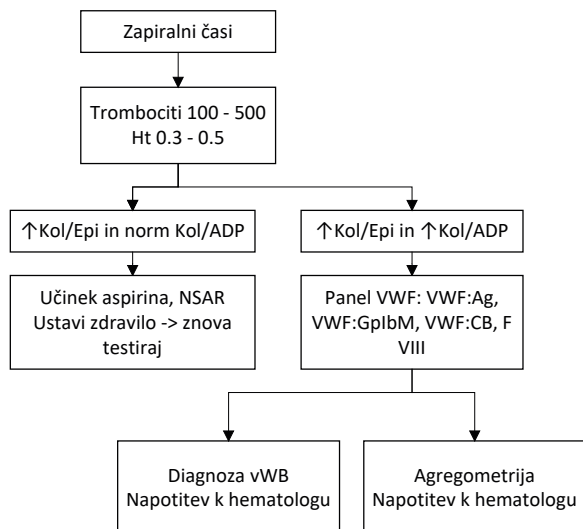
(pomanjkanje faktorja IX) ter pri redkih pomanjkanjih faktorjev V, VII, X ali XI. Pri sumu na von Willebrandovo bolezen moramo opraviti razširjen panel preiskav, ki vključujejo določanje antigena von Willebrandovega faktorja (VWF:Ag), aktivnosti tega faktorja s pomočjo vezave na GPIb (VWF:GPIbM) in kolagen (VWF:CB) ter ravni faktorja VIII (8,9).

Preiskave agregacije trombocitov opravimo pri krvavitvah kljub normalnemu številu trombocitov. Z uporabo različnih agonistov lahko odkrijemo motnje v trombocitnih receptorjih ali signalnih poteh, kot sta Glanzmannova trombastenija ali Bernard-Soulierjev sindrom (10,11).

Globalni testi hemostaze, kot sta tromboelastografija (TEG) in rotacijska tromboelastometrija (ROTEM), omogočajo merjenje sprotnega nastajanja, moči in razgradnje strdka. Ti testi so uporabni predvsem v kirurškem okolju in pri poškodbah, pri katerih so hitre odločitve ključnega pomena (12). Diagnostična vloga teh testov v hematologiji je omejena.

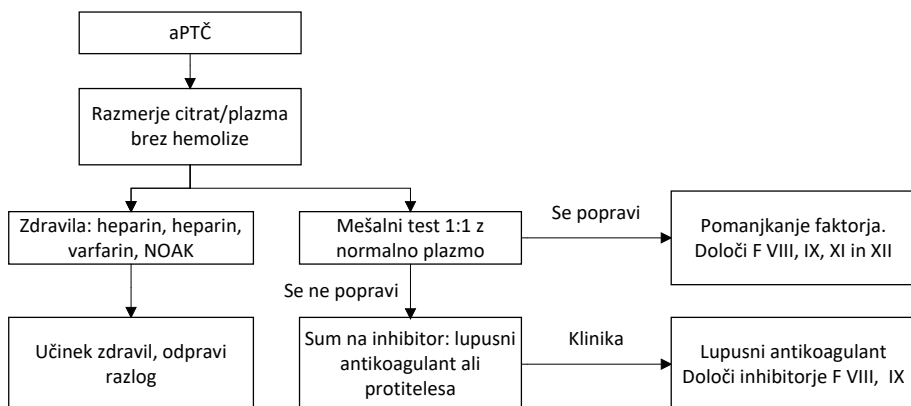
DIAGNOSTIČNI ALGORITMI

Pri bolnikih s krvavitvami najprej naredimo krvno sliko, protrombinski čas (PČ), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), raven fibrinogena in D-dimer. Če so ti testi nenormalni, sledijo mešalni testi in določanje specifičnih koagulacijskih faktorjev. Če so začetni testi normalni, krvavitve pa se nadaljujejo, so indicirane preiskave funkcije trombocitov in določanje von Willebrandovega faktorja. Slike 1 do 4 prikazujejo diagnostični algoritem pri podaljšanih presejalni testih za zapiralne čase, aPTČ, PČ in TČ.

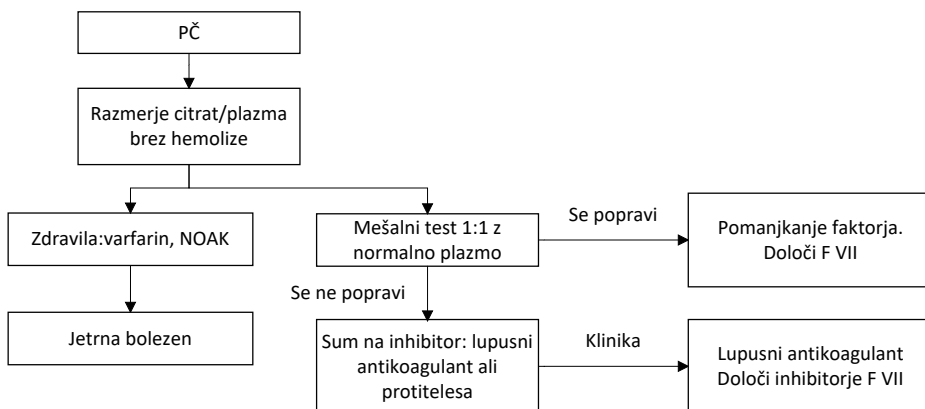


Slika 1. Diagnostični algoritem za zapiralne čase.

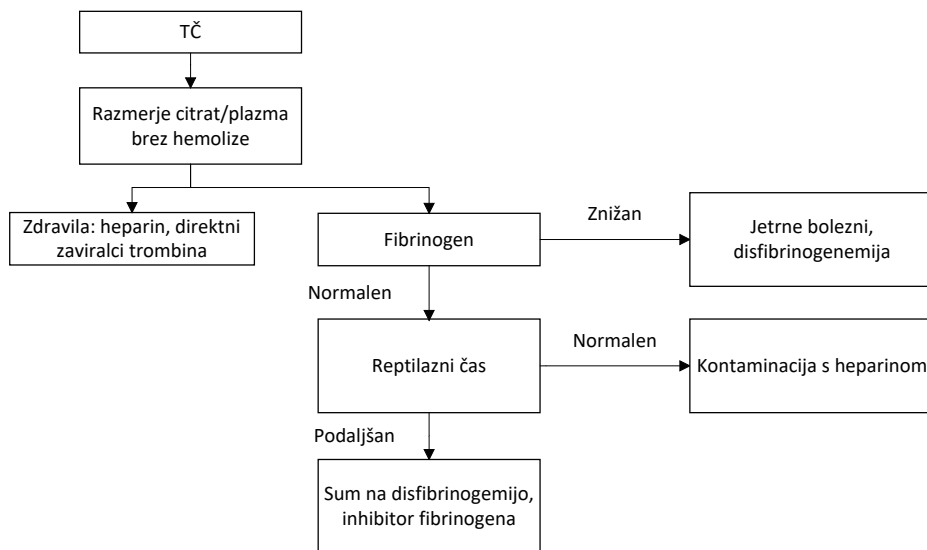
Legenda: NSAR – nesteroidna protivnetna zdravila; vWB – von Willebrandova bolezen.



Slika 2. Diagnostični algoritem za aktivirani parcialni tromboplastinski čas.
Legenda: NOAK – neposredni oralni antikoagulant).



Slika 3. Diagnostični algoritem za protrombinski čas.
Legenda: NOAK – neposredni oralni antikoagulant).



Slika 4. Diagnostični algoritem za trombinski čas.

POSEBNE KLINIČNE SLIKE

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je stanje, za katero je značilna aktivacija koagulacije in fibrinolize, kar vodi v porabo koagulacijskih faktorjev in trombocitov. Laboratorijske ugotovitve vključujejo podaljšana PČ in aPTČ, nizko raven fibrinogena, povišan D-dimer in trombocitopenijo.

Jetрна bolezen vpliva na sintezo večine koagulacijskih faktorjev in se pogosto kaže s podaljšanim PČ. Faktorja V in VII sta še posebno občutljiva na okvaro jeter. Nasprotno ledvična odpoved lahko poslabša delovanje trombocitov, ne da bi vplivala na rezultate testov hemostaze.

Antifosfolipidni sindrom je avtoimunska motnja, povezana s trombozami in ponavljajočimi se spontanimi splavi. Diagnozo postavimo z določitvijo lupusnega antikoagulant, protiteles proti kardiolipinu in protiteles proti $\beta 2$ -glikoproteinu I. Kljub podaljšanemu aPTČ so bolniki paradokсно nagnjeni k trombozam.

ZAKLJUČEK

Testi hemostaze so temelj hematološke diagnostike. Strukturiran, postopen pristop, ki se začne z natančno anamnezo, kliničnim pregledom in presejalnimi testi hemostaze, omogoča smotno in ustrezno uporabo specialnih testov hemostaze. Ključ do uspešne diagnoze je premišljena interpretacija laboratorijskih podatkov v kontekstu posameznega bolnika.

LITERATURA

1. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. *J Thromb Haemost* 2012;10:2223–9.
2. Hayward CPM. How I investigate for bleeding disorders. *Int J Lab Hematol*. 2018 May;40 Suppl 1:6–14.
3. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, Greenberg C, Hoots WK, Kessler CM, et al. PFA-100 System: A New Method for Assessment of Platelet Dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 2024;50:664–71.
4. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc* 2007;82:864–73.
5. Do L, Favaloro E, Pasalic L. An Analysis of the Sensitivity of the Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Assay, as Used in a Large Laboratory Network, to Coagulation Factor Deficiencies. *Am J Clin Pathol* 2022;158:132–41.
6. Wauthier L, Favresse J, Hardy M, Douxfils J, Le Gal G, Roy PM, et al. D-dimer testing: A narrative review. *Adv Clin Chem* 2023;114:151–223.
7. Favaloro EJ. Coagulation mixing studies: Utility, algorithmic strategies and limitations for lupus anticoagulant testing or follow up of abnormal coagulation tests. *Am J Hematol* 2020;95:117–28.
8. Seidizadeh O, Eikenboom JCJ, Denis CV, Flood VH, James P, Lenting PJ, et al. von Willebrand disease. *Nat Rev Dis Primers* 2024;10:51
9. van der Vorm LN, Li L, Huskens D, Chayouâ W, Kelchtermans H, de Groot PG, et al. Analytical characterization and reference interval of an enzyme-linked immunosorbent assay for active von Willebrand factor. *PLoS One* 2019;14:e0211961.
10. Le Blanc J, Mullier F, Vayne C, Lordkipanidzé M. Advances in Platelet Function Testing-Light Transmission Aggregometry and Beyond. *J Clin Med* 2020;9:2636.
11. Diz-Küçükaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:268–75.
12. Liu YH, Sia J, Munas A, Tacon C, Salaveria K, Lutshaba HL, et al. Utility of rotational thromboelastometry in the management of massive haemorrhage at a regional Australian hospital. *Transfus Med* 2024;34:54–60.



PULMOLOGIJA

V

RESPIRATORNI ZAPLETI DEBELOSTI

OBESITY-RELATED RESPIRATORY COMPLICATIONS

IRENA ŠARC

IZVLEČEK

Debelost je eden največjih zdravstvenih izzivov sodobnega časa. Pomembno vpliva tudi na dihalni sistem in je povezana z razvojem številnih respiratornih bolezni. Poleg mehaničnih učinkov, kot so zmanjšani pljučni volumni, povečano dihalno delo in omejevanje dihalnih poti, debelost deluje tudi kot vir sistemskega vnetja, ki poslabša potek astme, prispeva k razvoju pljučne hipertenzije ter poveča tveganje za okužbe dihal, vključno z gripo in covidom-19. Pomembna sindroma, ki sta neposredno povezana z debelostjo, sta obstruktivna spalna apneja (OSA) in sindrom hipoventilacije pri debelosti (OHS), ki bistveno povečujeta obolevnost in smrtnost. Zdravljenje vključuje ventilacijsko podporo (CPAP, NIV), spremembe življenjskega sloga, farmakološko terapijo in pri izbranih bolnikih bariatrično kirurgijo. Obetavna nova zdravila, ki ciljajo na hujšanje in vnetne poti, napovedujejo nove možnosti za učinkovitejše preprečevanje in zdravljenje respiratornih zapletov, povezanih z debelostjo.

Ključne besede: debelost, astma, obstruktivna spalna apneja, sindrom hipoventilacije zaradi debelosti.

ABSTRACT

Obesity represents one of the major health challenges of modern times, significantly affecting the respiratory system and contributing to the development of multiple respiratory diseases. In addition to mechanical effects—such as reduced lung volumes, increased work of breathing, and airway narrowing—obesity acts as a source of systemic inflammation, worsening asthma, promoting pulmonary hypertension, and increasing the risk of respiratory infections, including influenza and COVID-19. Two key syndromes directly linked to obesity are obstructive sleep apnea (OSA) and obesity hypoventilation syndrome (OHS), both of which substantially raise morbidity and mortality. Treatment options include ventilatory support (CPAP, NIV), lifestyle interventions, pharmacological therapy, and, in selected patients, bariatric surgery. Promising new medications targeting weight loss and inflammatory pathways open new perspectives for more effective prevention and management of obesity-related respiratory complications.

Keywords: obesity, asthma, obstructive sleep apnea, obesity-related hypoventilation syndrome.

UVOD

O debelosti govorimo, ko je v telesu prisotna presežna maščoba. Za klinično opredelitev je nujna potrditev presežnega maščobnega tkiva, sicer diagnoze debelosti ni mogoče zanesljivo postaviti (1). Ker lahko indeks telesne mase (ITM) prisotnost maščobe preceni ali podceni, sam po sebi ni zadosten kot potrditveno merilo. ITM ostaja presejalno orodje: pri odraslih prag za debelost znaša $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, razredi pa so razdeljeni na I ($30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$), II ($35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$) in III ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Poleg ITM se za potrditev debelosti uporabljajo tudi druge antropometrične meritve. Obseg pasu $\geq 102 \text{ cm}$ pri moških in $\geq 88 \text{ cm}$ pri ženskah pomeni abdominalno debelost. Kot dodatna kazalnika se uporabljata razmerje pas : višina, pri katerem vrednost $> 0,5$ označuje presežno tveganje, ter razmerje pas : boki, pri katerem prag znaša $> 0,90$ za moške in $> 0,85$ za ženske. Pri ITM $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ lahko presežno maščobo utemeljeno domnevamo tudi brez dodatnih meritev (1). Kadar je na voljo meritev telesne sestave, lahko presežno maščobo neposredno potrdimo; prag je pri moških tipično $> 25 \%$ telesne maščobe, pri ženskah pa med 30 in 38 %. Nova definicija *klinične debelosti* zahteva, da diagnoza temelji ne le na antropometričnih vrednostih, temveč tudi na prisotnosti organske ali funkcionalne okvare zaradi debelosti; ob odsotnosti slednjih govorimo o predklinični debelosti (1).

Povezava med povišanim ITM ter srčno-žilnimi zapleti in motnjami presnove glukoze je dobro uveljavljena v klinični praksi, vendar je debelost povezana tudi s sistemskim vnetjem, malignimi obolenji ter ortopedskimi, psihološkimi in respiratornimi zapleti. Na dihalni sistem vpliva neposredno – prek spremenjene mehanike in fiziologije dihanja ter hipoventilacije – ali posredno kot dejavnik tveganja za nastanek in težji potek bolezni, denimo obstruktivne spalne apneje (OSA), astme, respiratornih okužb in pljučnih žilnih obolenj (tabela 1) (2). Pomemben je tudi vzorec porazdelitve maščobe: pri posameznikih z abdominalnim tipom debelosti je tveganje za respiratorne zaplete večje kot pri tistih s perifernim tipom. V ozadju so tako mehanski učinki masnega bremena kot sistemsko vnetje, ki ga debelost sproža.

Tabela 1. Povezave med dihalnim sistemom in debelostjo.

Povezava	Respiratorne posledice
Debelost kot vzrok	– Zmanjšani pljučni volumni – Zmanjšana vzdržljivost dihalnih mišic – Hipoventilacijski sindrom pri debelosti – Povečan upor dihalnih poti – Povečana preodzivnost dihalnih poti
Debelost kot dejavnik tveganja	– Pljučna embolija – Pljučna hipertenzija – Okužbe dihal – Obstruktivna spalna apneja – Astma

EPIDEMIOLOGIJA

Globalna razširjenost debelosti se je povečala s 3,2 % leta 1975 na 10,8 % leta 2014 pri moških in s 6,4 % na 14,9 % pri ženskah (1). Vsi razredi debelosti postajajo vse pogostejši; 56 % Slovencev ima prekomerno telesno težo (ITM $> 25 \text{ kg/m}^2$), povprečni ITM znaša $26,7 \text{ kg/m}^2$, kar 22 % Slovencev je debelih. Ocenjujemo, da je 12 % smrti povezanih posredno ali neposredno z debelostjo. Debelost predstavlja tretji najpogostejši dejavnik tveganja za smrt pri Slovencih (3).

PLJUČNA FIZIOLOGIJA PRI DEBELEM

Vpliv debelosti na pljučne volumne izhaja predvsem iz zmanjšane podajnosti prsne stene in pljuč. Značilno je linearno zmanjšanje celotne pljučne kapacitete (TLC) z naraščanjem ITM ter eksponentno znižanje funkcionalne rezidualne kapacitete (FRC) in ekspiratornega rezervnega volumna (ERV). Bolezensko debeli posamezniki diha blizu rezidualnega volumna, učinek pa je še izrazitejši v ležečem položaju (2,4). Maščobno tkivo v prsni steni in trebuhu omejuje gibljivost prsnega koša in trebušne prepone. Pljučna podajnost je zmanjšana predvsem zaradi povečanega pretoka krvi in zapiranja perifernih dihalnih poti, kar vodi v mikroatelektaze; zlasti v bazalnih predelih pljuč, ki so dobro prekrvljena, pride do neuje-manja ventilacije s perfuzijo. Če je TLC zmanjšana že pri nižjem ITM, je treba pomisliti na dodatno respiratorno patologijo. Učinki na pljučne volumne so izrazitejši pri abdominalnem tipu debelosti.

Vitalna kapaciteta (VC), FVC in ekspiratorni volumen med prvo sekundo (FEV₁) so običajno blago znižani, razmerje med FEV₁ in FVC pa ostaja normalno. Difuzijska kapaciteta je pogosto normalna ali celo povišana zaradi povečanega pretoka krvi skozi pljuča. Zaradi zmanjšane podajnosti respiratornega sistema in večje kolapsibilnosti dihalnih poti se poveča dihalno delo (2,4,5). Respiratorne mišice imajo sicer ohranjeno moč, a se njihova vzdržljivost z večanjem ITM zmanjšuje, predvsem zaradi večje obremenitve pri nižjih pljučnih volumnih. Tako podajnost sistema kot mišična zmogljivost sta dodatno zmanjšani v ležečem položaju (5).

Zaradi neuje-manja ventilacije s perfuzijo so debeli posamezniki bolj nagnjeni k razvoju hipoksemije, k čemur dodatno prispeva znižana FRC, ki sicer deluje kot rezervoar kisika. V mirovanju porabijo več kisika kot nedeбели, zato imajo zmanjšano ventilacijsko rezervo in hitreje razvijejo respiratorno odpoved že ob blažjih stresih. Pri debelih je spremenjen tudi ventilatorni odziv na CO₂, kar je delno posledica spremenjene mehanike dihanja, verjetno pa prispevajo tudi mišična oslabelelost, oslabljen dihalni pogon, neučinkovita kompenzacija ventilatornega bremena in povečano dihalno delo (2,4,5). Posamezniki z oslabljenim odzivom na hiperkapnijo in hipoksijo imajo bistveno večje tveganje za razvoj sindroma hipoventilacije pri debelosti (OHS).

Težko dihanje ob naporu je pogosto tudi pri debelih posameznikih z navidezno normalno respiratorno fiziologijo. Pri nekaterih gre za zmanjšano maksimalno prostovoljno ventilacijo, pri drugih pa mehanizem ostaja nepojasnen. Ena izmed hipotez je znižan prag v t. i. »respiratornih vratih« v centralnem živčevju, kar vodi v pretirano zaznavanje sicer običajnih dihalnih dražljajev kot občutek dispneje (2). Obravnava težkega dihanja pri debelih posameznikih brez jasne respiratorne patologije ostaja klinični izziv.

VPLIV DEBELOSTI NA DIHALNE POTI

Zožitev dihalnih poti in posledično povečanje upora sta pri debelih posameznikih pogosta kljub ohranjenemu razmerju med FEV₁ in FVC. Telesna pletizmografija v študijah kaže, da se upor v dihalnih poteh z naraščajočim ITM povečuje, oscilometrija pa je pri debelih v primerjavi s kontrolami pokazala skoraj dvojni upor v dihalnih poteh (2). Pri morbidni debelosti je v ležečem položaju dokazana omejitev ekspiratornega pretoka. Zožitev dihalnih poti pri debelosti izhaja iz dveh glavnih mehanizmov: mehanskih vplivov zaradi znižanih pljučnih volumnov ter bronhialne preodzivnosti, povezane s provnetnim stanjem (2). Mehanizem preodzivnosti dihalnih poti pri debelosti še ni v celoti pojasnjen.

Ker debeli posamezniki običajno dihaajo pri nižji FRC, so gladke mišice v dihalni poti manj napete in se zato lahko pretirano skrčijo (2); oslavljen je tudi normalen bronhodilatatorni učinek dihalnih ciklov. Hkrati debelost povzroča sistemsko provnetno stanje z zvišanimi ravni citokinov, TNF-alfa in leptina, kar povečuje kontraktilnost gladkih mišic. Nasprotno je adiponektin znižan, kar dodatno prispeva k zožitvi dihalnih poti prek potenciranja učinkov TNF-alfa. Po bariatrični kirurgiji se ob hujšanju preodzivnost dihalnih poti zmanjša, spremlja pa jo porast serumskega adiponektina in znižanje serumskega leptina (2).

ASTMA IN DEBELOST

Debelost ima občuten vpliv na astmo. Debelost je pogosta pridruženo stanje pri astmi, obratno pa imajo tudi debeli večjo prevalenco astme kot splošna populacija. Razširjenost astme se povečuje z ITM, prav tako tudi njena resnost. Razširjenost astme je 11 % pri debelih posameznikih v primerjavi s 7 % pri tistih z ITM < 25 kg/m². Debeli posamezniki imajo večjo verjetnost hospitalizacije zaradi poslabšanja astme, večjo intenzivnost simptomov in manjšo verjetnost odziva na inhalacijsko kortikosteroidno terapijo (2).

Mehanizmi, s katerimi debelost vpliva na astmo, so večplastni: spremembe dihalne mehanike in dihanje v bližini zapiralnega volumna povzročata omejitev pretoka, medtem ko maščobno tkivo deluje kot vir sistemskega vnetja z izločanjem adipokinov (npr. leptina, TNF-alfa, IL-6), ki vplivajo na dihalne poti. Receptorji za TNF-alfa so izraženi na gladkomišičnih celicah dihalnih poti; učinek TNF-alfa je kontrakcija teh mišic. Pri debelosti so prisotni tudi povečan oksidativni stres, hormonske spremembe (npr. znižane koncentracije progesterona) ter večja pogostnost pridruženih bolezni, kot so GERB, OSA in sladkorna bolezen. Bolniki pogosteje poročajo o dispneji in piskanju, čeprav to ni vedno povezano z bronhialno preodzivnostjo. Inhalacijski kortikosteroidi delujejo protivnetno predvsem prek fosfataze MAP-kinaze 1 (MKP-1). Provnetno stanje pri debelosti zmanjšuje regulacijo MKP-1 in s tem oslabi učinek kortikosteroidov (2).

Fenotipsko ločimo dva tipa astme, vezana na debelost: atopijsko astmo z zgodnjim začetkom, ki se zaplete z debelostjo, in neatopijsko astmo s poznim začetkom, ki je pogostejša pri debelih ženskah. Pri teh bolnikih so značilna pogostejša poslabšanja, večja poraba zdravil, več obiskov urgentnih centrov in pogostejše hospitalizacije. Raziskave kažejo, da imajo debeli astmatiki pogosto t. i. ne-T2 vnetni fenotip, ki je manj odziven na kortikosteroide in zahteva drugačne terapevtske pristope (2,6).

Znižanje telesne mase dokazano izboljša potek bolezni: po dieti, telesni vadbi ali bariatrični kirurgiji se zmanjšajo simptomi, pljučna funkcija se izboljša, sistemsko ter bronhialno vnetje pa se zmanjšata ne glede na prevladujoči vnetni fenotip astme. Izguba že samo 5 % telesne teže izboljša nadzor astme in kakovost življenja (7). Posebej izrazit je učinek po bariatrični kirurgiji, po kateri prihaja do trajnejše remisije simptomov in zmanjšane potrebe po zdravlilih. Nova zdravila za hujšanje, kot je tirzepatid, obetajo skoraj primerljivo učinkovitost z bariatričnimi posegi in so v predkliničnih modelih pokazala učinek na zmanjšanje T2-vnetja (8).

Posebno pozornost zahteva presečišče astme in OSA. Pri bolnikih z astmo je prevalenca OSA do 50-%, pri težki ali slabo nadzorovani astmi pa celo štirikrat višja kot v splošni populaciji (9). Astma in OSA imata skupne dejavnike tveganja, kot so debelost, GERB in rinitis (7). Pri kombinaciji astme in OSA se pojavljajo posebnosti, kot so nizek prag vznepenosti (ang. arousal), nočna bronhialna preodzivnost in motnje avtonomnega živčnega sistema, kar vodi v fragmentacijo spanja, spremenjen nadzor dihanja, večji upor v dihalnih poteh ter več vnetja. Bolniki

imajo nižji FEV₁ in izrazitejšo nočno hipoksemijo kot tisti z zgolj astmo ali OSA (8). Neodkrita OSA vodi v slabši nadzor astme, pogostejša poslabšanja in slabšo kakovost življenja. Zato je pri debelih astmatikih nujno aktivno iskati OSA in jo ustrezno zdraviti. Terapija s kontinuiranim pozitivnim pritiskom – CPAP, dokazano zmanjša poslabšanja, izboljša nadzor in upočasni upad FEV₁, hkrati pa ublaži GERB. Celovito obvladovanje sindroma astme pri debelih tako zahteva multidisciplinarni pristop, ki vključuje hujšanje, farmakološko zdravljenje, obravnavo pridruženih bolezni – GERB in rinitisa – in po potrebi ventilacijsko podporo (10).

OKUŽBE DIHAL IN SINDROM AKUTNE DIHALNE STISKE

Debelost je pomemben dejavnik tveganja za težji potek virusnih okužb dihal. Na živalskih modelih gripe je pri debelih dokazano oslabljen protivirusni imunski odziv, kar je skladno z opažanji med epidemijo H1N1 (2009–2010), ko je debelost napovedovala hujšo bolezen, pogostejše sprejeme v intenzivno enoto in višjo smrtnost. To povezavo je dokončno potrdila pandemija covid-19: številne raziskave in klinična praksa so potrdile, da je debelost povečala verjetnost pljučnice, hospitalizacije in smrtnosti (2).

K temu prispeva več mehanizmov. Eden bolje opisanih je povišana ekspresija receptorja ACE2, ki omogoča vstop SARS-CoV-2 v celice. Ker je ACE2 prisoten tudi na adipocitih, lahko maščobno tkivo deluje kot rezervoar virusa in podaljša njegovo izločanje, podobno kot je opisano pri gripi. Pri debelih bolnikih je izločanje virusov dodatno dolgotrajnejše zaradi oslabiljenega prirojenega in pridobljenega imunskega odziva—zlasti zaradi manj učinkovite aktivacije makrofagov ter okrnjenih odgovorov limfocitov B in T (11). Maščobno tkivo izloča interleukin-6 (IL-6), ki je samostojen napovednik hudega poteka covid-19; kronično povišan leptin pa spodbuja nastanek provnetnih citokinov, vključno s TNF-alfa in IL-6, ter s tem prispeva k citokinskemu viharju (2, 11). Dodatno breme med virusno okužbo predstavljajo pogoste pridružene bolezni (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, srčno-žilne in ledvične bolezni), ki poslabšajo prognozo.

Povezava med debelostjo ter bakterijsko pljučnico in drugimi bakterijskimi respiratornimi okužbami je manj enoznačna. V populacijskih analizah se kaže večja dovzetnost debelih za bakterijske okužbe in več hospitalizacij, hkrati pa nekateri izidi – vključno s preživetjem – pri bolnikih z višjim ITM niso slabši in so lahko celo ugodnejši (t. i. »paradoks debelosti«). Podoben vzorec je opisan pri sindromu akutne respiratorne stiske (ARDS): čeprav debelost tveganje za nastanek poveča, so izidi bolnikov, zdravljenih na intenzivnih enotah, pogosto primerljivi ali v določenih okoliščinah boljši kot pri normalno težkih (2).

OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEJA

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je pogosta kronična bolezen dihalnega sistema, za katero so značilne ponavljajoče se prekinitve dihanja zaradi zoženja ali zapore zgornjih dihalnih poti med spanjem (12). Do zapore najpogosteje pride na nivoju mehkega neba, jezika in poklopca, kjer fiziološko znižan mišični tonus med spanjem dodatno zmanjša prehodnost dihalnih poti. OSA je po razširjenosti takoj za astmo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo; klinično pomembna je pri približno 14 % odraslih moških in 5 % žensk, pri čemer prevalenca narašča s starostjo in telesno težo, pri ženskah pa predvsem po menopavzi (13,14). Debelost je najpomembnejši dejavnik tveganja, čeprav ne edini – ocenjuje se, da je 60–70 % bolnikov z OSA debelih. Tveganje se s povečevanjem ITM izrazito veča: že 10-% povečanje telesne mase prinese približno šestkrat večjo verjetnost za razvoj OSA (2).

Mehanizmi, s katerimi debelost prispeva k razvoju in napredovanju OSA, so večplastni. Nalaganje maščobnega tkiva v vratu ter mišičju žrela in jezika mehansko zožuje lumen žrela in poveča verjetnost njegovega kolapsa med spanjem (9). Dodatno pa dihanje pri nižjih pljučnih volumnih, značilno za debele posameznike, zmanjša premer dihalnih poti in poveča nagnjenost h kolapsu dihalnih poti (2). Posledica tega je večje število apnej in hipopnej, ki so povezane s pogostimi padci saturacije kisika ter zvišanimi vrednostmi pCO_2 . Bolniki z debelostjo in OSA tako ponoči razvijejo izrazitejšo hipoksemijo, kar pospešuje napredovanje respiratornih in presnovnih zapletov (15). Osnovno zdravljenje OSA je s CPAP, ki stabilizira zgornjo dihalno pot med spanjem in odpravi prekinitve dihanja.

Med OSA in debelostjo nastaja tudi začaran krog. Moteno spanje, značilno za OSA, sproži hormonske spremembe, med drugim znižanje ravni leptina – fiziološkega zaviralca apetita –, kar poveča apetit in spodbuja nadaljnje pridobivanje telesne mase (2). Dodatno povečanje telesne teže pa OSA še poslabša. Nasprotno pa izguba telesne mase dokazano izboljša simptome, zmanjša število apnej in ugodno vpliva na resnost bolezni. Na podlagi ugodnih rezultatov kliničnih raziskav je ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) nedavno odobrila tirzepatid, agonist receptorjev GIP (glukozno odvisni inzulinotropni polipeptid) in GLP-1 (glukagonu podobni peptid-1), ki zmanjšuje telesno maso in resnost OSA, kot možnost zdravljenja OSA (8).

SINDROM HIPOVENTILACIJE PRI DEBELOSTI

Sindrom hipoventilacije pri debelosti (OHS), v preteklosti znan tudi kot Pickwickov sindrom, je kompleksna bolezen, za katero so značilni debelost (zaenkrat definirana kot $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), hiperkapnija v budnem, klinično stabilnem stanju ($PaCO_2 \geq 6,0 \text{ kPa}$) in motnje dihanja v spanju, ob izključitvi drugih vzrokov alveolarne hipoventilacije (2,16). OHS se od izolirane hipoventilacije v spanju razlikuje po trajni prisotnosti hiperkapnije v budnosti, ki odraža napredovalo fazo bolezni. Pri približno 90 % bolnikov se pojavlja tudi OSA, kar bistveno prispeva k razvoju in poslabšanju sindroma (2). Ocenjuje se, da je OHS v splošni populaciji prisoten pri 0,3–0,4 % odraslih, med tistimi z izrazito debelostjo pa celo pri polovici. Pri ženskah je diagnoza pogosto postavljena pozneje, bolezen pa poteka težje. Podatki kažejo, da so bolniki z OHS pogosto napačno diagnosticirani kot bolniki s KOPB, kar zavleče začetek ustreznega zdravljenja in poveča umrljivost (17).

Patofiziologija OHS je multifaktorska. Poleg mehanskih dejavnikov je pomembna tudi leptinska rezistenca – kljub povišanim koncentracijam leptina pri debelosti je odziv na ta hormon oslavljen, kar zmanjša stimulacijo in odzivnost dihalnega centra (16).

Bolniki imajo simptome, značilne za OSA (smrčanje, nočno dušenje, dnevna zaspanost, jutranji glavoboli), pogosto pa tudi dispnejo ob naporu in znake pljučne hipertenzije (18). Do 60 % jih poroča o izraziti dispneji pri vsakodnevni dejavnosti. Pogosti so znaki pljučnega srca, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, presnovni sindrom in srčno popuščanje z ohranjeno iztisno frakcijo. Te pridružene bolezni pomembno vplivajo na prognozo – približno polovica smrti je srčno-žilnega izvora (19,20).

Najpogostejša bolezenska manifestacija pri bolnikih z OHS v klinični praksi je akutna hiperkapnična respiratorna odpoved, ki zahteva hospitalno zdravljenje in uporabo mehanske ventilacije. Standardna terapija je neinvazivna ventilacija (NIV), ki z ustreznimi tlaki (višji EPAP za preprečitev kolapsa zgornjih dihal in višji IPAP za razbremenitev dihalnih mišic) omogoči hitro izboljšanje arterijskih plinov (19,20). Uspešnost NIV je visoka, vendar je pomembno

zgodnje prepoznavanje in hkratno zdravljenje sprožilnih dejavnikov, kot so okužbe ali srčno popuščanje.

Pri stabilnem sindromu hipoventilacije pri debelosti je izbira terapije odvisna od fenotipa bolezni. Pri bolnikih s hudo obstruktivno apnejo v spanju (OSA) je prva izbira zdravljenje s CPAP, medtem ko je pri izolirani hipoventilaciji indicirana NIV na domu. Če CPAP po treh mesecih zdravljenja ne privede do normalizacije plinov ali kliničnega izboljšanja, je treba bolnika prevesti na NIV (14). Obe obliki terapije dokazano zmanjšujeta pogostost hospitalizacij in izboljšujeta preživetje, pri čemer ima NIV dodatne ugodne učinke na pljučno hipertenzijo in telesno zmogljivost (19,21). Terapija s kisikom kot samostojen ukrep ni ustrezna, saj lahko poslabša hipoventilacijo in poveča tveganje za akutno respiratorno odpoved.

Brez znatne in trajne izgube telesne mase sindroma hipoventilacije pri debelosti ni mogoče odpraviti. Terapija z CPAP ali NIV sicer izboljša izmenjavo plinov in ugodno vpliva na simptome ter tveganje za pljučno hipertenzijo, vendar ne odpravlja osnovnih patofizioloških mehanizmov in srčno-žilnih tveganj. Spremembe življenjskega sloga, ki vključujejo dieto in povečano telesno dejavnost, lahko kratkoročno prinesejo izboljšanje, a se ta učinek pri večini bolnikov dolgoročno ne ohrani (22). Edini ukrep z dokazano trajnim učinkom ostaja bariatrična kirurgija, ki omogoča izgubo 25–30 % telesne mase in pogosto vodi v remisijo OHS (14). Poleg izboljšanja dihalne funkcije pomembno zmanjša tudi kardiometabolno tveganje in smrtnost zaradi vseh vzrokov. Ob ustrezno vzpostavljeni ventilacijski terapiji so kirurški posegi varni in predstavljajo ključni del celostne obravnave teh bolnikov (14). Obetavna je tudi nova farmakološka terapija, zlasti agonisti receptorja GLP-1 in dvojni agonisti GLP-1/GIP, ki lahko privedejo do znatne izgube telesne mase, v nekaterih študijah že skoraj primerljive z učinki bariatrične kirurgije, kar odpira dodatne možnosti za zdravljenje OHS v prihodnosti.

PLJUČNE VASKULARNE BOLEZNI

Debelost je povezana s povečanim tveganjem za pljučne vaskularne motnje, zlasti za pljučno hipertenzijo in pljučno embolijo, ter predstavlja neodvisen dejavnik tveganja za vse razrede pljučne hipertenzije. Študije kažejo, da imajo bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) in povišanim ITM slabši odziv na zdravljenje ter nižjo kakovost življenja. Kako debelost prispeva k pojavnosti PAH, še ni dokončno pojasnjeno; k etiologiji verjetno pomembno prispevajo pridružena stanja, kot so OSA, OHS in kardiomiopatija, povezana z debelostjo (2). Poskusi na živalskih modelih nakazujejo, da debelost znižuje ravni adiponektina, kar pospešuje razvoj PAH, medtem ko aplikacija adiponektina deluje zaščitno pred nastankom PAH (2). Učinki adiponektina so verjetno deloma posredovani prek njegovih protivnetnih in antiproliferativnih lastnosti. Klinične študije tudi kažejo, da uporaba NIV v domačem okolju zmanjšuje resnost pljučne hipertenzije pri bolnikih z OHS (19).

Epidemiološki podatki dosledno kažejo tudi močno povezavo med debelostjo ter pojavnostjo venske tromboembolije (GVT) in pljučne embolije. Metaanalize ugotavljajo, da debelost v splošni populaciji tveganje za GVT približno podvoji do potroji; tveganje se starostjo in višanjem ITM še povečuje (2,23). Nasprotno pa imajo podhranjeni bolniki v primerjavi z osebami z normalno telesno maso statistično značilno manjše tveganje za GVT in PE (24). Podobno kot v nekaterih drugih kliničnih kontekstih se zdi, da debelost kljub večjemu tveganju za nastanek GVT in PE ne poslabšuje prognoze (2).

ZAKLJUČEK

Debelost je kompleksen zdravstveni problem, ki pomembno vpliva na dihalni sistem in potek številnih respiratornih bolezni. Njeni učinki segajo od sprememb v pljučnih volumnih in mehaniki dihanja do povečane dovzetnosti za okužbe ter razvoja resnih sindromov, kot sta obstruktivna spalna apneja in sindrom hipoventilacije pri debelosti. Ob tem debelost deluje ne le kot mehanski dejavnik, temveč tudi kot pomemben vir sistemskega vnetja, ki poslabša astmo, prispeva k razvoju pljučne hipertenzije ter poveča tveganje za težji potek virusnih okužb, kot sta gripa in covid-19. Čeprav so CPAP in NIV učinkovite terapevtske možnosti za obvladovanje OSA in OHS, dolgoročno brez znatne izgube telesne mase osnovna patofiziologija ostaja nespremenjena. Ključnega pomena je celostna obravnava, ki vključuje spremembe življenjskega sloga, farmakološko zdravljenje in pri izbranih bolnikih bariatrično kirurgijo. Z obetavnimi novimi zdravili, ki ciljajo na zmanjšanje telesne mase in posledično zavirajo vnetne poti, se odpirajo dodatne možnosti, da bomo v prihodnje uspešneje obvladovali posledice epidemije debelosti in izboljšali prognozo respiratornih zapletov, povezanih z debelostjo.

LITERATURA

1. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:221–62.
2. Shah NM, Kaltsakas G. Respiratory complications of obesity: from early changes to respiratory failure. *Breathe (Sheff)* 2023;19:220263.

3. Obesity - Our World in Data [Internet]. Dosegljivo 5.10.2025 na URL: <https://ourworldindata.org/obesity>.
4. Pépin JL, Timsit JF, Tamisier R, Borel JC, Lévy P, Jaber S. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. *Lancet Respir Med* 2016;4:407–18.
5. Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827–33.
6. Dixon AE, Que LG. Obesity and asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2022;43:662–74.
7. McDonald VM. Let's talk about obesity in respiratory disease. *Respirology* 2024;29:363–5.
8. Fabozzi A, Bouloukaki I, Bonini M, Schiza SE, Palange P. Asthma-OSA overlap syndrome: A distinct endophenotype? *Respir Med* 2025;248:108344.
9. Ziherl K, Kopač P, Šarc I. Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Resp J* 2024;64:Suppl 68:PA2680.
10. Pardo-Manrique V, Ibarra-Enríquez CD, Serrano CD, Sanabria F, Fernandez-Trujillo L. Asthma and obstructive sleep apnea: Unveiling correlations and treatable traits for comprehensive care. *Chron Respir Dis* 2024;21:14799731241251827.
11. Aghili SMM, Ebrahimipur M, Arjmand B, Shadman Z, Pejman Sani M, Qorbani M, et al. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2021;45:998–1016.
12. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237–45.
13. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006–14.
14. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: THE HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310–8.
15. Shepard JW. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985;69:1243–64.
16. Shah NM, Shrimanker S, Kaltsakas G. Defining obesity hypoventilation syndrome. *Breathe* 2021;17:1–7.
17. Battaglia E, Poletti V, Compalati E, Azzollini M, Volpato E. Unmasking the complex interplay of obesity hypoventilation syndrome, heart failure, and sleep dysfunction: a physiological and psychological perspective in a digital health world. *Behav Sci (Basel)* 2025;15:285.
18. Šarc I. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome. In: Esquinas A, Steier J, Jafari B, eds. *Sleep medicine in critical care : diagnosis and practical approach*. New York (NY): Nova Science Publishers; 2020. p. 171–87.
19. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e6–e24.
20. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. 2017. Definition, Discrimination, Diagnosis and Treatment of Central Breathing Disturbances during Sleep. *Eur Resp J* 2017;49: 1600959.
21. Ziherl K, Gabrijelčič J, Šarc I. OHS diagnosis does not impact long-term survival in PAP-adherent patients. In: *Sleep and Breathing Conference 2025 abstracts*. Sheffield: European Respiratory Society, 2025. *Eur Resp J Open Res* 2025;11:Suppl 16:153.
22. Mandal S, Suh ES, Harding R, Vaughan-France A, Ramsay M, Connolly B, et al. Nutrition and exercise rehabilitation in obesity hypoventilation syndrome (NERO): a pilot randomised controlled trial. *Thorax* 2018;73:62–9.
23. Hotoleanu C. Association between obesity and venous thromboembolism. *Med Pharm Rep* 2020;93:162–8.
24. Delluc A, Mottier D, Le Gal G, Oger E, Lacut K. Underweight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *J Thromb Haemost* 2009;7:728–9.

PROLONGIRANI KAŠELJ OB RESPIRATORNEM INFEKTU – ASTMA ALI KAJ DRUGEGA

PROLONGED COUGH AFTER RESPIRATORY INFECTION – ASTHMA OR SOMETHING ELSE?

MATJAŽ FLEŽAR

IZVLEČEK

Kašelj ob respiratornem infektu je zelo pogost simptom, ki spremlja vnetje sluznice dihalne poti in je povezan s pojačanim refleksnim lokom kašlja. Lajšamo ga simptomatsko, trenutno poleg dobre hidracije, domačih zdravil, ki vplivajo na hitrejše celjenje sluznice, in analgetikov (npr. paracetamola) ter centralno delujočih antitusikov nimamo drugih zdravil. Domača zdravila (čaj, čebelji izdelki) pomagajo zaradi vzpostavljanja normalne bronhialne sluzi in hitrejšega celjenja sluznice dihal. Pomembno pa je, da smo pozorni na spremljajoče simptome, ki nam ravno ob respiratornem infektu lahko odkrijejo astmo, kadilsko okvaro pljuč (KOPB), bronhiektazije. Pri sumu na astmo je treba še v fazi kašlja opraviti spirometrijo, saj bomo vedno našli obstrukcijo. Dve bolezni, ki sta poleg astme pri nekadilcu najpogostejši razlog za kronični kašelj (GERB in nazofaringealno zatekanje), se zaradi infekta in kašlja tudi sami zase poslabšata in potencirata postinfekcijski kašelj. Ne pozabimo tudi na morebitno perzistenco Bordetelle Pertussis v žrelu, kljub temu da je bolnik cepljen. Postinfekcijski kašelj v več kot 90 odstotkih spontano mine v 6 do 8 tednih po infektu. V tem času se diagnostike lotimo predvsem pri pridruženih simptomih in znakih (katera koli najdba v statusu prsnega koša, pridružena dispneja, povišana temperatura več kot 7 dni, hemoptiza pri kadilcu, sum na oslovski kašelj). Obseg diagnostike družinskega zdravnika je omejen na spirometrijo in rentgenogram prsnih organov; ostalo naj opravi pulmolog. Ta bo pri sumu na astmo ponovil spirometrijo (ne glede na to, ali bo bolnik na pregledu še kašljal ali ne), za katero pa je pričakovati da bo po 8 tednih normalna.

Ključne besede: kašelj, respiratorni infekt, astma.

ABSTRACT

Coughing during a respiratory infection is a very common symptom that accompanies inflammation of the respiratory tract mucosa and is associated with an increased cough reflex. It is relieved symptomatically, currently there are no other medications besides good hydration, home remedies that affect faster healing of the mucosa and analgesics (e.g. paracetamol) and centrally acting antitussives. Home remedies (tea, bee products) help by establishing normal bronchial mucus and faster healing of the respiratory mucosa. However, it is important to pay attention to accompanying

symptoms, which, especially during a respiratory infection, can reveal asthma, smoking-related lung damage (COPD), bronchiectasis. If asthma is suspected, spirometry should be performed during the cough phase, as obstruction will always be found. Two diseases that, besides asthma, are the most common cause of chronic cough in non-smokers (GERD and nasopharyngeal edema) are themselves aggravated by infection and cough and potentiate post-infectious cough. Let's not forget the possible persistence of Bordetella Pertussis in the throat, even in vaccinated people. Post-infectious cough resolves spontaneously in more than 90% of cases within 6 to 8 weeks after infection. During this time, diagnostics are mainly carried out in the presence of associated symptoms and signs (any finding in the chest status, associated dyspnea, elevated temperature for more than 7 days, hemoptysis in a smoker, suspected whooping cough). The scope of diagnostics of the family doctor is limited to spirometry and chest X-ray; the rest should be done by a pulmonologist. If asthma is suspected, the doctor will repeat the spirometry (regardless of whether the patient is still coughing during the examination or not), which is expected to be normal after 8 weeks.

Keywords: cough, respiratory infection, asthma.

UVOD IN PATOFIZIOLOGIJA POSTINFEKCIJSKEGA KAŠLJA

Kašelj je refleksni mehanizem za čiščenje dihalnih poti. Dobro deluje le ob sklenjenem refleksnem loku receptor (najpogosteje v sluznici dihalnih poti) – centralni preklop (podaljšana hrbtenjača) – efektor (mišice grla in ekspiratorne dihalne mišice vključno z mišicami trebušne stene). Bistvo usklajenega refleksa je v tem, da se po zapori glotisa ustvari eksploziven izdih z zelo visokimi pretoki zraka, ki po Venturijevem principu odluščijo pritrjeno sluz v velikih dihalih. Obstojajo še druge vrste kašlja (pokašljevanje, pohrkavanje), o katerih pa ne bomo govorili.

Neinfektivni kašelj torej lahko izvira iz katere koli komponente refleksnega loka:

1. okvara receptorja (redko: po anesteziji, opioidih),
2. centralni preklop (hoteno ojačanje ali redkeje blaženje kašlja; mesto delovanja sedanjih uporabljenih zdravil za kašelj; pogosta okvara: pri napredovali demenci, Parkinsonovi bolezni, možganskih okvarah),
3. efektor (nezmožnost grla, da se zapre; traheomalacija; okvare dihalnih mišic).

Pojačani refleks kašlja pa je veliko pogostejši. Vedno gre za preodzivnost receptorjev za kašelj, ki so npr. ob virusnem bronhitisu na živčnih končičih v bronhialni sluznici. Denudacija epitela razgali te receptorje in refleksni lok kašlja se ojača. Ta kašelj lahko traja tudi do 10 tednov, je običajno neproduktiven, slabši pa je ob izpostavitvi mrazu, dimu, umazanem zraku. Redko se pojača ponoči. Velikokrat prihaja v salvah – napadih, ki bolnika izčrpajo. V redkih primerih se lahko zaradi kašlja tudi zlomi prosto rebro, veliko pogostejši so spremlja-joči problemi z urinsko inkontinenco.

Mehanizmi kroničnega kašlja (ki traja več kot 8 tednov) pa ne zajemajo samo dihal.

1. Kašelj, povezan s prebavili: GERB, debelost (v povezavi s smrcanjem, apnejo v spanju)
2. Nevrološki vzroki: preodzivnost zgornjih dihal (diskinezija grla), psihogeni kašelj, inhibitorji ACE
3. Dihalni vzroki: astma, KOPB, bronhiektazije (bolezni dihalnih poti), intesticijske pljučne bolezni, apneja v spanju (OSAS), inducibilna laringealna obstrukcija (ILO), iritativno delovno okolje (visoka koncentracija delcev v zraku), kronični rinosinuzitis (nazofaringealno zatekanje) ipd.

Kašelj je po virusnem bronhitisu pri sicer zdravi osebi zelo pogost. Ta kašelj, ki ni povezan s produktivnim izmečkom (več kot 35 ml/dan), je škodljiv, ker preko pozitivne povratne zanke (eksplozivni kašelj uničuje sluznico dihal, ki je s tem denudirana in se ojačenje refleksnega loka perpetuira) samega sebe vzdržuje še dolgo po tem, ko se virus v dihalih ne razmnožuje več. Topel čaj in dobra hidracija izboljšata prekrvavitve »pars membranacea« traheje in sproščata zaščitno sluz, ki pomaga pri celjenju epitela. Na žalost še nimamo učinkovitih zdravil, ki bi delovala na sam receptor (jih je več) v sluznici dihal; vsi sedaj dostopni antitusiki delujejo centralno (npr. pholcodin, codein). Zdravila za redčenje in odstranjevanje bronhialne sluzi (ki je zaščitna) niso na mestu (npr. acetilcistein).

KDAJ PRI KRONIČNEM KAŠLJU POMISLIMO NA ASTMO IN KAKŠEN JE DIAGNOSTIČNI ALGORITEM OBRAVNAVE

Diagnostike astme se lotimo, če:

1. so v prvih osmih tednih po infektu prisotni piskanje v prsnem košu, dispneja, nočna poslabšanja dispneje (ob kašlju), tesnoba (tiščanje) v prsih ob kašlju oziroma kakršen koli simptom, ki kaže na bolezen dihalnih poti poleg kašlja*;
2. po osmih tednih kašljanja.

Diagnostiko začnemo vedno s funkcijskimi preiskavami pljuč. Rentgenogram pljuč je izključitvena preiskava (npr. atipična pljučnica, bronhiektazije, tumor, TB) in normalen izvid ne pomeni, da funkcijskih preiskav bolnik ne potrebuje. Če pri bolniku kadar koli v akutni fazi kašlja (prvih osem tednov) nad pljuči slišimo piskanje v izdihu oziroma dodatne simptome (*) je priporočljivo takoj opraviti spirometrijo. Preiskavo je zaradi kašlja težje izvesti kvalitetno, vendar je morebitna najdba obstrukcije (zmanjšanje razmerja FEV1/FVC pod spodnjo mejo normale) zelo koristen podatek, ki dokaj zanesljivo govori za pridruženo kronično bolezen dihalnih poti. Obstrukcijo bomo našli pri bolniku s še neodkrito astmo ali KOPB, lahko pa bo obstrukcija pomenila le nespecifično bronhialno preodzivnost, vezano na infekt (prehodnega značaja; podobno, kot je prehodnega značaja pridruženi kašelj). Vseh treh diagnoz v akutni fazi kašlja ne bomo mogli razlikovati, bo pa ta podatek zlata vreden pri pulmološki obravnavi suma na bolezen dihalnih poti v kasnejšem obdobju, ko kašelj mine in je bolnik asimptomatski. Če v akutni fazi najdemo obstrukcijo, opravimo še bronhodilatatorni test (če se FEV1 poveča za 200 ml in vsaj 10 % referenčne vrednosti, je test pozitiven), bolnika zdravimo z zdravili za astmo do pregleda pri pulmologu (velikokrat zadošča že bronhodilatator; lahko pa izberemo protivnetni olajševalec, ki ga bolnik uporablja po potrebi – sestavljen iz ICS/formoterola).

V primeru, da v akutni fazi ni obstrukcije, je kronična bolezen dihalnih poti manj verjetna, in bolniku olajšujemo kašelj z antitusiki (centralno delujočimi, npr. kodein 30 mg pred spanjem ob nočnem kašlju (cave: vožnja avtomobila in delo s stroji!)).

Vseeno je po dveh mesecih kašljanja kljub normalni spirometriji smiselna napotitev k pulmologu za opredelitev razloga kašlja; še prej lahko pogledamo in izključimo ostale izven pljučne razloge. Velikokrat sta na mestu slikovna diagnostika (HRCT) in mikrobiološka diagnostika (sum na bronhiektazije, perzitenca bakterije Bordetella v žrelu ipd.).

PREEKSISTENTNE BOLEZNI, KI PO RESPIRATORNEM INFEKTU LAHKO POVZROČAJO KRONIČNI KAŠELJ

Vemo, da so za kronični kašelj pri nekadilcu v več kot 90 odstotkih primerov odgovorne tri bolezni: nazofaringealno zatekanje, astma in refluksna bolezn požiralnika. Kako pa se po respiratornem infektu te lahko vpletajo v podaljšani kašelj?

Virusi, ki napadejo sluznico dihal, so po pravilu vsi epitelotropni. To pomeni, da razmnoževanja virusa poteka v celicah dihalne sluznice, kjer njihova proliferacija po pravilu privede do lize same celice in izlitje virusa v sluz, ki pokriva dihalo. Ko se virus zaradi različnih razlogov neha deliti (običajno okrog 3 do 5 dni, občasno tudi do 7 dni) se počasi začne obnova epitela. Vendar je epitel s svojo denudacijo receptorjev za kašelj in tudi prostih živčnih končičev bolj izpostavljen vsem dražljivcem, ki delujejo nanje – dim, prah, mrzel zrak, vlaga in podobno. Vse to proži kašelj, ki pa zaradi svoje eksplozivne narave »trga« epitel in s tem preprečuje, da bi se sluznica obnavljala. Veliko virusov napade tudi sluznico zgornjih dihal – nosnega organa in žrela. Tam so mehanizmi tvorjenja in odstranjevanja sluzi še bolj izraziti in po infektu se sluz ne izloča samo s smrkanjem, pač pa velikokrat tudi zateka proti žrelu in glasilkam in tam s svojim draženjem proži kašelj. Izpiranje nosu s fiziološko raztopino predvsem zvečer pred spanjem lahko pri tem mehanizmu občutno ublaži kašelj.

Respiratorni infekt ne more povzročiti astme. Je pa najpogostejši sprožilec preeksistentne astme ali samo bronhialne preodzivnosti in s tem se kašljanje lahko podaljša. Bodimo pozorni še na druge spremljajoče simptome in opravimo spirometrijo. Tak kašelj bomo zdravili z inhalacijskimi zdravili za astmo, čeprav ravno v tem scenariju poslabšanja astme odpo-vejo inhalacijski glukokortikoidi (IGK) in bolnik nujno potrebuje bronhodilatator (lahko sicer v kombinaciji z IGK) ali celo oralni metilprednizolon.

GERB je bolezen, ki ima v ozadju insuficienco ezofagogastričnega prehoda. Zatekanje želodčne vsebine v požiralnik je sicer najpogostejše asimptomatsko in ne povzroča zgage, je pa veliko hujše pri povečevanju intraabdominalnega tlaka, ki nastaja med kašljanjem. Tako tudi prisotnost GERB zaradi kašljanja lahko podaljšuje postinfekcijski kašelj.

Kašelj, povzročen z Bordetello pertusis

Ker je odrasla populacija v veliki meri precepljena proti tej bakteriji, akutnih slik oslovskega kašlja pri odraslem skorajda ne vidimo; za akutno sliko je značilen kašelj, ki prihaja v napadih, ob tem je velikokrat prisotno bruhanje, po salvi kašljanja pa pride do paradoksnega skrčenja glasilk, in vdih skozi take glasilke povzroči tipičen zvok, podoben oglašanju osla. Tadv simptomata sta za oslovski kašelj zelo specifična.

Perzistenca te bakterije v žrelu pri precepljeni osebi pa je vseeno lahko povezana s kroničnim pokašljevanjem, ki se ob akutnem virusnem bronhitisu lahko ojača. Žal v tem primeru tudi antibiotično zdravljenje redko eradica bakterijo in ni indicirano.

Bronhiektazije

Danes najpogostejši razlog za to bolezen, ki je praviloma locirana samo na en del pljuč, so postinfekcijske bronhiektazije. Nastanejo po pljučnicah (bakterijskih), pri katerih odstranitev eksudata in prizadetega režnja ni bila možna (slab refleks kašlja, tujek v dihalih, zožen bronh). Pogosto so kolonizirane, bolnik stalno kašlja in tudi izkašljeuje. Vsak virusni respiratorni infekt oslabi sluznično odpornost in kolonizirane bakterije se začnejo bolj množiti, povzročajo več sluzi in tudi produktivnega kašlja. Pri zdravljenju nam zelo pomaga, da vemo,

katera bakterija je prisotna v pljučih, saj nam antibiogram pomaga tarčno izbrati antibiotik. Ne pozabimo tudi na čiščenje dihal z ustreznimi fizioterapevtskimi pripomočki.

KOPB

Velika večina poslabšanj KOPB povzročajo virusni bronhitisi. Mehanizem dispneje pri virusnem infektu bolnika s KOPB je začepljenje dihalnih poti (predvsem majhnih – perifernih) s sluzjo, ki se iz pljuč bolnika s KOPB odstranjuje veliko bolj počasi kot pri zdravem. Kadihci, ki še nimajo te diagnoze in ob viroзах navajajo dispnejo in ne samo kašelj, nujno potrebujejo čim prej spirometrijo, ki bo odkrila obstrukcijo. Ni pa tako redko, da se kot prva prezentacija te bolezni ob virusni okužbi dihal pojavi respiracijska insuficienca in posledično sprejem v bolnišnico.

Intersticijska pljučna bolezen

Prizadetost pljučnega intersticija ima kot glavni simptom na začetku bolezni ravno suh kronični kašelj, ki se pri naporu pogosto ojača. Virusni infekt dihal tak kašelj še ojača, lahko pa povzroči tudi hitrejši potek te bolezni. Klinični pregled, ki nam odkrije pokanje nad pljuči, in spirometrija z meritvijo difuzijske kapacitete pljuč sta prva koraka k diagnozi. Rentgenogram prsnih organov pri začetni bolezni ni specifičen, in če kljub normalnemu izvidu slišimo pokanje nad pljuči, ki po šesti tednih ne izgine, bolnik potrebuje CT preiskavo pljuč z visoko ločljivostjo (HRCT).

Intrabronhialni tumor

Kašelj pri tej patologiji nima veliko skupnega z infektom dihal, se pa zaradi infekta ojača. Bodimo pozorni na monofoni pisk nad pljuči in morebitno hemoptizo.

ZAKLJUČEK

Kronični kašelj je pogost simptom, in velikokrat se sprašujemo o pridruženih boleznih dihalnih poti. Spirometrija v akutni fazi kašlja je ob pridruženih simptomih pomembno orodje, ki pripelje do hitrejša diagnoze in ustreznega zdravljenja že pred pulmološkim pregledom. Tudi slikovna diagnostika (rentgenogram prsnih organov) je na mestu, vendar tudi normalen izvid ne more izključiti tako rekoč nobene kronične bolezni, povezane s kašljem.

LITERATURA

1. 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–s19.
2. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Hörner K, Börsner S, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2021;22:151.
3. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:Suppl 1:138S–146S.
4. Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children: CHESTmGuideline and Expert Panel Report. *Chest* 2019;155:147–54.

OBRAVNAVA PLEVRALNIH OKUŽB

MANAGEMENT OF PLEURAL INFECTIONS

ALEŠ ROZMAN

IZVLEČEK

Plevralne okužbe so vse pogostejši in klinično zahtevnejši zaplet pljučnice z visoko obolevnostjo in smrtnostjo, zlasti pri starejših in imunsko oslabljenih bolnikih. V zadnjih dveh desetletjih se incidenca bolezni v Evropi in ZDA stalno povečuje, kar zahteva posodobljen in multidisciplinaren pristop k diagnostiki in zdravljenju. Diagnostični proces temelji na kombinaciji slikovnih metod, analize plevralne tekočine ter mikrobioloških in molekularnih preiskav. Ključni biokemični pokazatelji zapletenega poteka so $\text{pH} \leq 7,2$, glukoza $< 4 \text{ mmol/l}$ in LDH $> 900 \text{ IU/l}$. Vloga sodobnih metod, kot sta kvantitativna PCR in metagenomsko sekvenciranje, postaja vse pomembnejša pri odkrivanju povzročiteljev in usmerjanju terapije. Zdravljenje vključuje zgodnjo uvedbo antibiotikov, učinkovito drenažo in po potrebi intraplevralno fibrinolitično terapijo s kombinacijo tPA/DNAze, ki dokazano izboljša izid in zmanjša potrebo po kirurškem posegu. Pri napredovalih primerih je standardni pristop videoasistirana torakoskopska kirurgija. Uporaba točkovanja RAPID omogoča stratifikacijo tveganja in individualizacijo zdravljenja. Pregled poudarja pomen zgodnje prepoznavne bolezni, multidisciplinarnega vodenja ter vključevanja novih biomarkerjev in molekularnih metod v rutinsko klinično prakso.

Ključne besede: plevralna okužba, empiem, intraplevralna fibrinoliza, torakoskopska kirurgija, točkovanje RAPID.

ABSTRACT

Pleural infection represents an increasingly prevalent and clinically demanding complication of pneumonia, associated with significant morbidity and mortality, particularly among elderly and immunocompromised patients. Over the past two decades, its incidence has steadily risen across Europe and the United States, underscoring the need for an updated, multidisciplinary approach to diagnosis and management. Diagnosis combines imaging modalities, pleural fluid analysis, and microbiological or molecular testing. Key biochemical markers indicating complicated infection include $\text{pH} \leq 7.2$, glucose $< 4 \text{ mmol/L}$, and LDH $> 900 \text{ IU/L}$. Advanced diagnostic tools such as quantitative PCR and metagenomic sequencing are increasingly valuable for pathogen detection and treatment guidance. Management is based on early antibiotic therapy, effective drainage, and, when indicated, intrapleural fibrinolytic therapy with combined tPA/DNAse, which significantly improves outcomes and reduces the need for surgery. For advanced disease, video-assisted thoracoscopic surgery remains the treatment of choice. The RAPID score enables early risk stratification and individualized treatment planning. This review highlights the importance of prompt recognition, multidisciplinary

disciplinary management, and the integration of novel biomarkers and molecular diagnostics into routine clinical practice to enhance prognostic assessment and therapeutic precision.

Keywords: pleural infection; empyema; intrapleural fibrinolysis; thorascopic surgery; RAPID score.

UVOD

Plevralna okužba je danes ena najdražjih in klinično najzahtevnejših akutnih respiratornih diagnoz: svetovna incidenca narašča, bolnišnično zdravljenje je dolgo, smrtnost pa ostaja visoka. Poleg klasično opisane poti »zapleta pljučnice« je vse jasneje, da je primarna plevralna okužba samostojna entiteta z različnimi potmi nastanka, zato jo je treba aktivno in zgodaj prepoznavati.

V zadnjih dveh desetletjih se incidenca plevralnih okužb v Evropi in ZDA vztrajno povečuje (1). V Angliji je število hospitalizacij med letoma 2008 in 2018 naraslo za 63 odstotkov z izrazitim sezonskim vrhom v zimskih mesecih (2). Podoben trend so potrdile tudi danske in kanadske raziskave (3,4). V ZDA letno zbolijo okoli 30.000 bolnikov, kar predstavlja 5–10 odstotkov hospitaliziranih zaradi pljučnice (5). Incidenca je najvišja pri starejših od 60 let, pri katerih se je v zadnjem desetletju skoraj podvojila (1,2,6).

Najpogostejše so prizadeti starejši moški s kroničnimi boleznimi, kot so sladkorna bolezen, ledvična odpoved, srčno popuščanje in KOPB (3,6). K tveganju prispevajo tudi imunosupresija, alkoholizem, intravenska uporaba drog, slaba ustna higiena in podhranjenost (7,8). Moški predstavljajo približno dve tretjini primerov, razmerje med spoloma pa z leti narašča (2).

Klinika je dvotirna: pri mlajših bolnikih z malo pridruženimi boleznimi, simptomi in znaki praviloma nastopijo akutno (vročina, kašelj, dispneja, plevritična bolečina), pri starostnikih in krhkih bolnikih pa prevladujejo nespecifični subakutni simptomi (izguba teka, splošni upad, utrujenost, dispneja in blago povišana temperatura). Pogosto ni jasnih radioloških znakov pljučnice, kar vodi v pozno diagnozo in pogostejše zaplete (7,9).

Kljub sodobnemu zdravljenju ostaja 30-dnevna smrtnost 10- do 20-odstotna, pri bolnikih z bolnišnično okužbo ali imunosupresijo pa je tudi nad 30-odstotna (3,8,10). Leto dni po diagnozi umre 20–35 odstotkov bolnikov (9, 11). Povprečna hospitalizacija traja 12–19 dni (7,10), okoli petina bolnikov pa potrebuje invazivnejše zdravljenje s fibrinolizo ali kirurškim posegom (6,8,11). Dolgoročno se lahko razvijejo zapleti, kot so organizirani empiem, fibrotoraks z zmanjšano pljučno kapaciteto in kronično ujetje pljuč (5,8).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika plevralne okužbe temelji na kombinaciji slikovnih metod, biokemijske analize plevralne tekočine, mikrobioloških in sodobnih molekularnih preiskav.

Slikovna diagnostika

Rentgenska slika prsnega koša ostaja prva preiskava pri sumu na plevralno bolezen, vendar ima nizko občutljivost – majhni in lokulirani izlivi so pogosto spregledani (7). Ultrazvok plevre je zato postal metoda izbora za potrditev prisotnosti tekočine, oceno njenega značaja in vodenje diagnostične punkcije. Omogoča natančno lokalizacijo majhnih izlivov ter prepoznavanje sept, lokulacij in hiperehogenosti, ki govorijo za eksudat ali empiem (7,11). Ultrazvok je varen, ponovljiv in dostopen ob postelji bolnika, zato ga priporočamo kot standardno metodo pri vseh sumih na plevralno okužbo.

Računalniška tomografija omogoča razlikovanje med empiemom in pljučnim abscesom, prikaže plevralno zadebelitev, kontrastno obarvanje obeh listov plevre in značilni znak razcepljene plevre (*angl.* »split pleura sign«) (5, 11). Prisotnost zraka v izlivu brez predhodne punkcije skoraj vedno pomeni okužbo (5). CT razkrije tudi druge patološke procese, kot so abscesi, bronhopulralne fistule in ujetje pljuč, ter usmeri izbiro mesta drenaže.

Plevralna punkcija in analiza plevralne tekočine

Diagnostična toracenteza je ključna za opredelitev plevralnega izliva. Ultrazvočna kontrola bistveno zmanjša tveganje za pnevmotoraks in poveča diagnostični izplen (7,11).

Makroskopsko gnojna tekočina ali pozitivna bakterijska kultura potrjujeta empiem in narekujejo takojšnjo drenažo (5,11). V odsotnosti teh znakov je odločilna biokemijska analiza: $\text{pH} \leq 7,20$ napoveduje zapleten parapnevmonični izliv, ki se sam ne bo razrešil z antibiotiki. Tudi glukoza $< 4 \text{ mmol/l}$ ali $\text{LDH} > 900 \text{ IU/l}$ ($15 \mu\text{kat/l}$) kažeta na zapleten potek in potrebo po drenaži (5,7,11).

Med novejšimi označevalci izstopata suPAR (*angl.* soluble urokinase plasminogen activator receptor) in PAI-1 (*angl.* plasminogen activator inhibitor-1), ki kažeta na aktivacijo fibrinolitичnih poti in tvorbo sept. Višje vrednosti suPAR napovedujejo verjetnost za invazivni poseg, PAI-1 pa je povezan s slabšo prognozo, daljšo hospitalizacijo in večjo 12-mesečno smrtnostjo (8).

Mikrobiološka diagnostika

Natančna identifikacija povzročitelja je ključna za ciljno antibiotično zdravljenje, vendar je klasična kultura plevralne tekočine pozitivna le pri približno tretjini do polovici bolnikov (7,8,11). Razlogi za majhno občutljivost so prejšnja uporaba antibiotikov, nizka koncentracija bakterij in težav pri gojenju anaerobov. Zato priporočamo inokulacijo plevralnega izliva v hemokulturne stekleničke, kar dokazano poveča diagnostični izplen (7,9). Hemokulture so pozitivne v manjšem deležu, a lahko predstavljajo edini dokaz okužbe (7).

Pri negativnih rezultatih kultur in visoki klinični verjetnosti okužbe se dodatno lahko izvede ultrazvočno vodeno pleuralno biopsijo. Bakterije pogosto kolonizirajo plevralno tkivo; pilotne študije so pokazale, da lahko UZ vodene plevralne biopsije izboljšajo diagnostično uspešnost za 25 odstotkov brez povečanega tveganja zapletov (9).

Najpogostejše izolirani mikroorganizmi so *Streptococcus pneumoniae*, skupina *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus aureus* (vključno z MRSA), anaerobi in mikrobi družine *Enterobacteriaceae*; pri bolnišničnih okužbah prevladujejo stafilokoki, gramnegativni in tudi rezistentni bacili (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) (5,11–13).

Molekularne metode

Razvoj molekularne diagnostike je omogočil pomemben napredek pri odkrivanju povzročiteljev plevralnih okužb, zlasti v primerih, ko so kulture negativne. Kvantitativna PCR analiza 16S rRNA omogoča hitro identifikacijo bakterij v nekaj urah in ima višjo občutljivost kot kultura, zlasti pri bolnikih, ki že prejemajo antibiotike (14).

Najbolj celovit vpogled ponujata metagenomsko sekvenciranje (shotgun NGS) in metatranskriptomika (sekvenciranje 16S rRNA). Ti metodi razkrijeta široko paleto mikroorganizmov, vključno z anaerobi in oralnimi bakterijami, ki jih klasična kultura pogosto ne zazna. Študiji TORPIDS (15) in najnovejša raziskava Bell in sod. (14) sta pokazali, da metagenomske metode opredelijo okužbo v do 80 odstotkih primerov, medtem ko standardna kultura

ostane negativna pri več kot polovici. Metagenomika poleg identifikacije mikroorganizmov omogoča tudi zaznavo genov za odpornost proti antibiotikom (AMR) ter opredelitev polimikrobnih združb, kar lahko vpliva na izbiro terapije (13–15).

Kljub visoki občutljivosti ostajajo izzivi, kot so stroški, potreba po strokovni interpretaciji, tveganje kontaminacije in omejena razpoložljivost. Trenutno molekularne metode dopolnjujejo klasične mikrobiološke preiskave, jih pa ne nadomeščajo. Njihova glavna vrednost je v hitrejši usmeritvi zdravljenja, zlasti pri bolnikih z negativnimi kulturami, a klinično očitno okužbo (14,15).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje plevralnih okužb zahteva kombinacijo antibiotične terapije, učinkovite drenaže plevralnega prostora, po potrebi intraplevralne fibrinolize ali kirurškega posega.

Antibiotiki

Empirično zdravljenje je treba začeti takoj ob sumu na okužbo, še pred rezultati kultur. Izbira antibiotika mora biti usmerjena glede na izvor okužbe (domače okolje ali bolnišnica), lokalne odpornosti in bolnikove komorbidnosti (7,8,11). Pri doma pridobljenih okužbah so najpogostejši povzročitelji *Streptococcus pneumoniae*, skupina *Streptococcus anginosus* in anaerobi, pri bolnišnično pridobljenih pa *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* in MSSA/MRSA (11,12).

V primeru okužbe iz domačega okolja se najpogosteje uporabi koamoksiklav ali kombinacija ceftriaksona oziroma cefotaksima z metronidazolom; pri bolnikih z alergijo za penicilin je ustrezna možnost karbapenem ali fluorokinolon z metronidazolom. Za bolnišnično pridobljene okužbe so priporočeni piperacilin-tazobaktam ali cefepim z dodatkom metronidazola, ob tveganju za MRSA pa se terapija dopolni z vankomicinom ali linezolidom (8,11).

Zdravljenje začnemo intravensko, po izboljšanju kliničnega stanja pa preidemo na peroralno obliko. Skupno trajanje antibiotične terapije znaša 2 do 6 tednov, odvisno od kliničnega odziva, laboratorijskih kazalnikov in izboljšanja na RTG posnetku (nezapleten parapnevmonični izliv: 1–2 tedna, zapleten izliv: 2–3 tedne, empiem: 4–6 tednov) (8,9).

Prehajanje večine betalaktamskih antibiotikov v plevralno tekočino je dobro, zato ni potrebe po povišanih odmerkih (11).

Drenaža plevralnega prostora

Učinkovita drenaža okužene tekočine je ključni del zdravljenja. Drenažo je treba opraviti takoj, ko je v plevralni tekočini dokazana okužba ($\text{pH} \leq 7,2$, gnoj ali bakterije v kulturi) (5,7,11). Uporaba tanjših katetrov ($\leq 14 \text{ F}$) je enako učinkovita kot večjih, vendar povzroča manj bolečin in ima nižjo stopnjo zapletov, če seveda ne gre za gosto, gnojno vsebino (6,8,11). Dren je priporočljivo izpirati s fiziološko raztopino (20–30 ml vsakih 6 ur) za preprečevanje zamažitve (8,9).

Študija Pleural Irrigation Trial (PIT) je pokazala, da večkratno intraplevralno izpiranje s fiziološko raztopino (250 ml, 3-krat na dan 3 dni) pospeši drenažo tekočine in zmanjša potrebo po kirurškem posegu brez povečanega tveganja za zaplete (16). Izpiranje s fiziološko raztopino se lahko uporablja tudi pri bolnikih, pri katerih fibrinoliza ni mogoča.

Intraplevralna fibrinolitična terapija

Če po 24–48 urah drenaže ni zadovoljivega kliničnega in radiološkega izboljšanja, je indicirana intraplevralna fibrinolitična terapija (IET). Namen IET je razgradnja fibrinskih sept, zmanjšanje viskoznosti eksudata in izboljšanje drenaže izliva (17).

Prelomno raziskavo MIST2 je dokazala, da kombinacija tPA (10 mg) in DNAze (5 mg), aplicirana dvakrat dnevno tri dni, pomembno izboljša drenažo, zmanjša potrebo po kirurškem posegu za 77 odstotkov in skrajša hospitalizacijo za povprečno 6,7 dneva (10). Monoterapija z le enim od zdravil ni bila učinkovita (10,17).

V poznejših metaanalizah in kliničnih serijah je bila uspešnost kombinirane terapije ocenjena na približno 85–90 odstotkov, tveganje za krvavitev pa je bilo majhno (3–5 %) (6,8,11). Tveganje je večje pri bolnikih z antikoagulantno terapijo, visoko vrednostjo sečnine ali nizkim številom trombocitov (11). Pri takih bolnikih je mogoče uporabiti polovični odmerek tPA (5 mg) ali izvesti izpiranje s fiziološko raztopino kot alternativo.

Kirurško zdravljenje

Kadar konservativni ukrepi (antibiotiki, drenaža, IET) ne privedejo do izboljšanja v 48–72 urah, je indiciran kirurški poseg. Cilj je popolna evakuacija gnoja, odstranitev sept in odstranitev fibrinskega ovoja, ki preprečuje razširjenje pljuč (5,6,11).

Videosistirana torakoskopska kirurgija (VATS) je metoda izbora. V primerjavi s torakotomijo je povezana s krajšo hospitalizacijo, manj bolečinami, manjšim številom zapletov in nižjo 30-dnevno smrtnostjo (5,8,11). Pri napredovalih, organiziranih empiemih (faza III) je potrebna kirurška dekortikacija, redkeje pa torakoplastika ali celo torakostoma (6).

Zgodnja kirurška napotitev je ključna, saj je zamik posega povezan z daljšo hospitalizacijo, več zapleti in večjim deležem konverzij VATS v torakotomijo (6,9).

UKREPI IN ODLOČITVENI ALGORITMI

Najnovejše smernice (ERS/ESTS 2023, BTS 2023) poudarjajo individualiziran pristop in uporabo prognostičnih orodij pri načrtovanju zdravljenja (8,11,18).

Najbolj uveljavljeno je točkovanje RAPID (urea, starost, purulentnost, izvor, albumini), ki bolnike razvrsti v tri skupine tveganja za 3-mesečno smrtnost (19):

- nizko tveganje (0–2 točki) – smrtnost 3 %,
- srednje tveganje (3–4 točke) – smrtnost 9 %,
- visoko tveganje (5–7 točk) – smrtnost 31 % (19).

Točkovanje RAPID omogoča zgodnjo stratifikacijo in pomaga pri odločanju o intenzivnosti zdravljenja: bolniki z visokim tveganjem zahtevajo agresivnejši pristop (zgodnja drenaža, intraplevralna terapija, razmislek o kirurgiji) (9,19).

Britanske smernice iz leta 2023 priporočajo jasen, a preprost diagnostično-terapevtski algoritem (8). Pri bolnikih z empiemom ali $\text{pH} \leq 7,2$ je indicirana takojšnja drenaža. V primeru pH med 7,2 in 7,4 se odločitev sprejme glede na dodatne parametre, kot so LDH nad 15 $\mu\text{kat/l}$, glukoza $\leq 4 \text{ mmol/l}$, septe na ultrazvoku ali kontrastno poudarjena plevra na CT slikah, pa tudi količina izliva. Če so kriteriji neugodni, je potrebna drenaža, sicer zadostuje antibiotično zdravljenje. Pri $\text{pH} \geq 7,4$ drenaža ni indicirana. Če bolnik ne odgovori na drenažo, se uporabi intraplevralna fibrinolitična terapija. Ob neuspehu slednje ali pri napredovali boleznici je naslednji korak kirurški poseg, praviloma VATS, redkeje torakotomija.

ZAKLJUČEK

Plevralne okužbe ostajajo pomemben vzrok bolnišničnega zdravljenja, zapletov in smrtnosti. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju se njihova pojavnost v zadnjih desetletjih

povečuje, še posebej med starejšimi, imunsko oslabljenimi in kronično bolnimi moškimi (2,6,7,11). Klinična slika je pogosto neznačilna, kar vodi v pozno diagnozo in slabši izid (7,9).

Glavni izzivi sodobne obravnave so štirje (20,21). Prvič, diagnostična neobčutljivost kultur, ki so pozitivne le v 40–60 odstotkih primerov, ob tem pa okužbe pogosto potekajo polimikrobno. Drugič, časovna zamuda do prepoznavanja ter odsotnost »zlatega standarda« za primerjavo testov otežujeta klinično odločanje. Tretjič, razlikovanje med sterilnim, že zdravljenim vnetjem in aktivno okužbo je zahtevno, zlasti pri bolnikih, ki so že prejeli antibiotike. Četrto, zdravljenje je pogosto empirično, saj izbira antibiotikov temelji bolj na epidemioloških podatkih in lokalni odpornosti kot na mikrobiološki potrditvi.

Napredek v slikovni diagnostiki, predvsem rutinska uporaba ultrazvoka in kontrastnega CT, omogoča zgodnejše prepoznavanje zapletenih parapnevmoničnih izlivov. Analiza plevralne tekočine ostaja temelj diagnostike – odločilna je vrednost $\text{pH} \leq 7,2$, nizka vrednost glukoze in visoka aktivnost LDH, ob hkratni oceni kliničnega konteksta (5,7,11). Molekularne metode, kot sta PCR in metagenomsko sekvenciranje, dopolnjujejo klasično mikrobiologijo, saj omogočajo hitro identifikacijo patogenov tudi v primerih negativnih kultur ter odkrivajo gene za odpornost na antibiotike (13–15).

Zdravljenje temelji na kombinaciji antibiotikov, učinkovite drenaže in intraplevralne fibrinolitične terapije (tPA/DNase), ki dokazano zmanjšuje verjetnost za operacijo in skrajša hospitalizacijo (10). Kadar ti ukrepi niso uspešni, je indicirana kirurška intervencija, VATS z odstranitvijo sept in dekortikacijo, ki ima manjšo obolevnostjo kot torakotomija (5,6,8,11).

Sodobne smernice poudarjajo individualiziran pristop in uporabo točkovanja RAPID, ki razvršča bolnike glede na tveganje za 3-mesečno smrtnost in usmerja intenzivnost zdravljenja (8,9,19). Bolniki z visokim tveganjem zahtevajo agresivnejši in zgodnejši pristop, medtem ko se pri nizkem tveganju lahko izognemo invazivnim posegom.

LITERATURA

1. Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax* 2011;66:663–8.
2. Arnold DT, Hamilton FW, Morris TT, Suri T, Morley A, et al. Epidemiology of pleural empyema in English hospitals and the impact of influenza. *Eur Respir J* 2021;57:2003546.
3. Søgaard M, Nielsen RB, Nørgaard M, Kornum JB, Schønheyder HC, Thomsen RW. Incidence, length of stay, and prognosis of hospitalized patients with pleural empyema: a 15-year Danish nationwide cohort study. *Chest* 2014;145:189–92.

4. Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can Respir J* 2008;15:85–9.
5. Shen KR, Bribresco A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:e129–e146.
6. Asciak R, Bedawi EO, Bhatnagar R, Clive AO, Hassan M, Lloyd H, Reddy R, Roberts H, Rahman NM. British Thoracic Society Clinical Statement on pleural procedures. *Thorax* 2023;78:Suppl 3:s43–s68.
7. Elsheikh A, Bhatnagar M, Rahman NM. Diagnosis and management of pleural infection. *Breathe (Sheff)* 2023;19:230146.
8. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax* 2023;78:1143–56.
9. Bedawi EO, Stavroulias D, Hedley E, Blyth KG, Kirk A, De Fonseca D, et al. Early Video-assisted Thoracoscopic Surgery or Intrapleural Enzyme Therapy in Pleural Infection: A Feasibility Randomized Controlled Trial. The Third Multicenter Intrapleural Sepsis Trial-MIST-3. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208:1305–15.
10. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011;365:518–26.
11. Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, Gooseman MR, Asciak R, Castro-Añón O, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. *Eur Respir J* 2023;61:2201062.
12. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:817–23.
13. Dyrhovden R, Nygaard RM, Patel R, Ulvestad E, Kommedal Ø. The bacterial aetiology of pleural empyema. A descriptive and comparative metagenomic study. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:981–6.
14. Bell PT, Baird T, Goddard J, Olagoke OS, Burke A, Subedi S, et al. Evaluating the feasibility, sensitivity, and specificity of next-generation molecular methods for pleural infection diagnosis. *Microbiol Spectr* 2025;13:e0196024.
15. Kanellakis NI, Wrightson JM, Gerry S, Ilott N, Corcoran JP, Bedawi EO, et al. The bacteriology of pleural infection (TORPIDS): an exploratory metagenomics analysis through next generation sequencing. *Lancet Microbe* 2022;3:e294–e302.
16. Hooper CE, Edey AJ, Wallis A, Clive AO, Morley A, White P, et al. Pleural irrigation trial (PIT): a randomised controlled trial of pleural irrigation with normal saline versus standard care in patients with pleural infection. *Eur Respir J* 2015;46:456–63.
17. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al; First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352:865–74.
18. Porcel JM, Pardina M, Alemán C, Pallisa E, Light RW, Bielsa S. Computed tomography scoring system for discriminating between parapneumonic effusions eventually drained and those cured only with antibiotics. *Respirology* 2017;22:1199–204.
19. Rahman NM, Kahan BC, Miller RF, Gleeson FV, Nunn AJ, Maskell NA. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest* 2014;145:848–55.
20. Pearce C, Crapnell A, Bedawi EO, Rahman NM, Corcoran JP. Pleural Infection: Diagnosis, Management, and Future Directions. *J Clin Med* 2025;14:1685.
21. Kheir F, Thakore S, Mehta H, Jantz M, Parikh M, Chee A, et al. Intrapleural Fibrinolytic Therapy versus Early Medical Thoracoscopy for Treatment of Pleural Infection. Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:958–64.

KATERI BOLNIKI SO PRIMERNI ZA ZDRAVLJENJE S PRESADITVIJO PLJUČ

WHICH PATIENTS ARE SUITABLE FOR LUNG TRANSPLANTATION

MATEVŽ HARLANDER

IZVLEČEK

Presaditev pljuč je uveljavljen način zdravljenja za izbrane bolnike z napredovalo pljučno boleznijo. Bolnikom lahko prinese izboljšano preživetje in boljšo kakovost življenja. Zaradi kompleksnosti postopka je velikega pomena primerna izbira kandidatov. Pri odločanju upoštevamo posebne etične vidike presaditev organov, splošna merila za ocenjevanje kandidatov, indikacije in kontraindikacije za presaditev. Že pred napotitvijo ne smemo pozabiti na intervencije, kot sta prehranska intervencija in rehabilitacija, ki izboljšujejo prognozo. Napotitev za oceno možnosti zdravljenja s presaditvijo pljuč mora biti pravočasna, saj sicer ta morda ni več izvedljiva.

Ključne besede: presaditev pljuč, indikacije, kontraindikacije.

ABSTRACT

Lung transplantation is an established treatment option for selected patients with advanced lung disease. It can provide improved survival and a better quality of life. Due to the complexity of the procedure, appropriate selection of candidates is of great importance. When making decisions, we consider the specific ethical aspects of organ transplantation, general criteria for evaluating candidates, indications and contraindications for transplantation. Even before referral, we should not forget about interventions such as nutritional intervention and rehabilitation, which improve the prognosis. Referral for assessment of the possibility of treatment with lung transplantation must be timely, otherwise it may no longer be feasible.

Keywords: lung transplantation, indications, contraindications.

UVOD

Presaditev pljuč je danes uveljavljen način zdravljenja za izbrane bolnike z napredovalo pljučno boleznijo. Bolnikom podaljša preživetje in izboljša kvaliteto življenja. V primerjavi z ostalimi presaditvami solidnih organov je presaditev pljuč najbolj kompleksna, zlasti v zgodnjem pooperativnem obdobju. Zaradi visokega tveganja za zavrnitev je tudi potreba po imunosupresivni terapiji visoka, kar vodi v dodatne zaplete. Pričakovano enoletno preživetje je 85- do 90-odstotno, petletno pa 60- do 70-odstotno (1). Na izhod presaditve pljuč

pomembno vpliva izbira prejemnikov (2). Dobra izbira prejemnikov je še posebno pomembna ob širjenju indikacij in starostnega razpona. V Sloveniji smo v zadnjih petih letih (2020–2024) opravili v povprečju 12,6 presaditve na leto (6 na leto na milijon prebivalcev), kar nas po uspešnosti uvršča nekako v sredino med evropskimi državami. Za izboljšanje izhodov in povečanje števila posegov bi morali (pravočasno) identificirati več primernih prejemnikov.

ETIČNI OKVIR IZBIRE PREJEMNIKOV

Število darovanih organov je omejeno, zato je treba pri izbiri prejemnikov ocenjevati dobrobit na ravni, ki presega posameznika. Vsaka presaditev ne vpliva le na prejemnika, temveč tudi na nekoga, ki tega organa ni prejel. Sprejemanje prevelikega tveganja zato ni primerno, četudi morda ni nesprejemljivo za potencialnega kandidata (ki je lahko v brezizhodni situaciji). Pri izbiri igra vlogo tudi (zaznana) nujnost posega (bolj ogroženi bolnik je prej na vrsti kot manj ogroženi). Potentialnega prejemnika moramo seznaniti s tveganji, da lahko sprejme informirano odločitev.

SPLOŠNA OCENA KANDIDATOV

Pri splošni oceni upoštevamo bolnikovo pričakovano preživetje brez presaditve pljuč (npr. manj kot 50-odstotno pričakovano dvoletno preživetje), sposobnost za preživetje operativnega posega in pooperativnega zdravljenja ter pričakovano preživetje v primeru uspešne presaditve (glede na pridružene bolezni, npr. več kot 80-odstotno pričakovano petletno preživetje) (3). Pomembno vprašanje je tudi starost, saj tveganje za zaplete s starostjo narašča. Dolgo časa se je kot (orientacijsko) zgornjo mejo uporabljalo starost 65 let. V centrih z izkušnjami z dobro izbiro kandidatov, starejših od 65 let, enoletno preživetje ni pomembno drugačno kot pri mlajših bolnikih, je pa krajše petletno preživetje (4). V nekaterih centrih starejši do 65 let predstavljajo celo 30–50 odstotkov vseh prejemnikov (pri nas 13 odstotkov, neobjavljeni podatki).

KONTRAINDIKACIJE ZA PRESADITEV

Absolutne kontraindikacije so maligna bolezen z visokim tveganjem za ponovitev, aktivna zunajpljučna okužba, aktivna tuberkuloza, popuščanje drugih organov (svež miokardni infarkt, srčno popuščanje z znižanim iztisnim deležem levega prekata, napredovala koronarna bolezen, jetrna ciroza s portalno hipertenzijo ali sintetskimi motnjami, ledvično popuščanje z oGF pod 40 ml/min/1,73 m²), slab funkcijski status (nepokretnost), progresivni kognitivni upad, slaba sodelovalnost pri zdravljenju, aktivno kajenje ali zloraba drugih substanc (vključno z alkoholom).

Blažje okvare organov, kot so ledvično popuščanje z oGF 40–60 ml/min/1,73 m², zmerna koronarna bolezen (ali koronarna bolezen, sanirana s perkutano intervencijo – obvodi), srčno popuščanje z iztisom levega prekata 40–50 odstotkov, periferna žilna bolezen, pomemben refluks, motnje krvne slike, osteoporoza, slabo nadzorovana sladkorna bolezen, krhkost, predhodni poseg v prsnem košu, vidimo kot relativne kontraindikacije in jih moramo vrednotiti v sklopu celotnega stanja bolnika. Veliko pozornost namenjamo tudi prehranjenosti (želeni ITM v razponu 18–30), saj tako podhranjenost kot prekomerna telesna masa pomenita dodatno tveganje za zaplete. Zlasti pri bolnikih s cistično fibrozo in bronhiektazijami smo pozorni tudi na kolonizacijo z netuberkuloznimi mikobakterijami (zlasti z *Mycobacterium abscessus*) in *Burkholderia cepacia*, saj prisotnost teh mikroorganizmov znatno poviša tveganje za zaplete in umrljivost (3).

OBRAVNAVA BOLNIKOV PRED PRESADITVIJO

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi imajo pogosto dejavnike tveganja za neugoden potek bolezni. Ti so hkrati tudi dejavniki slabega izhoda po presaditvi. Na nekatere lahko vplivamo in jih je priporočljivo obravnavati. Priporoča se napotitev v rehabilitacijske programe za izboljševanje funkcijske rezerve. Optimizirati je treba prehranski status – kadar gre za večje odklone, je potrebno sodelovanje dietetika. V primeru debelosti pride v poštev tudi medikamentozna podpora (npr. predpis agonistov GLP-1). Vsem bolnikom priporočamo cepljenja pred presaditvijo, saj so takrat učinkovitejša. Pomembno je, da vzpostavijo kritičen odnos do škodljivih razvad, če so jih imeli (zlasti kajenje in alkohol).

INDIKACIJE ZA PRESADITEV PLJUČ

Indikacijo za presaditev pljuč lahko predstavlja vsaka bolezen, ki pljuča nepovratno okvari in ne zajema drugih organov. Zato je pomembno poznavanje poteka in prognoze bolezni za čim bolj optimalno odločanje o času presaditve. Najpogostejši indikaciji sta kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in idiopatska pljučna fibroza (IPF) – skupaj predstavljata več kot 60 odstotkov indikacij. Na tretjem mestu je bila dolgo časa cistična fibroza, ki pa je zaradi uvedbe novih zdravil (modulatorji klorovih kanalčkov) vse redkejša indikacija. Sledijo druge progresivne pljučne fibroze, pljučna arterijska hipertenzija, emfizem zaradi pomanjkanja alfa1-antitripsina, bronhiektazije, kronična zavrnitev prvega presadka (retransplantacija) idr. (3).

Kronična obstruktivna pljučna bolezen

KOPB je heterogena bolezen, ki ima praviloma dolg potek. Celo pri napredovalih oblikah je težko napovedati preživetje bolnikov, kar je glavni cilj zdravljenja s presaditvijo pljuč. Pljučna funkcija sama po sebi je pri bolnikih s KOPB dokaj slab napovedni marker, čeprav so v raziskavi pri bolnikih iz registrov UNOS in NETT ugotovili, da imajo bolniki s FEV1 < 20 % boljše preživetje s transplantacijo kot brez nje (5). Pri ocenjevanju preživetja se bolje obnesejo sestavljeni parametri, kot je na primer indeks BODE (upoštevata indeks telesne mase, stopnjo upada FEV1, stopnjo dispneje in 6-minutni test hoje) (6). Pri bolnikih z najvišjim indeksom BODE (7–10) je smrtnost znatno višja kot pri ostalih (čeprav je njihovo srednje preživetje večje od 2 let). Na preživetje bolnikov s KOPB zelo vpliva tudi pojavnost akutnih poslabšanj (7). V tabeli 1 navajamo parametre, povzete po priporočilih ISHLT (3), za orientacijo pri napotitvi bolnika za oceno možnosti presaditve pljuč in za uvrstitev na čakalno listo.

Tabela 1. Parametri za orientacijo pri napotitvi bolnika za oceno možnosti presaditve pljuč in za uvrstitev na čakalno listo (povzeto po priporočilih ISHLT) (3).

Napotitev v transplantacijsko ambulantno za oceno	Uvrstitev na listo
• BODE 5–6 + poslabšanja / znaki pljučne hipertenzije / FEV1 < 25 % • Slabšanje klinične slike napredovale KOPB • Slaba kvaliteta življenja (bolnikova ocena) • Izpolnjuje kriterije za uvrstitev na listo	• BODE 7–10 • FEV1 < 20 % • Tri ali več huda poslabšanja v zadnjem letu • Hudo poslabšanje s hiperkapnijo • Zmerna/huda pljučna hipertenzija

Ocena za bolnike z emfizemom zaradi pomanjkanja alfa1-antitripsina poteka po enakih principih.

Idiopatska pljučna fibroza in druge progresivne fibroze

Potek fibrozirajočih bolezni pljuč je praviloma bolj nepredvidljiv od KOPB. Pri nezdravljenih bolnikih z IPF je srednje preživetje 3–4 leta od diagnoze (8), zaradi česar se je svetovala zgodnja napotitev na presaditev pljuč. Protifibrotična zdravila, ki so jih začeli uporabljati v zadnjih desetih letih (pirfenidon in nintedanib), pa so prognozo pomembno izboljšala – glede na ocene iz randomiziranih raziskav (ekstrapolacije) bi se lahko srednje preživetje podaljšalo tudi za trikrat (8). Izbira ustreznega časa za uvrstitev na čakalno listo za presaditev pljuč je zato postala težja. V primeru napredujoče bolezni še vedno priporočamo zgodnjo napotitev (3), da se izognemo potrebi po urgentni presaditvi pljuč. V tabeli 2 so povzeti parametri za odločitev za napotitev bolnika za oceno možnosti presaditve pljuč in za uvrstitev na čakalno listo (3).

Tabela 2. Parametri za odločitev za napotitev bolnika za oceno možnosti presaditve pljuč in za uvrstitev na čakalno listo pri pljučni fibrozi.

Napotitev v transplantacijsko ambulantno za oceno	Uvrstitev na listo
- CT ali histološki vzorec običajne intersticijske pljučnice (UIP) - FVC < 80 % ali DLco < 40 % - V zadnjih 2 letih upad FVC > 10 %, DLco > 15 % ali FVC > 5 % + radiološko poslabšanje - Uvedba TZKD - Progres intersticijske bolezni pljuč, povezane s sistemsko vezivnotkivno boleznijo, kljub zdravljenju - Izpolnjuje kriterije za uvrstitev na listo	- V zadnjih 6 mesecih upad FVC > 10 % ali DLco > 10 ali FVC > 5 % + radiološko poslabšanje - Desaturacija pod 88 % na 6-minutnem testu hoje, upad več kot 50 m na 6-minutnem testu hoje v zadnjih 6 mesecih - Pljučna hipertenzija (desnostranska katetrizacija) - Hospitalizacija zaradi dihalnega popuščanja / pnevmotoraksa / akutnega poslabšanja

Bolniki s pljučno fibrozo v sklopu sistemske vezivnotkivne bolezni, ki napreduje kljub optimalnemu zdravljenju, so možni kandidati za presaditev pljuč. Pri izbiri kandidatov je zelo pomembna ocena zunajpljučne aktivnosti bolezni oziroma prizadetosti organskih sistemov. Pri tem upoštevamo posebnosti posameznih bolezni (9). Ob primerni izbiri so dolgoročni rezultati presaditve pljuč podobni kot pri ostalih oblikah pljučne fibroze. Kriteriji za odločanje o napotitvi v transplantacijsko ambulantno in za uvrstitev na listo so enaki kot pri drugih progresivnih pljučnih fibrozah (tabela 2).

Podoben pristop uporabimo tudi pri obravnavi bolnikov s sarkoidozo, pri katerih pride do nastanka progresivne pljučne fibroze.

Cistična fibroza

Število presaditev pri cistični fibrozi je v zadnjem obdobju zelo upadlo. Modulatorji klorovih kanalčkov so pomembno spremenili bolezen, saj se ta ob terapiji lahko povsem stabilizira. Primerni so za bolnike, ki imajo vsaj eno mutacijo F508del v genu CFTR. Bolniki, ki so imeli v času uvedbe zdravila napredovalo okvaro pljuč, in bolniki, ki niso primerni za zdravljenje (druge mutacije CFTR), so kandidati za presaditev pljuč. Nekateri kriteriji za odločitev za uvrstitev na listo za presaditev pljuč so FEV1 < 25 %, hiter upad pljučne funkcije, pogoste hospitalizacije zaradi zagonov vnetja, poslabšanje, zdravljenje z intubacijo in mehansko ventilacijo, pojav hiperkapnije, pojav pljučne hipertenzije, zmanjševanje telesne mase kljub intervencijam, ponavljajoče se hemoptoje kljub embolizaciji bronhialnih arterij, slab funkcijski status (3).

Pljučna arterijska hipertenzija

Bolnike s pljučno arterijsko hipertenzijo je priporočljivo predstaviti zgodaj. Pravila za dodeljevanje organov so v nekaterih sistemih prilagojena predvsem za »nežilne« bolezni pljuč,

med njimi je tudi Eurotranplant (podatki v objavi), katerega del je tudi Slovenija. Posledično ocena nujnosti presaditve ni ustrezna in je čakalna doba za bolnike s pljučno arterijsko hipertenzijo (pre)dolga. Pri napotitvi si lahko pomagamo s točkovnikom REVEAL (8 ali več točk) (3, 10). Predstaviti velja tudi vse, ki so začeli intravenozno ali subkutano terapijo, ki imajo znake napredovanja bolezni, znake okvare ledvic ali jeter, ponavljajoče se hemoptize ali oblike bolezni, ki imajo neugoden potek (PVOD/PCH, skleroderma, anevrizme pljučne arterije). PAH, ki nastane v sklopu sistemske vezivnotkivne bolezni, obravnavamo po enakih kriterijih.

Ostale bolezni

K odpovedi pljuč lahko privede še veliko redkih bolezni, kot so limfangioleiomiomatoza (LAM), histiocitoza Langerhansovih celic, obliterativni bronhiolitis, pljučna alveolarna mikrolitijaza in druge. Pri odločanju o presaditvi si pomagamo s kriteriji, ki veljajo za pogostejše indikacije (pri obstruktivnih boleznih kriteriji za KOPB, pri restriktivnih kriteriji za IPF).

ZAKLJUČEK

Ocena primernosti bolnika za zdravljenje s presaditvijo pljuč se s časom spreminja. Zaradi napredkov tako pri kirurškem kot pri medicinskem delu postopka je danes to zdravljenje dostopno širšemu krogu bolnikov kot pred 10 leti. Pomembna je pravočasna identifikacija primerne bolnika, saj je v pozni fazi bolezni prizadetost ostalih organskih sistemov lahko prevelika ali pa ne najdemo pravočasno primerne darovalca.

LITERATURA

1. Harlander M, Lestan D, Turel M, Drnovšek Globokar M, Mušič EŠ, Pirc D, et al. Presaditev pljuč v Sloveniji – izkušnje prvih treh let. *Zdrav Vestn* 2022;91:446–52.
2. Yeo HJ, Noh D, Son E, Kwon S, Cho WH. Machine Learning for 1-Year Mortality Prediction in Lung Transplant Recipients: ISHLT Registry. *Transpl Int* 2025;38:14121.
3. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the ISHLT. *J Heart Lung Transpl* 2021;40:1349–79.
4. Shacker M, Keogan A, Wang L, Biswas Roy S, Arjuna A, Walia R, et al. Lung Transplantation in the Elderly: Is Age a Contraindication? *Ann Thorac Surg* 2025:S0003-4975(25)00536–3.
5. Timofte I, Wijesinha M, Vesselinov R, Kim J, Reed R, Sanchez PG, et al. Survival benefit of lung transplantation compared with medical management and pulmonary rehabilitation for patients with end-stage COPD. *ERJ Open Res* 2020;6:00177–2019.
6. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–12.
7. Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925–31.
8. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000397.
9. Crespo MM, Lease ED, Sole A, Sandorfi N, Snyder LD, Berry GJ, et al. ISHLT consensus document on lung transplantation in patients with connective tissue disease: Part I: Epidemiology, assessment of extrapulmonary conditions, candidate evaluation, selection criteria, and pathology statements. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1251–66.
10. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 2019;156:323–37.

OCENA PRIMERNOSTI PLJUČNEGA BOLNIKA ZA OPERATIVNI POSEG

ASSESSMENT OF THE SUITABILITY OF A PULMONARY PATIENT FOR SUR-
GICAL INTERVENTION

MATJAŽ FLEŽAR

IZVLEČEK

Elektivni veliki operativni posegi pri kroničnih pljučnih bolnikih pomenijo povečano tve-
ganje za zaplete med operacijo in po njej. Izhodna vrednost pljučne funkcije (predvsem
FEV1), trajna kolonizacija pljuč, oslavljen refleks kašlja ali moč kašlja, pa tudi splošna
aerobna zmogljivost bolnika (performance status) so najbolj povezani s slabimi izhodi
in zapleti. Natančneje je opisano testiranje bolnika pred operacijo pljuč ali srca, ki zah-
teva tudi razširjeno testiranje (merjenje porabe kisika med naporom).

Ključne besede: predoperativno tveganje, okvara pljuč.

ABSTRACT

*Elective major surgical procedures in chronic lung patients entail an increased risk of compli-
cations during and after surgery. Baseline pulmonary function (especially FEV1), persistent
lung colonization, impaired cough reflex or cough strength, as well as the patient's general
aerobic capacity (performance status) are most associated with poor outcomes and compli-
cations. In particular, the patient's testing before lung or heart surgery is described, which also
requires extended testing (measurement of oxygen consumption during exercise).*

Keywords: preoperative risk, lung impairment.

BOLEZNI PLJUČ, KI SO NAJPOGOSTEJE POVEZANE Z PERIOPERATIVNIMI ZAPLETI

Kronična obstruktivna bolezen pljuč (KOPB)

Pri KOPB omejitve za operacijo lahko predstavljajo izguba pljučne funkcije (nizek FEV1),
kaheksija, kolonizacija pljuč in pridružena pljučna hipertenzija. Ocena nujno vključuje spi-
rometrijo, meritev difuzijske kapacitete pljuč, RTG PC in po potrebi plinsko analizo arterijske
krvi ter obremenitveno testiranje (šestminutni test hoje in/ali CPET).

Astma

Pri astmi s trajno obstrukcijo so zapleti vezani na velikost zmanjšanja FEV1. Pri normalni
spirometriji pa je potrebno le redno jemanje zdravil za astmo v odmerkih, ki so potrebni

za urejeno bolezen. Terapije v času posega in po njem ne spreminjamo, lahko dodamo več bronhodilatatorja.

Pljučna fibroza

Operativni poseg sam po sebi lahko sproži akutno poslabšanje idiopatske pljučne fibroze, kar se bo pokazalo po operaciji – potrebna je zgodnja napotitev k pulmologu. Omejitev za operacijo je ravno tako pljučna funkcija (FVC in FEV1 ne smeta biti pod 50 %). Kontraindikacija je tudi respiracijska insuficienca.

Bronhiektazije

Pri bolnikih s stalno kolonizacijo pljuč so postoperativni infekcijski zapleti (pljučnica) pogostejši, tako da priporočamo profilaktično predoperativno in pooperativno jemanje antibiotika. Zelo pomembni sta tudi respiratorna fizioterapija in inhalacijska terapija izkašljevanja, saj je zaradi zastoja sekreta po intubaciji večja možnost pljučnih okužb.

AEROBNA ZMOGLJIVOST IN POVEZANOST Z VELIKIMI OPERACIJAMI

Tveganje za operacijo pljuč ocenjujemo glede na na peri- oz. medoperativno tveganje za zaplete, povezane z vzdrževanjem ventilacije in cirkulacije, in tveganje za dolgoročne zaplete, če pri operaciji pride do odstranitve dela organa (npr. resekcija dela pljuč) in zaradi tega nastopi trajna izguba funkcije organa.

Aerobna zmogljivost telesa je odvisna od aerobne zmogljivosti mišice, ki izvaja napor. Tako dihalni sistem kot srce s cirkulacijo sta le podporni mehanizem, ki mišici omogoča, da opravlja delo. Mišica torej narekuje, kakšno velikost ventilacije mora zagotoviti dihalni sistem in kakšen minutni volumen mora zagotoviti cirkulacijski sistem.

Veliki elektivni operativni posegi v splošni anesteziji na srcu, pljučih (predvsem tisti, povezani s torakotomijo), velike abdominalne operacije (predvsem v zgornjem abdomnu, ki lahko vplivajo na funkcijo prepone) in večina posegov politravmatiziranega bolnika je ravno tako povezanih s funkcijsko obremenitvijo dihalnega in kardiocirkulatornega sistema. Torej če obremenimo ta organska sistema z mišičnim delom ali težkim operativnim posegom, je odziv zelo podoben.

Človek za to, da sedi ali leži, porabi do 5 ml kisika na kg svoje teže. Za to, da skrbi za osnovne življenjske higienske potrebe (se umije, pride sam do kopalnice, prehodi po ravnem površino srednje velikega stanovanja) doseže poraba kisika do 10 ml/kgTT/min. Vsaka dodana telesna dejavnost pa pomeni večjo porabo kisika (predvsem v mišicah) in pri vrhunskih športnikih lahko preseže 50 ml/kgTT/min.

Aerobna zmogljivost s starostjo (običajno nad 50 let) začne upadati. Običajni upad je 1 odstotek na leto, ni pa v pozni starosti več linearen, pač pa nekoliko hitrejši. Omejitveni dejavnik je spet mišica in ne srce – cirkulacija ali dihalni sistem.

Bolezni različno vplivajo na aerobno zmogljivost. Moteno »dostavo« kisika v mišice vidimo pri boleznih srca in ožilja (nižji minutni volumen srca, motena vazoregulacija, ateroskleroza ipd.) in pljuč (KOPB, pljučna hipertenzija ipd.). Redkeje je motnja prav na ravni mišice (npr. Živčno-mišične bolezni; še najbolj pogosta pa je tumorska kaheksija mišice zaradi apoptoze sarkomernih mitohondrijev). Odločanje za operabilnost bolnika z rakom je v največji meri odvisna seveda od »tehnične« operabilnosti samega rakavega tkiva (staging), takoj za tem

pa od »performance« statusa bolnika (lestvica WHO, Karnofskyjeva lestvica ipd.). Na teh lestvicah opisno ocenimo, kaj je pri običajnih življenjskih potrebah in dejavnostih sposoben narediti bolnik sam; jasna je povezava med perioperativnim tveganjem in oceno na lestvici, npr. lestvica WHO ima ocene med 0 in 5 – ocena 2 (sposoben skrbeti zase, a nesposoben za delo; v postelji /neaktiven več kot 50 % časa v dnevu) je že povezana s povečanim tveganjem za veliko operacijo; bolniki z oceno 3 in več pa so elektivno neoperabilni.

Te lestvice so vseeno v določeni meri neobjektivne, saj se zanašajo na bolnikovo anamnezo in njegovo percepcijo svoje stopnje aktivnosti. Zato je pomembno, da pri mejnih bolnikih (npr. WHO 2) opravimo meritev porabe kisika v telesu med naporom (preiskava se imenuje kardiopulomonalno obremenilno testiranje – CPET), ki »v številki« izmeri, koliko je bolnik zares sposoben. S to preiskavo torej objektiviziramo sposobnost bolnika za operativni poseg.

Perioperativno tveganje zajema tako medoperativne zaplete (oksigenacija, cirkulatorna stabilnost predvsem pri izgubah krvi ipd.) kot zgodnje perioperativne zaplete (težavna ekstubacija oziroma podaljšana umetna ventilacija, infektivni zapleti – pljučnice, sepsa, artimološki zapleti). Glede na izmerjeno aerobno zmogljivost na testu CPET (bolnika obremenimo do VO₂max) se odločamo glede na tabelo 1.

Tabela 1. Perioperativno tveganje glede na doseženo porabo kisika pri CPET

Poraba kisika	Perioperativno tveganje
Pod 10 ml/kgTT/min	Bolnik ni operabilen
10–15 ml/kgTT/min	Povečano perioperativno tveganje; potrebne so dodatne preiskave; ocena postoperativne funkcijske rezerve
Nad 15 ml/kgTT/min	Ni zadržkov za operacijo

OCENA OPERABILNOSTI ZA RESEKCIJO PLJUČNIH TUMORJEV Z TORAKOTOMIJO

Velika večina bolnikov s pljučnim rakom ima prizadeta pljuča tudi zaradi osnovne bolezni (KOPB oz. emfizem ali pljučna fibroza), zato je treba v predoperativni obdelavi opraviti preiskavo pljučne funkcije, in sicer spirometrijo (po aplikaciji bronhodilatatorja) in difuzijsko kapaciteto pljuč. Pri prvi ocenjujemo predvsem vrednosti FEV₁. Glede na izmerjene vrednosti in glede na predpostavko, da vsak pljučni segment prispeva enako k delovanju pljuč (izjema je le lingula levega krila) lahko izračunamo, koliko režnjev se lahko odstrani, da postoperativni FEV₁ ne bo nižji od 1000 ml in difuzija ne manjša od 30 %. Nekateri avtorji pri FEV₁ upoštevajo omejitev post-operativne izračunane vrednosti 40 %.

Formula upošteva 18 funkcionalno enakih segmentov. V tabeli 2 je prikazan izračun, ki se v aplikaciji Excel izpiše po vnosu izmerjenega FEV₁ in DICO.

Tabela 2. Izračun operabilnih segmentov na podlagi FEV1 in DICO

FEV1 v ml	DICO v %	izračun segmentov iz FEV1	izračun segmentov iz DICO
1000	30	0	0
1000	30	0	0
1200	40	3	4,5
1500	40	6	4,5
4500	100	14	12,6
1830	49	8,163934426	6,979591837
1000	30	0	0
1340	60	4,567164179	9
3030	51	12,05940594	7,411764706
3050	63	12,09836066	9,428571429
2400	61	10,5	9,147540984
2560	69	10,96875	10,17391304
1730	69	7,595375723	10,17391304

Formula: $x = ((18 \cdot a) - 1800) / a$

Za izračun DLCO je namesto črke A v formuli črka B.

Ppo FEV1 ne pod 1 liter.

Ppo DICO ne pod 30%.

Slaba stran take kalkulacije je neenakomerna prizadetost pljuč. Če se tumor nahaja v emfizemskem delu pljuč, ki k funkciji pljuč malo prispeva, se obseg odstranitve segmentov lahko poveča; obratno se zgodi, če je tumor v predelu funkcijsko ohranjenih pljuč. Najboljša metoda za ocenjevanje regionalne funkcije pljuč je ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pljuč, malo manj natančna pa ocena emfizema ali fibroze na podlagi CT slik pljučnega parenhima.

Izračun operabilno odstranljivih segmentov pljuč nima neposredne povezave z oceno operabilnosti glede na performance status bolnika in doseženo maksimalno porabo kisika. To moramo poleg omenjenega izračuna še posebej pomeriti. Je pa pri pljučnih bolnikih, ki imajo FEV1 nad 2000 ml in difuzijo nad 60 odstotkov, običajno možna pulmektomija (če seveda na telesno zmogljivost ne vplivajo bolezni drugih organov). Test, ki je dostopnejši in ga lahko opravimo, je tudi 6-minutni test hoje, ki pri prehojeni razdalji nad 400 m, če ob tem ni desaturacije pod 90 odstotkov, zanesljivo dovoljuje veliki operativni poseg.

Kaj se zgodi, če kirurg odstrani več segmentov, kot pokaže izračun? Predvsem gre za dolgotrajno prizadetost; pri perioperativni oskrbi se lahko pokaže potreba po prolongirani ventilaciji, dodajanju kisika po operaciji ali celo po treheotomiji.

1. Če je bil najslabši parameter FEV1, bo odstranitev prevelikega dela pljuč lahko povzročila dihalno odpoved zaradi okvare ventilacije. Bolnik bo lahko potreboval trajno ventilacijo na domu ali celo traheotomijo (hiperkapnična postoperativna dihalna odpoved).
2. Če je bil najslabši parameter DICO, bo odstranitev prevelikega dela pljuč lahko povzročila hipoksemično dihalno odpoved in potrebo po TZKD.

STOPENJSKO TESTIRANJE TELESNE ZMOGLJIVOSTI

Anamnestični podatki o telesni dejavnosti so lahko nezanesljivi, razen v primeru rednega udejstvovanja pri športu. Že v anamnezi skušamo oceniti tisto mejno zmogljivost, ki je za torakotomijo še potrebna, in sicer z vprašanjem: »Ali ste sposobni prehoditi dve nadstropji stopnic (11 metrov višinske razlike) tako, da se vmes ne ustavljate in pri hoji vodilno nogo

postavljate na naslednjo stopnico?» Če bolnika ne ustavi sapa ali bolečina v nogah, je to anamnestična meja, pri kateri razmišljamo o dodatnem testiranju.

Naslednji test, primeren za pljučnega bolnika, je šestminutni test hoje. Ta test je težje pravilno izvajati, saj potrebujemo vsaj 10 m dolg raven hodnik z oznakami na začetku in na koncu; bolnik poskuša v krogih v šestih minutah prehoditi čim večjo razdaljo. Med testom kontinuirno merimo pulzno saturacijo s kisikom in vsako minuto ocenjujemo stopnjo dispneje po analogni lestvici med 0 in 11 (Borgova lestvica dispneje). Ta test je že nekoliko objektivnejši; rezultat prehojene razdalje nad 400 m pomeni zadostno aerobno rezervo in nizko operativno tveganje.

Test je koristen tudi z drugega vidika. Če med testom bolnik desaturira pod 90 odstotki in ob tem prehodi več kot 400 m ob zmerni dispneji (npr. pod 8 enot Borgove lestvice), smo lahko dokaj prepričani, da je za svoj napor že razvil kompenzacijske mehanizme, ki preprečujejo nastanek metabolne laktacidoze pri naporu. Tak bolnik je že zelo dobro »rehabilitiran« in predoperativna rehabilitacija oziroma aerobna vadba ne bo veliko pripomogla k boljšemu izidu operacije.

Po drugi strani pa bolnik, ki zelo hitro razvije visoko stopnjo dispneje, obenem pa ne desaturira, verjetno ni optimalno telesno pripravljen ali pa bronhialna obstrukcija ni optimalno zdravljena. Tak bolnik je primeren za predoperativno intervencijo, ki optimizira terapijo pljučne bolezni in izboljša aerobno zmogljivost (vadba).

Najbolj objektivni na zadnji stopnji naše ocene telesne zmogljivosti pa je kardiopulmonalno obremenitveno testiranje z merjenjem porabe kisika preko maske med naporom (CPET). Ta test opravimo pri tistih vrednostih spirometrije in difuzijske kapacitete pljuč, ki postoperativno lahko vodijo v trajno potrebo po neinvazivni ventilaciji, traheotomiji ali trajnem zdravljenju s kisikom. Ta test uporabimo tudi pri pridruženih ishemičnih boleznih srca, saj se med naporom beležijo tudi ishemične spremembe v EKG in ustrezna simptomatika.

OPERABILNOST BOLNIKA ZA MALO INVAZIVNO TORAKALNO OPERACIJO (VATS)

Torakotomija VATS in odstranitev dela pljuč sta povezani z manj zapleti in krajšim poopertivnim potekom. Bolniki, ki so primerni za ta poseg, so lahko tudi slabše telesno zmogljivi in so kriteriji za operabilnost lahko mejni, pa je bolnik še sposoben za poseg.

ZAKLJUČEK

Stopnja telesne dejavnosti posameznika (predvsem v starosti nad 50 let) odloča o operabilnosti in s tem o preživetju, če pride do potrebe po veliki operaciji. Z redno telesno dejavnostjo ohranjamo nižjo biološko starost organizma, kar nam tudi v poznih kronoloških letih omogoča varne operativne posege in kakovostno postoperativno življenje. Telesno zmogljivost ocenjujemo stopenjsko od enostavnih do zahtevnejših testov. Izmera porabe kisika s CPET je najbolj objektivna preiskava, ki nam pri določanju o operabilnosti lahko odločilno pomaga. Vsako elektivno operacijo pa izvedemo v času, ko je pljučna bolezen stabilna, dobro nadzorovana in ima redno terapijo.

LITERATURA

1. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:Suppl 5:e166S-e190S.
2. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT; American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:Suppl 3:161S–77S.
3. Granger C, Cavalheri V. Preoperative exercise training for people with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;9:CD012020.
4. Petrella F, Cara A, Cassina EM, Faverio P, Franco G, Libretti L, Pirondini E, Raveglia F, Sibilia MC, Tuoro A, Vaquer S, Luppi F. Evaluation of preoperative cardiopulmonary reserve and surgical risk of patients undergoing lung cancer resection. *Ther Adv Respir Dis* 2024;18:17534666241292488.
5. Yun J, Lee J, Shin S, Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy in the treatment of large lung cancer: propensity-score matched analysis. *J Cardiothorac Surg* 2022;17:2.



**ENDOKRINOLOGIJA,
DIABETES IN
BOLEZNI PRESNOVE**

VI

SAMOZDRAVLJENJE NA PODROČJU TIROLOGIJE

SELF-TREATMENT IN THE FIELD OF THYROIDOLOGY

SIMONA GABERŠČEK

IZVLEČEK

Na področju tirologije je samozdravljenje precej razširjeno in najpogosteje vključuje uporabo prehranskih dopolnil, različne načine prehranjevanja in izbiro alternativnih pripravkov za zdravljenje hipotiroze. Za sintezo ščitničnih hormonov je nujen ustrezen vnos joda, ki ga najenostavneje zagotovimo z uporabo jodirane soli. Za odrasle je priporočeni dnevni vnos joda 150 µg. Ob ustreznem vnosu joda prehranska dopolnila niso potrebna oziroma so lahko celo škodljiva, če je z njihovo uporabo presežen dnevni varni vnos joda, ki je za odrasle 600 µg. Prehranska dopolnila z največjo vsebnostjo joda so Lugolova raztopina, Jamieson Kelp Jod 650 µg, Jadrankina otopina in morske alge z jodom. Tveganje za premajhen vnos joda je povečano pri posameznikih, ki se odločijo za vegetarijansko ali vegansko prehrano. Brezglutenska dieta zaenkrat nima dokazanega ugodnega vpliva na potek Hashimotovega tiroiditisa, čeprav se bolniki zanjo pogosto odločijo. Cilj zdravljenja hipotiroze je normalizacija serumske koncentracije tirotopina, kar pri večini bolnikov dosežemo s preparati levotiroksina, ki so na voljo v Sloveniji. Kljub temu se nekateri bolniki samoiniciativno odločijo za preparate levotiroksina, ki so dostopni le v tujini, ali pa za kombinirane preparate, ki vsebujejo levotiroksin in liotironin. Morebitne težave ustrezno zdravljenih bolnikov s hipotirozo moramo obravnavati individualno.

Ključne besede: jod, selen, tirozin, vegetarijanstvo, veganstvo, brezglutenska dieta, Hashimotov tiroiditis, levotiroksin, liotironin.

ABSTRACT

In the field of thyroidology, self-medication is quite widespread and most often includes the use of dietary supplements, various diets and the selection of alternative preparations for the treatment of hypothyroidism. For the synthesis of thyroid hormones, an adequate intake of iodine is necessary, which is most easily ensured by using iodized salt. The recommended daily iodine intake for adults is 150 µg. With an adequate iodine intake, dietary supplements are not necessary or may even be harmful if their use exceeds the daily safe iodine intake, which is 600 µg for adults. Dietary supplements with the highest iodine content are Lugol's solution, Jamieson Kelp Iodine 650 µg, Jadranka's solution and seaweed with iodine. The risk of insufficient iodine intake is increased in individuals who choose a vegetarian or vegan diet. A gluten-free diet has not yet been proven to have a beneficial effect

on the course of Hashimoto's thyroiditis, although patients often choose this diet. The goal of hypothyroidism treatment is to normalize serum thyrotropin concentration, which is achieved in most patients with levothyroxine preparations available in Slovenia. However, some patients decide on their own to use levothyroxine preparations that are only available abroad, or to use combined preparations containing levothyroxine and liothyronine. Potential problems in adequately treated patients with hypothyroidism must be addressed individually.

Keywords: iodine, selenium, tyrosine, vegetarianism, veganism, gluten-free diet, Hashimoto's thyroiditis, levothyroxine, liothyronine.

UVOD

Samozdravljenje ostaja tudi v 21. stoletju, ko imamo na voljo medicino, podprto z dokazi, eden od načinov, s katerim si ljudje poskušajo pomagati, ko zbolijo. K razširjenosti samozdravljenja verjetno prispeva tudi dostop do velike količine strokovnih in laičnih informacij ter možnost nakupa najrazličnejših pripomočkov in preparatov na spletu. Samozdravljenje zaznavamo tudi na področju tirologije. Ščitnične bolezni so pogoste, njihov potek pa kroničen. Zaradi njihovih značilnosti in dobre organizacije tirološke službe se zelo redko končajo smrtno. Prav to je verjetno eden od razlogov, zakaj se bolniki s ščitničnimi boleznimi počutijo dovolj varne, da se odločijo za samozdravljenje. Ta občutek varnosti pa je pogosto varljiv, saj so lahko posledice napačnih izbir pri samozdravljenju zelo resne, včasih celo smrtne. V prispevku bom predstavila najpogostejše izbire pri samozdravljenju na področju tirologije.

PREHRANSKA DOPOLNILA

Trg prehranskih dopolnil je izjemno razvit in v oglaševanju zelo spreten. Dostopna so brez večjega truda. Za nakup prehranskih dopolnil ne potrebujemo recepta, vendar to še ne pomeni, da so povsem varna, kot je omenil dr. Matija Cevc: »Prepričanja, da so izdelki, za katere recept ni potreben, brez vsakršnih neželenih učinkov, ne držijo.« (1) Zelo pomembno »zdravilo« današnje dobe je zadržan in kritičen odnos do spletne ponudbe prehranskih dopolnil.

Jod

Preskrba z jodom

Ščitnica potrebuje za svoje delovanje ustrezen vnos joda, ki je sestavni del ščitničnih hormonov tetrajodtironina oziroma tiroksina (T_4) in trijodtironina (T_3). T_4 vsebuje štiri, T_3 pa tri atome joda. Priporočeni dnevni vnos joda za odrasle je 150 μg . V Sloveniji dosežemo takšen vnos joda z uporabo ustrezno jodirane kuhinjske soli (2). Jodiranje soli je v Sloveniji urejeno s Pravilnikom o kakovosti jedilne soli in Pravilnikom o jodiranju jedilne soli (3, 4). V slednjem piše v 4. členu: »Jedilna sol se jodira s 25 mg kalijevega jodida na 1 kg soli, tako da v 1 kg soli ni manj kot 20 mg in ne več kot 30 mg kalijevega jodida, ali z 32 mg kalijevega jodata na 1 kg soli, tako da v 1 kg ni manj kot 26 in ne več kot 39 mg kalijevega jodata. Obveznost jodiranja iz prejšnjega odstavka velja tudi za jedilno sol, ki se uporablja za proizvodnjo živil, razen v primerih, ko to iz tehnoloških razlogov ni dopustno oziroma smiselno. Ne glede na prvi in drugi odstavek tega člena nerafinirane morske jedilne soli z zaščitnim geografskim poimenovanjem in solnega cveta ni treba jodirati.« Zaradi načela Evropske unije o prostem pretoku oziroma enotnem trgu blaga pa imamo na policah naših trgovin tudi soli, ki niso ustrezno jodirane. Takšna je na primer himalajska sol, ki ne vsebuje skoraj nič joda. V slovenski raziskavi so

med 71, na trgu dostopnimi vzorci jedilne soli, ugotovili dobrih 40 odstotkov nejodiranih. Vendar pa je 95,9 odstotka prebivalcev vseeno uporabljalo jodirano sol, kar predstavlja povprečno raven 24,2 mg kalijevega jodida na kg soli. V nejodiranih soleh je bila povprečna raven kalijevega jodida 3,5 mg/kg (5). Velik delež nejodiranih soli predstavlja nišno tržišče za posameznike, ki se odločijo, da bodo uporabljali le nejodirano sol.

Prehranska dopolnila z jodom

Nekateri posamezniki, zlasti tisti, ki ne želijo uporabljati jodirane soli, poskušajo doseči ustrezen vnos joda z različnimi prehranskimi dopolnili. Nekaj je dostopnih v lekarnah, še več pa na spletu. Multivitaminski preparati z jodom običajno vsebujejo v eni tableti med 100 in 200 µg joda. V prosti prodaji je tudi preparat Jamieson Kelp Jod 650 µg, ki vsebuje v eni tableti 650 µg joda (6), kar močno presega priporočeni dnevni vnos joda. Podoben preparat je Jadrankina otopina, ki vsebuje rjave alge, bogate z jodom. Spletni prodajalec preparata navaja, da vsebuje 5 kapljic Jadrankine otopine 290 µg joda (7). Morske alge z jodom imajo pogosto ne povsem natančno definirano količino joda, običajno 1 mg na 100 mg alg. Zelo visoko koncentracijo joda ima Lugolova raztopina (vodna raztopina joda in kalijevega jodida): 2-odstotna vsebuje 51 mg joda na ml, 5-odstotna pa 126 mg joda na ml. Lugolova raztopina ima za peroralno uporabo le eno medicinsko indikacijo: predpišemo jo lahko bolnikom z bazedovko nekaj dni pred totalno tiroidektomijo, saj naj bi zmanjšala prekrvitev. Sicer je namenjena izključno zunanji uporabi, predvsem kot dezinfekcijsko sredstvo. Kljub temu jo nekateri uživajo per os. Pri takšni uporabi so opisani primeri poškodbe požiralnika. Strokovnjaki iz UKC Ljubljana smo zato že pred leti izdali javno opozorilo o nevarnostih laične uporabe Lugolove raztopine (8).

Posledice čezmernega vnosa joda

Zgornja meja varnega dnevnega vnosa joda za odrasle je 600 µg, nato pa se z nižanjem starosti znižuje in znaša 500 µg za mladostnike, stare 14-18 let, 300 µg za otroke, stare 7-10 let, 250 µg za otroke, stare 4-8 let (9).

Pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom, ki imajo okvarjeno avtoregulacijo, lahko čezmeren vnos joda povzroči hipotirozo ali jo poslabša. Pri bolnikih z bazedovko ali avtonomnim tkivom v ščitnici, ki imajo prekomerno stimuliran/aktiven receptor za tirotropin (*angl.* thyroid-stimulating hormone, TSH), pa lahko čezmeren vnos joda povzroči hipertirozo ali jo poslabša. Z motnjami delovanja ščitnice zaradi čezmernega vnosa joda ob uživanju prehranskih dopolnil se občasno srečamo tudi v klinični praksi. Zato je pri bolnikih s sumom na motnjo v delovanju ščitnice zelo pomembna anamneza glede načina prehranjevanja in morebitne uporabe prehranskih dopolnil.

Selen

Telo vsebuje 10 do 20 mg selena, od tega $0,72 \pm 0,44$ µg/g ščitničnega tkiva. Priporočeni dnevni vnos selena je 55 µg, maksimalna varna dnevna doza pa 800 µg. Selenmetionin se nahaja predvsem v kosmičih in mesu, selencistein pa v hrani živalskega izvora. Brazilski oreški lahko vsebujejo v 100 gramih tudi do 500 µg selena. Selen je sestavni del selenoproteinov, na primer dejodaz, ki sodelujejo v metabolizmu ščitničnih hormonov, ter glutathion peroksidaze, vključene v antioksidativne procese. Pomanjkanje selena zato zmanjša pretvorbo T_4 v T_3 ter poveča oksidativni stres in okvaro ščitničnega tkiva. Na področjih s pomanjkanjem selena so opisali večjo pojavnost Hashimotovega tiroiditisa. Pri bazedovki naj bi selen povzročil hitrejšo vzpostavitev evtiroidičnega stanja in upočasnil napredovanje ščitnične orbitopatije (10). Zaenkrat velja, da je koristno vzdrževati fiziološko koncentracijo

selena. Nadomeščanje selena je smiselno ob njegovem pomanjkanju, ni pa dokazov o siceršnji učinkovitosti nadomeščanja selena pri bolnikih z boleznimi ščitnice, razen pri bolnikih z blago do zmerno ščitnično orbitopatijo (10). Nekateri bolniki s Hashimotovim tiroiditisom uživajo selen v upanju, da bodo z znižanjem serumske koncentracije ščitničnih protiteles upočasnili razvoj bolezni. Mehanizem nastanka in razvoja Hashimotovega tiroiditisa je celično pogojen, zato znižanje serumske koncentracije protiteles ne more spremeniti poteka bolezni (11).

Tirozin

Tirozin je aromatska aminokislina, ki sodeluje v sintezi ščitničnih hormonov. Priporočene dnevne potrebe po tirozinu so približno 30 mg/kg telesne mase. V telesu se sintetizira iz fenilalanina. Vključevanje tirozina v prehrano zmanjša potrebe po fenilalaninu (12). Tirozin vsebujejo živila z visoko vsebnostjo beljakovin: piščanje in puranje meso, ribe, mleko, jogurt, skuta, sir, jajca, sojini izdelki in podobno. Na tržišču je na voljo prehransko dopolnilo, ki poleg 150 µg joda (rjava morska alga) in 80 µg selena vsebuje tudi 400 mg tirozina (13). Oglašujejo ga kot »podporo ščitnici«, ki naj bi »pomagala pri uravnavanju ščitničnih hormonov, pri hujšanju, krepila naj bi lase in nohte ter izboljšala kakovost kože, pomagala pri razstrupljanju črevesja, zmanjšala utrujenost in izčrpanost, podpirala normalno delovanje mišic« (13). Ob uživanju mešane prehrane in uporabi ustrezno jodirane soli tovrstnega prehranskega dopolnila ne potrebujemo. Če imamo bolezen ščitnice, nam lahko celo škodi. Z dodatnimi 150 µg joda dnevno lahko povečamo dnevni vnos joda na 300 µg ali celo več, s tem pa lahko sprožimo motnje v delovanju ščitnice ali jih poslabšamo.

Vitamin D

Velik del svetovnega prebivalstva živi na področjih s pomanjkanjem vitamina D. Povezano naj bi bilo z večjo pojavnostjo avtoimunskih bolezni (14). Izsledki metaanalize so pokazali, da je nadomeščanje vitamina D (2.800–60.000 IU/teden) v trajanju vsaj treh mesecev znižalo serumsko koncentracijo protiteles proti ščitnični peroksidazi pri posameznikih s pomanjkanjem vitamina D (15). Zaenkrat ni dokazov, da bi znižanje serumske koncentracije protiteles proti ščitnični peroksidazi dolgoročno pozitivno vplivalo na potek Hashimotovega tiroiditisa, saj je mehanizem nastanka in razvoja Hashimotovega tiroiditisa pogojen s celično imunostjo (11).

NAČIN PREHRANJEVANJA

Pomembno je, da v anamnezi sprašujemo tudi o prehranskih navadah, saj lahko vplivajo na delovanje zdrave in bolne ščitnice. V klinični praksi se srečujemo z bolniki, ki se odločijo, da bodo poskusili upočasniti potek ali omiliti izraženost ščitnične bolezni s spremembo načina prehranjevanja, običajno v upanju, da se bodo izognili uporabi zdravil. Najpogostejši tovrstni načini prehranjevanja so vegetarijanstvo, veganstvo, presnojedstvo in brezglutenska dieta.

Vegetarijanstvo in veganstvo

Vegetarijanci ne jedo mesa in se izogibajo izdelkom živalskega izvora. Nekateri vegetarijanci poleg rastlinske hrane uživajo tudi mlečne izdelke (laktovegetarijanstvo), nekateri jajca (ovovegetarijanstvo), nekateri mlečne izdelke in jajca (laktovovegetarijanstvo), obstajajo pa še druge kombinacije. Vegani pa ne uživajo mesa, mleka in jajc, med pa le občasno. Pri vegetarijancih so zaznali zmerno povečano tveganje za pojav hipotiroze (OR = 1,23, 95 % CI 1,07–1,42) (16). Raziskava ni bila zasnovana tako, da bi lahko ugotavljali vzročno povezavo.

Metaanaliza 11 raziskav je pokazala, da je veganska dieta povezana z manjšim vnosom joda in nižjo mediano koncentracijo joda v seču (17). Ta problem je bolj izražen na področjih brez programov jodiranja kuhinjske soli. Jodirana sol je najbolj učinkovit, varen in poceni način zagotavljanja ustreznega vnosa joda tudi za vegetarijance in vegane. Za vegane dodatno priporočajo jodirane rastlinske nadomestke za mleko, odsvetujejo pa morske alge, ker bi z njihovim uživanjem lahko presegli priporočeni dnevni vnos joda. Vegankam v rodni dobi priporočajo uživanje prehranskih dopolnil s 150 µg joda/tableto (18).

Presnojedstvo

Presna prehrana vključuje nekuhano in nepredelano hrano, najpogosteje surovo sadje in zelenjavo ter oreščke, ni pa nujno vegetarijanska. Vsebuje lahko tudi jajca, ribe, meso, mlečne izdelke. Na Kliniki za nuklearno medicino smo obravnavali primer 27-letnega bolnika, ki se je več let prehranjeval z izključno presno vegetarijansko hrano, ki je ni solil, pil pa je vodo. Poleg tega je užival večje količine zelenjave (sveže zelje, brokoli), ki vsebuje tiocianat, ta pa zavira transport joda v ščitnično celico. Zaradi takšnega načina prehranjevanja je bil vnos joda premajhen za sintezo ščitničnih hormonov. Zaradi hudega pomanjkanja joda ter zaviralnega učinka tiocianata sta se pri bolniku pojavili golša in huda hipotiroza, ki smo jo prehodno zdravili z levotiroksinom (L-T4). Bolnik je ob tem spremenil način prehranjevanja tako, da je povečal dnevni vnos joda. Čez nekaj mesecev smo lahko L-T4 ukinili, velikost in delovanje ščitnice pa sta se povsem normalizirala (19).

Brezglutenska dieta

Prevalenca celiakije pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo ščitnice je 1,4-odstotna (20). Obstajajo hipoteze, da lahko gluten prispeva k poslabšanju imunske pogojenosti bolezni (21), brezglutenska dieta pa naj bi imela splošni protivnetni učinek v ekstraintestinalnih avtoimunskih vnetnih boleznih (22). Zato je brezglutenska dieta precej popularna pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo ščitnice, zlasti pri tistih s Hashimotovim tiroiditisom, čeprav zaenkrat ni dokazanih koristi tovrstne diete (23). Tudi izsledki najnovejših raziskav niso pokazali zaščitnega učinka brezglutenske diete na avtoimunsko bolezen ščitnice, ugotovili pa so pozitivno korelacijo med tveganjem za Hashimotov tiroiditis in tveganjem za celiakijo (24). Pozitivni »učinek« brezglutenske diete pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom je morda posledica izboljšanja neprepoznane celiakije.

ZDRAVLJENJE HIPOTIROZE

Zlati standard zdravljenja hipotiroze je nadomeščanje tiroksina v obliki L-T4 (25). Cilj zdravljenja hipotiroze je normalizacija serumske koncentracije TSH in vzdrževanje te vrednosti. Za doseg tega cilja je potrebno dobro sodelovanje med bolniki, specialisti tirologi in družinskimi zdravniki. Po opravljenem pregledu pri specialistu in uvedbi L-T4 predstavljajo temelj tega sodelovanja telefonski posveti specialista tirologa z osebnimi ali lečečimi zdravniki. Izvajamo jih za tiste bolnike, pri katerih je to varno. Že večmesečno odstopanje TSH od normalnih vrednosti dokazano skrajša življenjsko dobo (26). Pri večini bolnikov uspemo doseči in vzdrževati normalno serumsko koncentracijo TSH.

Zdravila za zdravljenje hipotiroze

V Sloveniji sta na listo zdravil uvrščena dva preparata, ki vsebujeta L-T4: Euthyrox in Eltroxin, poleg tega pa lahko specialist tirolog izjemoma predpiše na beli recept še preparat Novothyral, ki vsebuje poleg 100 µg L-T4 še 20 µg liotironina (L-T3).

Nezadovoljstvo z zdravljenjem

Nekateri bolniki z zdravljeno hipotirozo se kljub normalni koncentraciji TSH ne počutijo dobro in slabo počutje povezujejo z boleznijo ščitnice in/ali preparatom L-T4, ki ga jemljejo. Na počutje vpliva veliko dejavnikov. Če je serumska koncentracija TSH v normalnem območju, je zelo malo verjetno, da bi bilo slabo počutje povezano s ščitnično boleznijo ali preparatom L-T4. Težave teh bolnikov je treba reševati individualno. Zanimivo je, da se je zdrav način življenja izkazal kot pomemben dejavnik izboljšanja duševnega zdravja in kakovosti življenja pri bolnicah s hipotirozo (27).

Samozdravljenje hipotiroze

Zaradi nezadovoljstva z zdravljenjem oziroma slabega počutja se nekateri bolniki samoiniciativno odločijo za menjavo Euthyroxa ali Eltroxina za kombinirane preparate, ki vsebujejo L-T4 in L-T3 ali za mehke želatinske kapsule Tiche ali raztopino Tirosint.

Kombinirano zdravljenje

Strokovna priporočila odsvetujejo rutinsko zdravljenje s kombinacijo L-T4 in L-T3, saj niso znani dolgoročni učinki kombinirane terapije, ob tem pa ni nikakršnih dokazov, da bi bila bolj učinkovita kot monoterapija z L-T4 (25). V kombiniranih preparatih je razmerje med T_4 in T_3 manjše (običajno 5 : 1), kot je fiziološko izločanje T_4 in T_3 (14 : 1). Bolniki, zdravljeni s kombinirano terapijo, dobijo preveliko količino T_3 . T_3 fiziološko nastaja iz T_4 . Razpolovna doba T_3 je kratka (0,75 dneva), zato kmalu po zaužitju njegova serumska koncentracija hitro poraste in nato hitro upade. Razpolovna doba T_4 je 6,7 dneva, njegova serumska koncentracija je stabilna. Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo L-T4 in L-T3, serumska koncentracija prostega T_3 pogosto niha, zlasti navzgor. Dolgoročne posledice takšnega nihanja prostega T_3 niso znane, vendar je zelo verjetno, da za zdravje niso koristne. Kombinirane terapije ne smemo uporabljati med nosečnostjo, ker je T_4 ključen za razvoj možganov pri plodu, kombinirani preparati pa vsebujejo manj T_4 kot preparati s samim L-T4. Pri nas bolnikom redko predpišemo kombinirano terapijo, vedno le po predhodni predstavitvi na konziliju. Te bolnike nato redno spremljamo.

Zdravljenje z mehкими želatinskimi kapsulami ali raztopino L-T4

V Italiji so na voljo tudi mehke želatinske kapsule Tiche in raztopina L-T4 Tirosint, ki se *in vitro* nekoliko bolje kot tablete raztapljajo pri pH nad 3. Pri zdravih posameznikih so mehke želatinske kapsule, zaužite na tešče, bioekivalentne s tabletami L-T4. Tudi za Tiche in Tirosint proizvajalec opisuje možne interakcije z absorpcijo, ki jo zmanjšujejo kalcijev karbonat, železov sulfat, antacidi, holestiramin. Mehke želatinske kapsule in raztopina L-T4 lahko predstavljajo drugo, nikakor pa ne prve linije zdravljenja hipotiroze. Za ugotavljanje morebitnih prednosti novih oblik L-T4 pri zdravljenju hipotiroze so potrebne randomizirane navzkrižne multicentrične raziskave. Morda se bodo izkazale kot koristne za bolnike z moteno absorpcijo, pri katerih težko dosežemo normalizacijo serumske koncentracije TSH (npr. bolniki po bariatrični operaciji, novorojenčki in otroci, bolniki, ki potrebujejo hranjenje po nazogastrični sondi) (28).

ZAKLJUČEK

Zaenkrat ni prepričljivih znanstvenih dokazov, da bi lahko z dodatnim vnosom selena, tirozina, vitamina D ali pa z vegetarijansko, vegansko, presno ali brezglutensko dieto preprečili nastanek ali omilili potek ščitničnih bolezni. Z nekaterimi ukrepi samozdravljenja jih lahko celo sprožimo ali poslabšamo, kar zlasti velja za čezmeren vnos joda. Za zdravje ščitnice

je najpomembnejši ukrep ustrezen dnevni vnos joda, kar najlažje dosežemo z uporabo ustrezno jodirane kuhinjske soli. Samozdravljenje hipotiroze s kombiniranimi preparati, ki vsebujejo L-T4 in L-T3, lahko brez strokovne indikacije in ustreznega nadzora povzroči zdravstveno škodo. Morebitne težave ustrezno zdravljenih bolnikov s hipotirozo moramo obravnavati individualno.

LITERATURA

1. Kaj vse gre lahko narobe pri samozdravljenju. Dosegljivo 20. 9. 2025 na URL <https://www.dnevnik.si/novice/slovenija/kaj-vse-gre-lahko-narobe-pri-samozdravljenju-2756084>.
2. Zaletel K, Gaberscek 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.
3. Republika Slovenija. Pravilnik o kakovosti jedilne soli. Uradni list RS, 19. 6. 2020, 89/20.
4. Republika Slovenija. Pravilnik o jodiranju jedilne soli. Uradni list RS, 21. 7. 2018, 47/18.
5. Žmitek K, Pravst I. Iodisation of salt in Slovenia: increased availability of non-iodised salt in the food supply. *Nutrients* 2016;8:434.
6. Jamieson Kelp Jod 650 µg. Dosegljivo 7. 9. 2025 na URL <https://www.lekarnar.com/izdelki/jamieson-kelp-jod-650-mg-tablete>.
7. Biljni koncentrat bogat jodom: Jadrankina otopina. Dosegljivo 24. 9. 2025 na URL <https://jadrankinaotopina.com/proizvod/biljni-koncentrat-bogat-jodom-jadrankina-otopina/>.

8. V UKC opozarjajo pred zavajajočim oglaševanjem Lugolove raztopine. Dosegljivo 25. 9. 2025 na URL <https://www.rtvsl.si/tv/info/koda/v-ukc-opozarjajo-pred-zavajajocim-oglasovanjem-lugolove-raztopine/379053>.
9. European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of iodine. Dosegljivo 7. 9. 2025 na URL https://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out146_en.pdf.
10. Souza LSL, Campos RO, Braga JS Filho, Jesus JDS, Ramos HE, Anunciação SM, et al. Selenium nutritional status and thyroid dysfunction. *Arch Endocrinol Metab* 2025;69:e230348.
11. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics* 2011;12:576-88.
12. Fürst P, Stehle P. What are the essential elements needed for the determination of amino acid requirements in humans? *J Nutr* 2004;134:Suppl 6:1558S-65S.
13. Thyrolux. Dosegljivo 21. 9. 2025 na URL <https://www.sensilab.si/sensilab-thyrolux>.
14. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant BW et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmunity Rev* 2013;12:976-89.
15. Luo D, Li B, Shan Z, Teng W, Liu Q, Li J. The impacts of vitamin D supplementation on serum levels of thyroid autoantibodies in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *PeerJ* 2025;13:e19541.
16. Candussi CJ, Bell W, Thompson AS, Knüppel S, Gaggli M, Světnička M, et al. Risk of hypothyroidism in meat-eaters, fish-eaters, and vegetarians: a population-based prospective study. *BMC Med* 2025;23:269.
17. Eveleigh ER, Coneyworth L, Welham SJM. Systematic review and meta-analysis of iodine nutrition in modern vegan and vegetarian diets. *Br J Nutr* 2023;30:1580-94.
18. Croce L, Rotondi M, Ruggeri RM: Modern challenges of iodine nutrition: vegan and vegetarian diets. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025;16:1537208.
19. Zaletel K, Gaberšček S, Doma A, Hojker S. Huda hipotiroza zaradi pomanjkanja joda ob neslani presni vegetarijanski prehrani. *Med Razgl* 2012;51:219-24.
20. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebwohl B, Green PHR, Kämpe O, et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:880-90.
21. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T. Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease. *Nutr Rev* 2017;75:1046-58.
22. Bruzzese V, Scolieri P, Pepe J. Efficacy of gluten-free diet in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2021;72:213-17.
23. Pobłocki J, Pańka T, Szczuko M, Telesiński A, Syrenicz A. Whether a gluten-free diet should be recommended in chronic autoimmune thyroiditis or not? A 12-month follow-up. *J Clin Med* 2021;10:3240.
24. Pu YH, Long CY, Yue RS, Zhang BX, Jiang YY, Li ZH. Autoimmune thyroid disease, celiac disease and gluten-free diet: a Mendelian randomization study. *Br J Nutr* 2025;18:1-27.
25. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Eur Thyroid J* 2021;10:10-38.
26. 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.
27. Gacek M, Wojtowicz A, Kędzior J. Pro-health behaviour and depressive symptoms as well as satisfaction with and quality of life among women with Hashimoto's disease. *Eur Investig Health Psychol Educ* 2025;15:97.
28. Centanni M, Duntas L, Feldt-Rasmussen U, Koehle J, Peeters RP, Razvi S, et al. ETA guidelines for the use of levothyroxine sodium preparations in monotherapy to optimize the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2025;14:e250123.

OBRAVNAVA ŠČITNIČNEGA NODUSA – KLINIČNA POT

MANAGEMENT OF THYROID NODULE – CLINICAL PATHWAY

KATJA ZALETEL, SIMONA GABERŠČEK

IZVLEČEK

Prevalenca ščitničnih nodusov je visoka in v Sloveniji znaša približno 45 odstotkov. S kliničnim pregledom odkrijemo le okoli 5 odstotkov nodusov, večino pa naključno pri slikovnih preiskavah, opravljenih zaradi drugih vzrokov. Ocena nodusov zahteva celosten pristop, ki vključuje usmerjeno anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave, ultrazvok (UZ) ter v izbranih primerih še scintigrafijo ščitnice in UZ vodeno tankoigelnno biopsijo. UZ omogoča natančno morfološko oceno nodusov, kadar je ščitnica sicer zdrava, medtem ko je ta otežena pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi ščitnice, ki so v Sloveniji pogoste. UZ preiskava ne omogoča prepoznavanja avtonomnih nodusov. Te noduse lahko opredelimo le s scintigrafijo ščitnice, pri kateri se prikažejo kot scintigrafsko »vroči«. S scintigrafijo opredelimo tudi hipofunkcijske ali »hladne« noduse, pri katerih je indicirana UZ vodena tankoigelnna biopsija. V prispevku je predstavljena klinična pot obravnave bolnika s ščitničnim nodusom, ki zajema napotitev, diagnostično opredelitev in odločitev o zdravljenju. Skladnost s klinično potjo omogoča izbiro najustrežnejšega terapijskega pristopa, kot so spremljanje, kirurško zdravljenje, minimalno invazivne tehnike ali zdravljenje z radioaktivnim jodom-131. Ob visoki prevalenci ščitničnih nodusov je kakovostna obravnava ključna, saj želimo pravočasno prepoznati in ustrezno zdraviti bolnike, ki to potrebujejo, hkrati pa se izogniti nepotrebni obremenitvi zdravstvenega sistema z obravnavo tistih, pri katerih zdravljenje ni potrebno.

Ključne besede: ščitnični nodus, ultrazvok, scintigrafija ščitnice, tankoigelnna biopsija, zdravljenje.

ABSTRACT

The prevalence of thyroid nodules is high, reaching approximately 45% in Slovenia. Only about 5% of nodules are detected through clinical examination, while most are discovered incidentally during imaging performed for other reasons. The evaluation of nodules requires a comprehensive approach that includes targeted history-taking, clinical examination, laboratory testing, ultrasound (US), and, in selected cases, thyroid scintigraphy and US-guided fine-needle aspiration biopsy. US enables accurate morphological assessment of nodules when the thyroid is otherwise healthy, while this assessment is more difficult in patients with autoimmune thyroid diseases, which are common in Slovenia. US cannot identify autonomous nodules, which can only be defined by thyroid scintigraphy, where they

appear as "hot" nodules. Scintigraphy also identifies hypofunctioning or "cold" nodules, for which US-guided fine-needle aspiration biopsy is indicated. This paper presents the clinical pathway for the management of patients with thyroid nodules, including referral, diagnostic evaluation, and treatment decision-making. Adherence to the clinical pathway ensures the selection of the most appropriate therapeutic approach, such as follow-up, surgery, minimally invasive techniques, or treatment with radioactive iodine-131. Given the high prevalence of thyroid nodules, high-quality management is essential to ensure timely identification and appropriate treatment of patients who require it, while avoiding unnecessary burden on the healthcare system by treating those for whom intervention is not needed.

Keywords: thyroid nodule, ultrasound, thyroid scintigraphy, fine-needle aspiration biopsy, treatment.

UVOD

Ščitnični nodus je opredeljen kot jasno omejena lezija znotraj ščitnice, ki se na slikovni preiskavi razlikuje od preostalega ščitničnega tkiva. Nekatere noduse klinično prepoznamo že z inspekcijo in palpacijo ščitnice. Netipne noduse, odkrite naključno pri slikovnih preiskavah, imenujemo incidentalomi. Pomemben vir naključno odkritih, asimptomatskih lezij v ščitnici so slikovne preiskave, opravljene zaradi drugih razlogov – predvsem ultrazvok (UZ) vratu in žilni dopler, v manjši meri pa tudi računalniška tomografija, magnetna resonanca ter pozitronska emisijska tomografija (PET) s fluorodeoksiglukoza (1,2).

ZNAČILNOSTI ŠČITNIČNIČNIH NODUSOV

Bolniki z nodusom v ščitnici lahko oteklino na vratu opazijo sami ali pa jo zazna nekdo drug. Pogosto se pojavi občutek tujka ali tiščanja v vratu, pri hitro rastočih nodusih pa tudi bolečina. Večji nodusi lahko zaradi pritiska na sapnik povzročijo dispnejo, občutek dušenja, kašelj ali celo stridor. Redkeje se zaradi pritiska na povratni grlni živec pojavi hripavost. Zelo velika golša lahko povzroči tudi sindrom zgornje votle vene. S kliničnim pregledom noduse ugotovimo pri približno 5 odstotkih ljudi. Ocenjujemo lego, velikost, premakljivost, čvrstost in občutljivost nodusa, pa tudi morebitno prisotnost bezgavk na vratu (3).

Ocenjena prevalenca ščitničnih nodusov, odkritih z UZ, se giblje med 20 in 68 odstotki. Na razlike vplivajo predvsem demografski dejavniki, saj prevalenca narašča s starostjo in indeksom telesne mase ter je večja pri ženskah. Pri nosečnicah znaša okrog 30 odstotkov, pri čemer se v tretjem trimesečju število in velikost nodusov pomembno povečata. Z nezadostno preskrbo z jodom sta povezana tako pojav golšavosti kot večja pojavnost nodusov. Poleg tega je odkrivanje nodusov močno odvisno od zmogljivosti UZ opreme, saj sonde z višjo frekvenco in boljšo ločljivostjo omogočajo odkrivanje večjega števila nodusov (4,5). Ocena nodusov je otežena tudi pri bolnikih s pridruženimi avtoimunskimi boleznimi ščitnice, ki so v Sloveniji pogoste – prevalenca ščitničnih protiteles v splošni populaciji znaša približno 18 odstotkov. Pri teh bolnikih je ščitnica na UZ pogosto hipoehogena in nehomogena s hipoehogeni lisami, ki predstavljajo limfocitne infiltrate in jih je treba razlikovati od pravih nodusov (6).

V Sloveniji je prevalenca ščitničnih nodusov 45 odstotkov, od tega je 14 odstotkov večjih od 0,5 ml. V približno polovici primerov gre za solitarni nodus, pri ostalih pa za dva ali več nodusov. Med ženskami v rodni dobi smo noduse ugotovili pri 23 odstotkih, pri čemer je bilo le 2

odstotka večjih od 0,5 ml. Prevalenca in velikost nodusov s starostjo pomembno naraščata. Pri ženskah v rodni dobi se število nodusov začne bistveno povečevati po 25. letu, medtem ko se število nodusov, večjih od 5 mm, izraziteje poveča šele po 40. letu starosti. Približno 10 odstotkov ščitničnih nodusov je avtonomnih, 5–10 odstotkov pa malignih. V Sloveniji letno odkrijemo približno 200 novih primerov raka ščitnice. Tveganje za raka ščitnice je večje pri tistih, ki so bili v otroštvu izpostavljeni radioaktivnemu jodu ali obsevanju v področju glave in vratu, ter pri tistih z dednimi dejavniki tveganja, kot so papilarni rak ščitnice v družini, familiarna adenomatozna polipoza, sindrom multiplih hamartomov ali multipla endokrina neoplazija (7). Ob visoki prevalenci nodusov je prepoznavanje bolnikov z rakom ščitnice velik izziv, saj želimo pravočasno prepoznati in ustrezno obravnavati tiste, ki potrebujejo zdravljenje, hkrati pa se izogniti nepotrebni obremenitvi zdravstvenega sistema z obravnavo bolnikov, ki zdravljenja ne potrebujejo (8,9).

TRIAŽA NAPOTNIC PRI BOLNIKI S SUMOM NA ŠČITNIČNI NODUS

Tirollog lahko ustrezno razvrsti napotnico glede na stopnjo nujnosti le, če napotnica vsebuje dovolj informacij. Pravilno izpolnjena napotnica omogoča ustrezno razvrstitev in pravočasen rok obravnave. Pri bolnikih s sumom na ščitnični nodus so ključni podatki o simptomih in znakih, načinu odkritja (na otip, z UZ ali drugo metodo), trajanju prisotnosti spremembe, klinični oceni velikosti in hitrosti rasti nodusa, pa tudi o morebitnih sumljivih bezgavkah na vratu. Pomembne so tudi informacije o izvidih opravljenih slikovnih preiskav, ki pa lahko pripomorejo k triažiranju le, če jih je opravil kompetenten strokovnjak. Zapis, kot na primer »strukturne spremembe v ščitnici«, namreč ne dajejo informacije, ali je v ščitnici res nodus, zato takšne napotnice ni mogoče ustrezno razvrstiti. Dopolniti jo je treba s klinično oceno ščitnice. Podatek o serumski koncentraciji tirotropina (TSH) na napotnici pri napotitvi bolnika s sumom na ščitnični nodus ni obvezen (3).

NUJNOST OBRAVNAVE PRI BOLNIKI S SUMOM NA ŠČITNIČNI NODUS

Nujno obravnavo (v 24 urah ali nekaj dneh) potrebuje bolnik, ki mu nodus ali golša povzroča dihalno stisko oziroma stridor, ter bolnik, ki ima zaradi nodusa bolečino v ščitnici.

V 14 dneh mora biti obravnavan bolnik ob sumu na raka v ščitnici, kadar ima na otip ali na UZ sumljiv nodus, hitro rastoč nodus, na otip ali UZ ugotovljene sumljive bezgavke na vratu, hripavost, povišano serumsko raven karcinoembrionalnega antigena ali kalcitonina ali žariščno zvečano metabolno aktivnost v področju nodusa, ugotovljeno s PET.

V treh mesecih mora biti obravnavan bolnik z na novo ugotovljenim nodusom v ščitnici, ki je > 1 cm in nima sumljivih značilnosti ali bolnik z že znanim nodusom v ščitnici, ki je bil že opredeljen kot benigni, sedaj pa počasi raste.

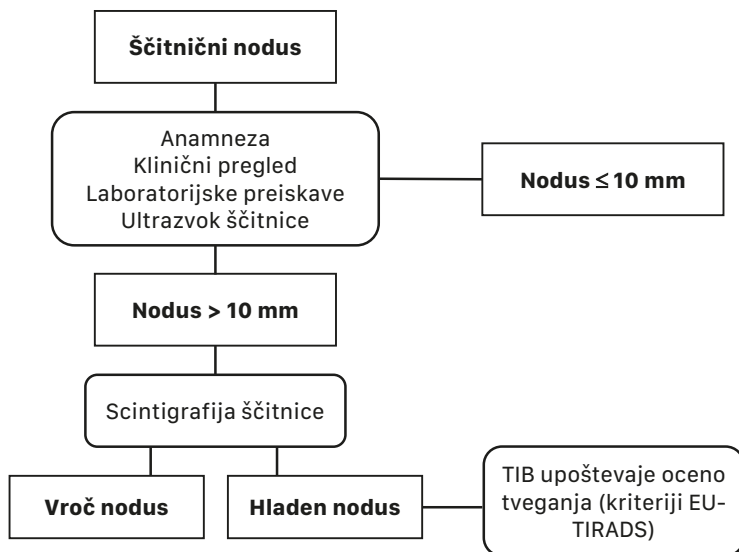
V šestih mesecih pa mora biti obravnavan bolnik z incidentalomom v ščitnici velikosti < 1 cm brez sumljivih značilnosti in z normalnim delovanjem ščitnice.

Bolnik z nodusom v ščitnici ima lahko pridruženo motnjo delovanja ščitnice, ki je najpogostejše posledica čezmernega izločanja ščitničnih hormonov iz avtonomnega nodusa ali pridružene avtoimunske bolezni ščitnice. Tak bolnik mora biti obravnavan nujno (v 24 urah ali nekaj dneh), kadar ima manifestno hipertirozo ali hipotirozo. Pri subklinični hipertirozi ali

hipotirozi pa je stopnja nujnosti odvisna od prisotnosti pridruženih bolezni oziroma drugih dejavnikov – ob njihovi prisotnosti naj bo bolnik obravnavan v 14 dneh, v njihovi odsotnosti pa najpozneje v treh mesecih (3).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Celostna opredelitev nodusa pri tirologu mora vključevati usmerjeno anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave, UZ in v izbranih primerih scintigrafijo ščitnice ter UZ vodeno tankoigelno biopsijo (slika 1).



Slika 1. Diagnostična obravnava bolnika s ščitničnim nodusom.

Legenda: EU-TIRADS – European Thyroid Imaging, Reporting and Data System; TIB – tankoigelna biopsija.

Laboratorijske preiskave

Z laboratorijskimi preiskavami preverimo delovanje žleze ter izmerimo koncentracijo tiroglobulina, ki je napovedni dejavnik za raka ščitnice pri folikularni in onkocitni neoplazmi. Ob sumu na medularnega raka ščitnice, ki izhaja iz parafolikularnih celic C, določimo tudi koncentracijo kalcitonina. Pri prvi obravnavi bolnika z nodusom v ščitnici preverimo še koncentracijo protiteles proti tiroidni peroksidazi in tiroglobulinu, saj ti podatki pomembno prispevajo k opredelitvi morebitne avtoimunske bolezni ščitnice ter celostni interpretaciji UZ izvidov in nadaljnjemu načrtovanju obravnave bolnika (6,8).

Ultrazvok ščitnice

Z UZ preiskavo ocenimo prisotnost, število, velikost in lego nodusov ter dodatne značilnosti, kot so ehogenost, struktura, oblika, robovi, prisotnost kalcinacij in prekrvljenost. Takšna ocena je zanesljiva, kadar je ščitnica zdrava in na UZ izoehogene, homogene zgradbe. Pri bolnikih s sočasno avtoimunsko boleznijo ščitnice pa je ocena nodusov zahtevnejša, saj hipoehogeni, lisasti zgradbi ščitničnega parenhima otežuje njihovo odkrivanje in opredelitev. V takšnih primerih je ključna celostna opredelitev, saj ocena tveganja in odločitev za UZ vodeno tankoigelno biopsijo temeljita tudi na drugih preiskovalnih metodah, kot sta palpacija in scintigrafija ščitnice (6).

Za maligne noduse so značilni hipoehogeni zgradba, nepravilna ter višja kot širša oblika, nepravilni robovi in prisotnost mikrokalcinacij. Z nobeno posamezno UZ značilnostjo nodusa ni mogoče zanesljivo razlikovati med malignimi in benignimi spremembami, zato je treba pri oceni tveganja upoštevati kombinacijo različnih značilnosti. Uporabno orodje pri opredelitvi tveganja za malignost ščitničnega nodusa so smernice za slikovno diagnostiko, poročanje in klasifikacijo ščitničnih sprememb (*angl.* Thyroid Imaging, Reporting and Data System – TIRADS), ki so jih oblikovala različna strokovna združenja. Višje kategorije v sistemu TIRADS so povezane z večjo verjetnostjo malignosti (1,6).

Poudariti je treba, da klasifikacija TIRADS ni primerna za opredelitev pomembne podskupine praviloma benignih avtonomnih nodusov, ki so na scintigrafiji »vroči« in pri katerih UZ vodena tankoigelnna biopsija ni utemeljena. Avtonomni nodusi se z UZ preiskavo ne razlikujejo od drugih nodusov, pri čemer se znaten delež teh uvršča celo v višje kategorije TIRADS. Edina diagnostična preiskava, ki omogoča njihovo zanesljivo opredelitev, je scintigrafija ščitnice (10).

Priporočila Evropskega tirolškega združenja EU-TIRADS (*angl.* European TIRADS) razvrščajo tveganje za malignost ščitničnih sprememb v pet kategorij glede na prisotnost in UZ videz nodusov (tabela 1). V prvo kategorijo se uvrščajo ščitnice brez nodusov, v peto kategorijo pa tiste, ki vsebujejo nodus z vsaj eno od štirih UZ značilnosti, ki so najtesneje povezane z malignostjo. V drugo, tretjo in četrto kategorijo spadajo nodusi z majhno do zmerno verjetnostjo malignosti. UZ vodeno tankoigelnno biopsijo priporočajo pri nodusih pete kategorije, večjih od 10 mm, pri nodusih četrte kategorije, večjih od 15 mm, ter pri nodusih tretje kategorije, večjih od 20 mm (slika 2) (1).

Tabela 1. Kategorije EU-TIRADS pri opredelitvi tveganja za malignost ščitničnega nodusa (1,6).

Kategorije EU-TIRADS	1	2	3	4	5
UZ značilnosti	Brez nodusa	Cističen, spongiformen	Ovoiden, jasni robovi, izo- oz. hiperehogen	Ovoiden, jasni robovi, blago hipoehogen	Nepravilna oblika, nepravilni robovi, mikrokalcinacije, hipoehogen
Tveganje za malignost (%)	/	≈ 0	2–4	6–17	26–87

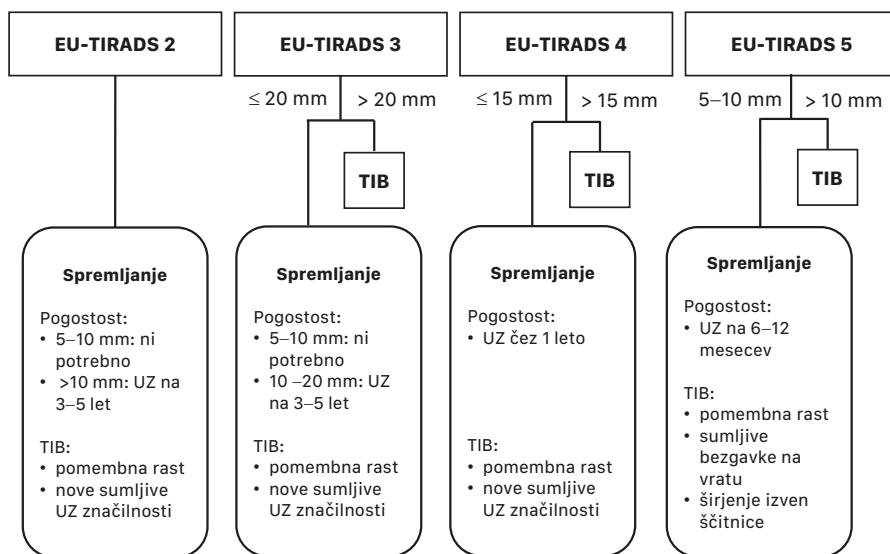
Legenda: EU-TIRADS – European Thyroid Imaging, Reporting and Data System; UZ – ultrazvok.

Scintigrafija ščitnice

Scintigrafija ščitnice je poleg UZ preiskave ključna slikovna metoda za oceno ščitničnih nodusov, saj omogoča oceno izraženosti natrijevega-jodidnega simporterja (NIS) na površini tirocitov. V avtonomnem tkivu je izraženost NIS povečana, zato takšni nodusi intenzivneje kopičijo Tc-99m pertehnetat ali jod-123 in so scintigrafsko »vroči«. Smernice Evropskega tirolškega združenja priporočajo scintigrafijo le pri bolnikih z znižano koncentracijo TSH, kar pa lahko vodi v spregled avtonomnih nodusov, saj njihova prisotnost ni vedno povezana z znižanim TSH (1). Naša retrospektivna analiza je pokazala, da ima skoraj polovica bolnikov z avtonomnim tkivom v ščitnici normalno koncentracijo TSH (11). Nacionalna priporočila zato svetujejo izvedbo scintigrafije pri vseh nodusih, večjih od 1 cm, kar je skladno s priporočili Evropskega združenja za nuklearno medicino (slika 1). Tankoigelnna biopsija je indicirana le pri scintigrafsko »hladnih« nodusih s sumljivimi UZ značilnostmi (7,10).

Ob napotitvi bolnika na scintigrafijo ščitnice je treba upoštevati dejavnike, ki vplivajo na aktivnost in izraženost natrijevega-jodidnega simporterja (NIS). Čezmeren vnos joda,

povezan z jemanjem amiodarona ali uporabo jodnega kontrasta v tednih pred preiskavo, zmanjša izražanje NIS v membrani tirocitov, kar oteži slikovno oceno nodusov. Tudi jemanje L-tiroksina pomembno zmanjša kakovost scintigrafije. Zato uvedba zdravljenja z L-tiroksinom pred napotitvijo k tirologu ni strokovno utemeljena, saj oteži celostno oceno delovanja ščitnice.



Slika 2. Kriteriji za izvedbo UZ-vodene TIB scintigrafsko hladnega nodusa (1).

Legenda: EU-TIRADS – European Thyroid Imaging, Reporting and Data System; TIB – tankoigelná biopsija; UZ – ultrazvok

Ultrazvočno vodena tankoigelná biopsija in citološka analiza

UZ vodena tankoigelná biopsija je indicirana pri bolnikih s scintigrafsko hladnimi nodusi, ki imajo anamnestične, klinične ali UZ značilnosti, povezane z večjim tveganjem za raka ščitnice, pa tudi pri bolnikih z zvišano serumsko koncentracijo tiroglobulina ali kalcitonina. Če je nodusov v ščitnici več, je treba indikacijo za preiskavo presojati za vsak nodus posebej (7).

Citopatološka diagnostika ščitničnih nodusov temelji na klasifikaciji po Bethesda, ki uporablja jasno opredeljene diagnostične kriterije in omogoča pripravo standardiziranih izvidov. Vključuje šest diagnostičnih kategorij, pri čemer ima vsaka kategorija določeno tveganje za malignost ter priporočila za nadaljnjo obravnavo (tabela 2). Več kot 90 odstotkov rakov ščitnice predstavlja diferencirani rak, h kateremu uvrščamo papilarni in folikularni tip. Redkejši so medularni in anaplastični rak, ploščatocelični ter mešani rak ščitnice, metastatske spremembe in ne-Hodgkinov limfom (12).

V retrospektivno analizo, izvedeno na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, smo v obdobju od januarja 2019 do aprila 2021 vključili 2167 citoloških vzorcev, pridobljenih z UZ vodenimi tankoigelnimi biopsijami ščitničnih nodusov. Med vsemi pregledanimi vzorci je bilo 168 (7,7 %) nediagnostičnih, 1750 (80,8 %) benignih, 37 (1,7 %) z neopredeljenimi atipijami folikularnih celic, 119 (5,5 %) folikularnih neoplazem ali sumljivih na folikularno neoplazmo, 25 (1,2 %) sumljivih na malignom in 68 (3,1 %) malignih (13).

Tabela 2. Diagnostične kategorije klasifikacije po Bethesda iz leta 2023 (12).

Diagnostična kategorija	Terminologija po Bethesda	Tveganje za malignost (% razpon)	Priporočilo za nadaljnjo obravnavo
I	Nediagostično	13 (5–20)	Ponovna TIB
II	Benigno	4 (2–7)	Klinično in UZ spremljanje
III	Atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N)	22 (13–30)	Ponovna TIB, molekularne preiskave, diagnostična lobektomija ali aktivno spremljanje
IV	Folikularna neoplazma	30 (23–34)	Molekularne preiskave, diagnostična lobektomija
V	Sumljivo za malignom	74 (67–83)	Molekularne preiskave, lobektomija ali skoraj totalna tiroidektomija
VI	Malignom	97 (97–100)	Lobektomija ali skoraj totalna tiroidektomija

Legenda: TIB – tankoigelná biopsija ; UZ – ultrazvok.

Druge slikovne preiskave

Kadar pri kliničnem pregledu ali UZ preiskavi posumimo na kompresijske znake, je rentgensko slikanje enostavna in dostopna metoda za oceno poteka, odmika ali stenoze sapnika. Pri sumu na retrosternalno golšo lahko s slikanjem SPECT (*angl.* Single Photon Emission Computed Tomography) z jodom-123 ocenimo prisotnost, lego in volumen ščitničnega tkiva, ki sega retrosternalno. Radiološke preiskave z jodnim kontrastom niso primerne za morfološko oceno, saj kontrast zavira izražanje NIS in tako oteži scintigrafsko oceno ščitničnega tkiva, pri bolnikih z avtonomnim tkivom pa lahko povzroči hipertirozo zaradi prekomernega vnosa joda.

ZDRAVLJENJE ŠČITNIČNIH NODUSOV

Pristop k zdravljenju je odvisen od narave, velikosti in lege nodusa, simptomov, ki jih povzroča, ter bolnikovih pridruženih bolezni. Večina nodusov je majhnih, benignih, asimptomatskih in ne zahteva zdravljenja. Možnosti zdravljenja večjih simptomatskih nodusov pa vključujejo spremljanje, kirurško zdravljenje, uporabo minimalno invazivnih tehnik ter zdravljenje z radioaktivnim jodom-131 (slika 3).

**Slika 3.** Načini zdravljenja ščitničnih nodusov (prirejeno po Studen KB, et al. (9)).

Legenda: UZ – ultrazvok.

Spremljanje

Spremljanje je ustrezen in varen pristop pri manjših nodusih, ki imajo glede na klinične, laboratorijske in UZ značilnosti nizko tveganje za malignom, pa tudi pri večjih nodusih, ki povzročajo blage simptome ali blage kompresijske znake, če je citološki izvid benigni in je tveganje za malignost majhno. Aktivno spremljanje je priporočljivo pri nodusih, manjših od 10 mm s sumljivimi UZ značilnostmi (slika 2 in 3). Po najnovejših priporočilih Ameriškega tirološkega združenja za obravnavo raka ščitnice je tak pristop ustrezen tudi za skrbno izbrane bolnike s citološko potrjenim papilarnim rakom ščitnice, manjšim od 10 mm, ki je omejen na ščitnico (14).

Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje predstavlja zlati standard za dokončno histopatološko diagnozo. Najpomembnejša indikacija za tak pristop je prisotnost malignega nodusa v ščitnici. Kirurški poseg je ustrezna izbira tudi pri nodusih s sumljivo citologijo, pri nodusih z neopredeljeno atipijo, ki niso primerni za aktivno spremljanje, ter pri simptomatskih nodusih, ki so bili citološko opredeljeni kot benigni in/ali z nizkim tveganjem na UZ, pa tudi pri tistih, ki povzročajo kompresijske znake (slika 3). Po tiroidektomiji je običajno treba trajno nadomestno zdravljenje z levotiroksinom. Najpogostejša zapleta sta prehodna ali trajna pareza povratnega grlnega živca (do 5 %) ter prehodni ali trajni hipoparatiroidizem (okoli 15 %). Tveganje za zaplete je večje pri totalni tiroidektomiji kot pri lobektomiji, vendar se z uporabo nevromonitoringa med operacijo pomembno zmanjša (9).

Zdravljenje z minimalno invazivnimi tehnikami

Minimalno invazivni posegi vključujejo UZ vodene tehnike termalne ablacije, ki uporabljajo različne vire energije (slika 3). V primerjavi s tiroidektomijo so manj invazivni, krajši, za bolnika in zdravstveni sistem manj obremenjujoči, ne zahtevajo splošne anestezije, povzročajo manj zapletov, po posegu pa je delovanje ščitnice praviloma ohranjeno. Poleg tega so tudi stroškovno ugodnejši. Med minimalno invazivna zdravljenja spadajo tudi netermalne tehnike, kot sta krioablacija in ireverzibilna elektroporacija, ki pa so za zdaj še v raziskovalni fazi in se v klinični praksi še niso uveljavile (9).

V klinični praksi sta se med tehnikami termalne ablacije najbolj uveljavili laserska in radiofrekvenčna ablacija, medtem ko so izkušnje z mikrovalovno ablacijo ter ablacijo z visoko-intenzivnim fokusiranim UZ za zdaj še omejene. Z uporabo teh metod se volumen nodusa v enem letu lahko zmanjša za 50–90 odstotkov, ob ponovni rasti pa je mogoče zdravljenje ponoviti. Metode termalne ablacije so primerne za zdravljenje benignih solidnih ali spongiformnih nodusov (9). Po najnovejših priporočilih Ameriškega tirološkega združenja za obravnavo raka ščitnice je tak pristop ustrezen tudi za skrbno izbrane bolnike s citološko potrjenim papilarnim rakom ščitnice, manjšim od 10 mm, ki je omejen na ščitnico (14).

Dodatna možnost pri zdravljenju simptomatskih enostavnih cist ali pretežno cističnih nodusov je sklerozacija z etanolom ali polidokanolom. Etanolna sklerozacija je učinkovita, vendar lahko zaradi prehajanja etanola v okolna tkiva povzroči bolečino na mestu aplikacije, redkeje pa tudi resnejše zaplete, kot sta pareza glasilke ali fibroza tkiv ob ščitnici. Polidokanol ima nekoliko blažji sklerozirajoči učinek, vendar je lažje dostopen in praviloma varnejši za uporabo (9).

Zdravljenje z radioaktivnim jodom-131

Zdravljenje z jodom-131 je uveljavljena učinkovita in varna metoda, kadar želimo odpraviti hipertirozo in/ali zmanjšati volumen tkiva ščitnice. Jod-131 je radioaktivno zdravilo, ki

ima razpolovno dobo 8 dni in je vir sevanja beta visoke energije s kratkim dosegom v tkivu. Zaradi teh specifičnih lastnosti selektivno povzroča destrukcijo tarčnega ščitničnega tkiva, pri čemer ne poškoduje okoliškega zdravega tkiva. V tirocite vstopa s pomočjo transportne beljakovine NIS. Pred določitvijo potrebne terapevtske aktivnosti joda-131 je treba pred aplikacijo opraviti scintigrafijo ščitnice s Tc-99m pertehnetatom ali jodom-123 ter izmeriti delež kopičenja. Če je kopičenje v ščitnici majhno, se za zdravljenje ne odločimo, saj v takem primeru ne bi dosegli zadostnega terapevtskega učinka, ker bi se v tarčnem tkivu nakopičilo premalo joda-131 (15).

Aplikacija joda-131 je terapevtska metoda izbora pri bolnikih z avtonomnim tkivom v ščitnici. Redkeje se za ta pristop odločimo pri bolnikih z evtirotično golšo s kompresijskimi znaki, kadar volumen ščitnice ne presega 100 ml – zlasti pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi ali pri tistih, ki so v preteklosti že imeli tiroidektomijo. Pri nekaterih bolnikih z rakom ščitnice se jod-131 uporablja za ablacijo ostankov ščitničnega tkiva po operaciji. V izbranih primerih lahko pred zdravljenjem z aplikacijo rekombinantnega humanega tirotropina (rhTSH) stimuliramo receptorje za TSH in tako povečamo privzem joda-131 v ščitnično tkivo. Bolniki z avtonomnim tkivom v ščitnici ali evtirotično golšo so po zdravljenju z jodom-131 večinoma evtirotični, vendar imajo večje tveganje za razvoj hipotiroze, zato po zdravljenju priporočamo redne letne kontrole koncentracije TSH (9,15).

ZAKLJUČEK

Ob visoki pojavnosti ščitničnih nodusov je celostni pristop, ki sledi nacionalnim priporočilom za obravnavo bolnikov z nodusi, ključen za ustrezno diagnostično opredelitev ter prepoznavo sprememb, pri katerih je indicirana UZ vodena tankoigelná biopsija. Zavedati se je treba, da nekatera mednarodna priporočila za izvedbo biopsije temeljijo predvsem na UZ oceni velikosti in značilnosti nodusov, zato ne upoštevajo pomembnih podskupin bolnikov, kot so osebe z avtonomnimi nodusi ali avtoimunskimi boleznimi ščitnice. Le kakovostna in celostna diagnostična opredelitev, ki jo v skladu s klinično potjo izvede tirolog, omogoča ustrezno odločitev o nadaljnjem zdravljenju.

LITERATURA

1. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023;12:e230067.
2. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid Incidentalomas: Epidemiology, Risk Stratification with Ultrasound and Workup. *Eur Thyroid J* 2014;3:154–63.
3. Gaberšček S, Bajuk Studen K, Bedernjak Bajuk N, Glogovšek M, Jugovac N, Krković D, et al. Opredelevitev stopnje nujnosti pri napotitvi tirolškega bolnika k specialistu. *Zdrav Vestn* 2020;88:607–15.
4. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Investigation* 2009;39:699–706.
5. Agrawal A, Shukla P, Taya S. Overview of thyroid gland characteristics in pregnancy using ultrasonography as an assessment tool. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2022;12:300.
6. Jarc A, Gaberšček S, Zaletel K. Ultrazvok ščitnice. *Med Razgl* 2024;63:337–52.
7. Bešić N, Grošelj A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pavec A, Klevišar Ivančič A, et al. Updated recommendations for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer. *Onkologija* 2022;76–106.
8. Gaberšček S. Pomen odkrivanja nodusov. Perić B, Perhavec Andraž, eds. V: Simpozij o nodusih v ščitnici: elektronski zbornik znanstvenih prispevkov. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2025. p. 44–50.
9. Studen KB, Domagała B, Gaberšček S, Zaletel K, Hubalewska-Dydejczyk A. Diagnosing and management of thyroid nodules and goiter – current perspectives. *Endocrine* 2024;87:39–47.
10. Kreissl MC, Ovčariček PP, Campenni A, Vrachimis A, Tuncel M, Giovanella L. The European Association of Nuclear Medicine (EANM)'s Response to the 2023 European Thyroid Association (ETA) clinical practice guidelines for thyroid nodule management and nuclear medicine: a deliberate oversight? *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2024;51:1678–81.
11. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol* 2013;79:867–73.
12. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol* 2023;12:319–25.
13. Vendramin A, Zupanc D, Pirnat E, Zaletel K, Bedernjak BN, Bajuk SK, et al. Incidence of non-diagnostic and undetermined cytologies in ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy specimens of thyroid nodules – a single-center cohort. *Endocrine Abstracts* 2022; 84:ps2-10-92.
14. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, Bischoff L, Bloom G, Brent GA, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2025; 35:841–985.
15. Zaletel K. Zdravljenje z radioaktivnim jodom. V: Fras Z, Košnik M, eds. 61. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino: Slovensko zdravniško društvo; 2019. p. 61–5.

INCIDENTALOM NADLEDVIČNICE – KLINIČNA POT

ADRENAL INCIDENTALOMA – CLINICAL PATHWAY

MOJCA JENSTERLE SEVER, TOMAŽ KOCJAN

IZVLEČEK

Incidentalom nadledvičnice je asimptomatska sprememba, odkrita naključno med diagnostiko ali zdravljenjem stanj, ki niso povezana z boleznimi nadledvičnic. Njihova prevalenca strmo narašča zaradi staranja prebivalstva in vse večjega števila opravljenih slikovnih preiskav. Večinoma gre za klinično nepomembne spremembe, redkeje pa zelo povečajo obolevnost in ogrozijo življenje. Sodobne smernice stremijo k racionalizaciji obravnave bolnikov z incidentalomi nadledvičnic, predvsem v smislu zmanjševanja nepotrebnih diagnostičnih postopkov in kontrolnih pregledov. Ko gre za radiološko očitno nesumljivo lezijo, endokrinološka obravnava ni potrebna, če bolnik ni kandidat za usmerjeno zdravljenje. Ključno je prepoznati incidentalome, pri katerih bolnik čim prej potrebuje aktivno ukrepanje. Zaradi pričakovanega porasta pojavnosti, omejenih specialističnih kapacitet in potrebe po enotni, učinkoviti ter z dokazi podprti obravnavi predstavlja posodobljeno klinično pot za bolnike z incidentalomom nadledvičnice.

Ključne besede: nadledvičnica, adenom, računalniška tomografija, feokromocitom, karcinom.

ABSTRACT

An adrenal incidentaloma is an asymptomatic lesion discovered incidentally during the diagnosis or treatment of conditions unrelated to adrenal diseases. Their prevalence is rising sharply due to population aging and the increasing number of imaging examinations performed. Most are clinically insignificant, but in rare cases they markedly increase morbidity and can be life-threatening. Modern guidelines aim to rationalize the management of patients with adrenal incidentalomas, particularly by reducing unnecessary diagnostic procedures and follow-up visits. When a lesion is radiologically clearly benign, endocrine evaluation is not required if the patient is not a candidate for targeted treatment. It is crucial to identify incidentalomas that require prompt active intervention. In view of the expected rise in incidence, limited specialist resources, and the need for standardized, efficient, and evidence-based management, we present an updated clinical pathway for patients with adrenal incidentalomas.

Keywords: adrenal gland, adenoma, computed tomography, pheochromocytoma, carcinoma

UVOD

Incidentalom nadledvičnice je asimptomatska sprememba, ki jo odkrijemo s slikovnimi preiskavami naključno med diagnostiko ali zdravljenjem stanj, ki niso povezana z boleznimi nadledvičnic. Iz definicije so izključeni tumorji, ki jih najdemo med obravnavo zaradi razmerljive maligne bolezni (staging) ali pri bolnikih z endokrinimi dednimi sindromi (1,2).

Trenutno ocenjena prevalenca naključno odkritih tvorbo v nadledvičnicah je 4–10 %, vendar še narašča zaradi staranja prebivalstva in vedno večjega števila opravljenih slikovnih preiskav, kar vodi v njihovo radiološko hiperdetekcijo. Incidentalom nadledvičnice odkrijemo pri približno 3 % 50-letnikov in pri več kot 10 % ljudi v starosti nad 70 let. Mediana starosti ob diagnozi je 62 let. Približno enako pogost je pri moških (45 %) in ženskah (55 %). Le 1 % vseh tumorjev nadledvičnic se pojavi pri mlajših od 18 let (1,2).

V večini primerov (80–85 %) so incidentalomi nadledvičnic histološko benigni kortikalni adenomi ali makronodularne hiperplazije. Večina – do 70 % – je hormonsko neaktivnih. Od 20 do 50 % vse avtonomne hormonske aktivnosti predstavlja blago avtonomno izločanje kortizola (*angl.* mild autonomous cortisol secretion, MACS). Incidentalomi, ki zahtevajo aktivno zdravljenje, so feokromocitomi, nekateri hormonsko aktivni adenomi, ki povzročajo MACS ali primarni aldosteronizem, adrenokortikalni karcinomi, zasevki, odkriti kot incidentalomi, in nekateri radiološko neopredeljivi tumorji (2). Kadar se tumor nadledvičnice pojavi pri otrocih in mladostnikih, gre tako rekoč vedno za klinično pomembno stanje, ki terja takojšnjo obravnavo pri specialistu (1,2).

Razvrstitev incidentalomov nadledvičnice glede na etiologijo in prevalenco je prikazana v tabeli 1.

Tabela 1. Etiologija in prevalenca tumorjev nadledvičnice, ki jih odkrijemo kot incidentalom (povzeto po (2)).

Adenom skorje nadledvičnice ali makronodularna bilateralna hiperplazija (80–85 %)
• Brez hormonske aktivnosti (40–70 %) • Blago avtonomno izločanje kortizola (MACS) (20–50 %) • Primarni aldosteronizem (2–5 %) • Cushingov sindrom (1–4 %)
Druge benigne lezije
• Mielolipom (3–6 %) • Ciste in psevdociste (1 %) • Ganglionevrom (1 %) • Švanom (< 1 %) • Hematom (< 1 %)
Feokromocitom (1–5 %)
Adrenokortikalni karcinom (0,4–4 %)
Druge maligne lezije; večinoma zasevki (3–7 %)

Legenda: MACS (*angl.* mild autonomous cortisol secretion) – blago avtonomno izločanje kortizola.

KLINIČNA POT BOLNIKA Z INCIDENTALOMOM NADLEDVIČNICE

Klinična pot obravnave bolnika z incidentalomom nadledvičnice določa strukturiran, stopenjski pristop k diagnostiki, triaži in zdravljenju z namenom zagotoviti enotno, učinkovito in na dokazih temelječo prakso. Jasno opredeljeni diagnostični kriteriji in algoritmi omogočajo racionalno uporabo specialističnih virov ter usmerjajo obravnavo k tistim bolnikom, ki od nje največ pridobijo.

1 Slikovna diagnostika

Incidentalom nadledvičnice je radiološka entiteta, zato je pri opredelitvi ključna radiološka ocena, ki določa nadaljnji diagnostični in terapevtski pristop (1,2). Pravilna izbira metode omogoča razlikovanje med benignimi in malignimi spremembami ter pomaga usmeriti bolnika k endokrinologu. V nadaljevanju so predstavljene radiološke metode in njihova diagnostična vrednost skupaj s kliničnimi priporočili za njihovo interpretacijo na primarni ravni obravnave.

1.1 Računalniška tomografija brez kontrastnega sredstva

Preiskava izbora za radiološko oceno nadledvičnic je računalniška tomografija (CT) brez kontrastnega sredstva (nativni CT abdomna ali toraksa s prikazom nadledvičnic) (2). Izvedeti moramo, ali gre za enostransko ali obojestransko spremembo, njeno velikost, homogenost ali heterogenost tumorske strukture, vsebnost maščobe, omejenost in znake lokalne invazije (1). Homogene, maščobno bogate spremembe z gostoto 10 Hounsfieldovih enot (HE) ali manj označimo za benigne. Gostota nad 10 HE ima namreč zelo visoko (100 % v šestih citiranih raziskavah) občutljivost za odkrivanje malignih sprememb, kar pomeni, da homogen tumor nadledvičnice z gostoto 10 HE ali manj tako rekoč nikoli ni malignen (2). Ekspertno mnenje je, da lahko gostoto na nativnem CT 10 HE ali manj zanesljivo uporabimo tudi za velike tumorje (velikost nad 4 cm) in za bolnike z visokim tveganjem za malignost, npr. z maligno boleznijo izven nadledvičnic (1). Povprečna specifičnost te vrednosti je sicer le 58 %, kar pomeni, da ima veliko benignih sprememb gostoto nad 10 HE. Če uporabimo gostoto nad 20 HE, je občutljivost za malignost še vedno zelo visoka (94 do 98 %). Ker ima po podatkih iz velikih serij do 7 % zasevkov gostoto med 11 in 20 HE, je nujna previdnost, še zlasti pri bolnikih z znano zgodovino maligne bolezni (2).

Če ima incidentalom na nativnem CT:

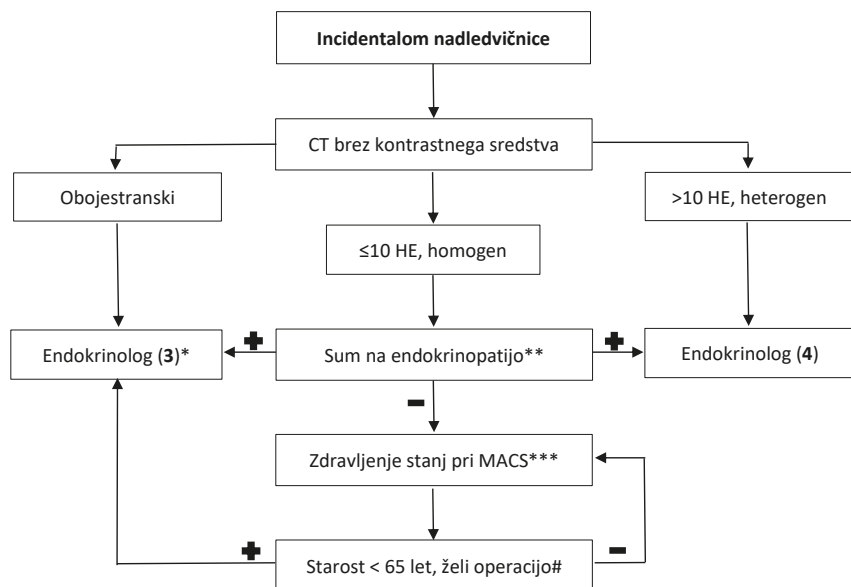
- nizko gostoto 10 HE ali manj in
- homogeno strukturo,

gre ne glede na velikost za benigno spremembo, ki ne terja dodatne slikovne diagnostike (2).

Pomembno! Vsi bolniki z incidentalomom nadledvičnic, ki ne izpolnjujejo obeh radioloških kriterijev (gostota 10 HE ali manj in homogenost tumorja), imajo neopredeljene tumorje, ki so potencialno lahko nevarni, zato potrebujejo napotitev k endokrinologu.

Klinična priporočila za primarno raven obravnave

- Bolnike z radiološko neopredeljenimi incidentalomi nadledvičnic je treba napotiti k endokrinologu s stopnjo nujnosti 4 (zelo hitro). Triažni specialist endokrinolog lahko prepozna bolnike za prednostno obravnavo znotraj stopnje nujnosti zaradi medicinskih indikacij, če so na voljo podatki o velikosti in homogenosti tumorja ter število HE, kot tudi relevantni klinični podatki o bolniku in pridruženih boleznih.
- K endokrinologu napotimo tudi vse bolnike z obojestranskimi incidentalomi nadledvičnic. Če so benignega videza, zadošča napotitev s stopnjo nujnosti 3 (redno). Če je katera od lezij neopredeljena, je potrebna napotitev s stopnjo nujnosti 4 (zelo hitro).



Slika 1. Klinična pot za obravnavo bolnika z incidentalomom nadledvičnice na primarni ravni.

* Če so benignega videza pod redno (3), sicer pod zelo hitro (4).

** Stopnja nujnosti določa endokrinopatija.

*** Arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, dislipidemija, osteoporoza ali pretekli srčno-žilni dogodki.

Odločitev o stopnji ukrepanja ni odvisna le od starosti, ampak je vedno individualno prilagojena kliničnemu stanju, zdravstvenemu tveganju in željam bolnika za operacijo.

Legenda: HE – Hounsfieldove enote; MACS – blago avtonomno izločanje kortizola (angl. mild autonomous cortisol secretion); CT – računalniška tomografija.

1.2 Računalniška tomografija s kontrastnim sredstvom

Računalniška tomografija (CT) z izplavljanjem kontrasta temelji na razliki v prekrvavitvi in prepustnosti žil benignih in malignih sprememb. Vse spremembe hitro kopičijo kontrast, vendar ga adenomi zaradi povečane prepustnosti žilja praviloma izločijo hitreje kot malignomi (3). Stopnja dokazov za opredelitev incidentalomov nadledvičnice je pri bolnikih, pri katerih je bil opravljen le CT s kontrastnim sredstvom, bistveno nižja kot pri nativnem slikanju. Ker je podatkov o zanesljivosti te metode malo in niso kakovostni (4–6), večina strokovnjakov meni, da za opredelitev narave incidentalomov nadledvičnice ni uporabna (7). Diagnostiko zato vedno dopolnimo z nativnim CT.

Klinična priporočila za primarno raven obravnave

- Če je na CT s kontrastnim sredstvom viden tumor nadledvičnice, ki je večji od 4 cm oziroma je po mnenju radiologa sumljiv ali pa gre za znano pridruženo maligno bolezen, bolnika napotimo k endokrinologu s stopnjo nujnosti 4 (zelo hitro).
- Če je na CT s kontrastnim sredstvom viden tumor nadledvičnice, ki je manjši od 4 cm, ni suspektnega videza in ne gre za znano pridruženo maligno bolezen, bolnika družinski zdravnik napoti na nativni CT trebuha. Napotitev k endokrinologu bo odvisna od izvida nativnega CT.

1.3 Magnetna resonanca

Za razlikovanje med benignimi in malignimi incidentalomi lahko uporabimo tudi magnetno resonanco (MR) s tehniko kemičnega premika, pri kateri je ključna razlika v vsebnosti maščobe. Zaradi odsotnosti ionizirajočega sevanja je MR metoda izbora pri otrocih, mladostnikih, ženskah v rodnem obdobju in nosečnicah ter pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in posameznikih, alergičnih na ionizirajoča kontrastna sredstva (1,2,8).

Klinična priporočila za primarno raven obravnave

- Posebne populacije, pri katerih je indicirana opredelitev tumorja nadledvičnic z MR (in ne s CT), potrebujejo napotitev k endokrinologu ne glede na izvid MR zaradi manjše pričakovane pojavnosti incidentaloma v teh skupinah in večje verjetnosti, da gre za klinično pomembno spremembo.
- Če gre za bolnika izven teh skupin in je na podlagi izvida MR s tehniko kemičnega premika radiolog ocenil, da gre za benigno spremembo, veljajo za napotitev enaka priporočila kot pri homogenih tumorjih z 10 HE ali manj na nativnem CT.

1.4 Pozitronska emisijska tomografija z 18F-fluorodeoksiglukoza

Pri bolnikih z anamnezo maligne bolezni in pri katerih sumimo, da bi lahko šlo za maligno bolezen, je izhodiščna slikovna preiskava, s katero odkrijemo tumor nadledvičnice, pogosto pozitronska emisijska tomografija z 18F-fluorodeoksiglukoza (18F-FDG PET). Gre za morfološko-funkcijsko nuklearnomedicinsko preiskavo, med katero spremljamo privzem z radioaktivnim izotopom 18F označene fluorodeoksiglukoze v različna tkiva. Višji privzem (*angl.* standardized uptake value, SUV) pomeni večjo presnovno aktivnost celic, kar nakazuje na malignost. Najpogosteje jo uporabljamo v kombinaciji s CT (9).

Klinična priporočila za primarno raven obravnave

- Kadar incidentalom nadledvičnice odkrijemo s PET-CT, je treba bolnika vedno napotiti k endokrinologu, ker je pri tej populaciji večja verjetnost, da gre za zasevek ali drugo klinično pomembno lezijo, ki zahteva dodatno opredelitev in usmerjeno obravnavo.

1.5 Ultrazvok

Z ultrazvokom (UZ) narave incidentaloma nadledvičnice ni mogoče opredeliti, ker ne omogoča natančne kvantifikacije vsebnosti maščobe in ocene drugih ključnih značilnosti (1,2). Občutljivost te metode za prikaz nadledvičnic je v veliki meri odvisna od spretnosti preiskovalca, v vsakem primeru pa je nižja kot pri CT ali MR in dosega pri incidentalomih, ki so manjši od 3 cm le 65 %. UZ preiskavo namreč motijo debelost, meteorizem in hiperinflacija pljuč, pogosti so tudi lažno pozitivni izvidi, predvsem na levi strani, kjer nas lahko zavedejo akcesorna vranica, rep trebušne slinavke ali črevesne vijuge (1,2).

Klinična priporočila za primarno raven obravnave

- Sum na incidentalom na podlagi UZ za napotitev k endokrinologu ne zadošča. Vedno ob sumu, postavljenem na podlagi ultrazvočne preiskave, bolnika najprej napotimo na CT brez kontrastnega sredstva oziroma v primeru posebnih populacij (npr. mladostniki, ženske v rodni dobi) na MR.

Tabela 2 povzema radiološke kriterije s stopnjami dokazov za razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji z metodami, ki so lahko vstopna točka klinične poti za bolnike z incidentalomi nadledvičnic na primarni ravni.

Tabela 2. Radiološki kriteriji za razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji nadledvičnic (povzeto po (1,2)).

Metoda	Značilno za benigno lezijo	Stopnja dokazov
Nativni CT	10 HE ali manj	⊕⊕⊕⊖
FDG-PET	Brez kopičenja radiofarmaka ali manj kopičenja kot v jetrih	⊕⊖⊖⊖
MR – kemični premik	Izguba intenzitete signala pri slikanju izven faze, ki je skladna z adenomom, bogatim z maščobo	⊕⊖⊖⊖
CT s kontrastnim sredstvom v pozni fazi	Relativno izplavljanje kontrastnega sredstva nad 58 %	⊕⊖⊖⊖

Legenda: stopnja dokazov – visoka (⊕⊕⊕⊕), srednja (⊕⊕⊕⊖), nizka (⊕⊕⊖⊖), zelo nizka (⊕⊖⊖⊖); CT – računalniška tomografija; FDG-PET – pozitronska emisijska tomografija z ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza; MR – magnetna resonanca.

2 Obravnava po slikovni diagnostiki na primarni ravni

Bolniki z radiološko neopredeljenimi tumorji potrebujejo obravnavo pri endokrinologu s stopnjo nujnosti 4 (zelo hitro).

Pri najbolj pogostih bolnikih s tumorji benignega izgleda naj sledi klinična presoja o potencialnih koristih endokrinološke obravnave, ki zajema hormonska testiranja. Klinična presoja naj poteka stopenjsko.

Klinična priporočila za primarno raven obravnave

- Vedno najprej natančno preverimo, ali bolniki vendarle nimajo kliničnih simptomov in znakov endokrinopatije zaradi avtonomnega izločanja hormonov iz nadledvičnice (Cushingov sindrom, primarni aldosteronizem, androgenizacija (npr. hirsutizem) pri ženskah, feminizacija (npr. ginekomastija) pri moških) (2). Če po usmerjeni obravnavi (anamneza, klinični pregled in laboratorijski testi, ki vedno vključujejo tudi elektrolite) potrdimo sum na endokrinopatijo, bolnika napotimo k endokrinologu skladno s triažnimi smernicami za napotno diagnozo Cushingov sindrom oziroma hiperkorticismem, primarni aldosteronizem, androgenizacija ali ginekomastija. Napotitev naj vedno vključuje podatke o incidentalomu ter patognomoničnih kliničnih in laboratorijskih najdbah.
- Če presodimo, da bolnik z incidentalomom nadledvičnice benignega izgleda nima očitne endokrinopatije, moramo iskati stanja, ki so morda povezana s hormonsko aktivnostjo tumorja zaradi MACS, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, dislipidemija, osteoporoza ali pretekli srčno-žilni dogodki (1,2). Izmerimo telesno maso in višino, obseg pasu, krvni tlak in izračunamo indeks telesne mase. Osnovni nabor laboratorijskih preiskav naj obsega glukozo na tešče, HbA1c, elektrolite, jetrne teste in lipidogram, po možnosti napravimo tudi OGTT. Izračunamo tveganje za osteoporozne zlome s FRAX. Če klinično posumimo na zlom vretenca (npr. znižanje telesne višine za več kot 4 cm od mladosti, poudarjena torakalna kifoza, neopredeljena lokalizirana ali razpršena bolečina v hrbtu, ki jo poslabša poklep po trnastih odrastkih vretenc ali gibanje), napravimo rentgenogram prsne in ledvene hrbtenice, po presoji tudi MR, zlasti kadar moramo razlikovati med svežimi in stariimi zlomi. Morebitne dejavnike presnovnega in srčno-žilnega tveganja ter osteoporozo začne zdraviti in spremljati družinski zdravnik skladno s smernicami za splošno populacijo.
- Če so bolniki z incidentalomom nadledvičnice benignega izgleda mlajši od 65 let in bi bili v primeru potrditve hormonske aktivnosti kandidati za (laparoskopsko)

adrenalectomijo, jih ne glede na dejavnike tveganja napotimo k endokrinologu s stopnjo nujnosti 3 (redno). Če si operacije ne želijo ali je niso sposobni, napotitev k endokrinologu ni potrebna.

- Če so bolniki z incidentalomom nadledvičnice benignega izgleda starejši od 65 let, lahko endokrinološko obravnavo opustimo, ker ne bo spremenila njihove obravnave in prognoze. Dokazano je namreč, da v tej populaciji usmerjeno kirurško zdravljenje načeloma ne prinaša koristi v primerjavi s tradicionalnim nadzorom presnovnih in srčno-žilnih dejavnikov tveganja ter tveganja za zlome (10).
- Če endokrinološko obravnavo opustimo, pri vseh bolnikih z incidentalomom nadledvičnice benignega izgleda priporočamo vsakoletno presejanje na presnovne in srčno-žilne dejavnike tveganja ter tveganje za zlome, po potrebi z uvedbo ustreznega zdravljenja skladno z veljavnimi smernicami za splošno populacijo. Kontrolna slikovna diagnostika incidentaloma nadledvičnice ni potrebna. Na ta način bodo zadovoljivo obravnavani tudi vsi bolniki, pri katerih je incidentalom nadledvičnice morda blago hormonsko aktiven, vendar niso kandidati za kirurško zdravljenje ali si ga ne želijo.
- Če med spremljanjem ugotovimo, da je prišlo do klinično pomembnega progressa presnovnih ali srčno-žilnih zapletov ali osteoporoze ali pa do sicer zelo redkega razvoja endokrinopatije, bolnika napotimo k endokrinologu (2).

Klinična pot za obravnavo bolnika z incidentalomom nadledvičnice na primarni ravni je prikazana na sliki 1.

3 Obravnava po slikovni diagnostiki pri endokrinologu

Endokrinolog obravnava bolnike z incidentalomom nadledvičnice, ki ostanejo radiološko neopredeljeni, in bolnike, ki bi jim usmerjeno kirurško zdravljenje potencialno hormonsko aktivnega incidentaloma prineslo več koristi kot farmakološko zdravljenje presnovnih, srčno-žilnih in kostnih zapletov morebitne hormonske aktivnosti.

3.1 Bolniki z radiološko neopredeljenimi incidentalomi nadledvičnice

Pri bolnikih z incidentalomi, pri katerih radiološka ocena tumorja ni zanesljiva ali dokončna, endokrinolog najprej opravi razširjeno hormonsko diagnostiko, ki je povzeta v tabeli 3. Praviloma nato sledi predstavitev na interdisciplinarnem konziliju za nadledvičnice. Konzilij se lahko po presoji odloči za dodatno diagnostiko, za sledenje ali pa za adrenalectomijo (1,2). V primeru obojestranskih ali multiplih incidentalomov obravnavamo vsak tumor kot posebno entiteto (2).

3.2 Bolniki z incidentalomi nadledvičnice benignega izgleda kot kandidati za kirurško zdravljenje

V veliki skupini bolnikov z incidentalomom nadledvičnice benignega izgleda je bistveno prepoznavanje posameznikov z relativno nizkim tveganjem za operativno zdravljenje s hkratno možnostjo ozdravitve ali vsaj bistveno boljše urejenosti kroničnih bolezni, ki so posledica MACS ali primarnega aldosteronizma (PA) (1,2,10). Glede na trenutne dokaze je eden izmed ključnih dejavnikov pri tem starost. Bolniki z MACS, ki so bili mlajši od 65 let, so imeli od kirurškega zdravljenja dokazano večje koristi kot od farmakološkega zdravljenja, pri starejših pa razlik v bolewnosti in predvsem umrljivosti med tema pristopoma niso več ugotavljali (10). Potencialno izjemo v tej populaciji morda predstavlja kirurško zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, ki se je nedavno izkazalo bolj učinkovito kot farmakološko zdravljenje, pri čemer je na opustitev zdravil po operaciji pomembno vplivalo krajše trajanje hipertenzije

(11). Slednje ni presenetljivo, saj imajo tudi mlajši bolniki s PA po adrenalektomiji več možnosti za popolno ali delno ozdravitev hipertenzije kot starejši (12).

Pri starejših, predvsem pa pri polimorbidnih ali krhkih bolnikih z incidentalomi benignega izgleda, hormonsko testiranje opustimo, če bi jih le dodatno obremenilo, ne bi pa prispevalo k izboljšanju njihovega zdravstvenega stanja (2). Dodatni razlog za opuščanje hormonskega testiranja v tej populaciji so pogosti lažno pozitivni izvidi zaradi vpliva staranja na regulacijo povratno uravnavanih endokrinoloških zank in spremenjene odzivnosti receptorjev za steroidne hormone pri starostnikih.

Na podlagi trenutnih dokazov je starost torej eden izmed ključnih kriterijev pri odločanju o opustitvi endokrinološke obravnave bolnikov z incidentalomom nadledvičnice benignega izgleda. Arbitrarne starostne meje, ki so postavljene na podlagi izsledkov epidemioloških raziskav, moramo v klinični praksi seveda razumeti zvezno in odločitev o stopnji ukrepanja vedno individualno prilagoditi kliničnemu stanju, zdravstvenemu tveganju in osebnim preferencam bolnika do kirurškega zdravljenja.

MACS predstavlja daleč najpogostejšo hormonsko aktivnost incidentalomov, ki jo ugotovimo pri 20–50 odstotkih bolnikov, zato v sklopu hormonske diagnostike endokrinologi z upoštevanjem zgornjih omejitev vedno opravimo 1 mg deksametazonski test za izključitev presežka kortizola (1,2). Za MACS gre, če je kortizol po testu nad 50 nmol/l, bolnik nima kliničnih značilnosti Cushingovega sindroma, nizek adrenokortikotropni hormon (ACTH) pa kaže na avtonomno izločanje iz incidentaloma nadledvičnice (2,13).

Ostale hormonske preiskave opravimo le, če so za to prisotne ustrezne indikacije (1,2). Na PA, ki dokazano bolj škodi tarčnim organom kot esencialna hipertenzija, pomislimo, če ima bolnik z incidentalomom nadledvičnice zvišan krvni tlak in/ali hipokaliemijo. Prevalenca PA v tej populaciji je 2 do 5 % (2). Laparoskopska enostranska adrenalektomija je zdravljenje prve izbire za bolnike, pri katerih smo zanesljivo potrdili enostransko obliko PA. Za relativno zahtevno diagnostiko, ki je potrebna pred operacijo, se najpogosteje odločimo pri bolnikih pod 65 let z večjo klinično verjetnostjo za enostransko bolezen (bolj zvišan ali težje vodljiv krvni tlak, nižji serumski kalij, višja vrednost aldosterona v plazmi), vedno pa upoštevamo tudi željo bolnika. Specifično zaščito tarčnih organov, boljši nadzor krvnega tlaka in normalizacijo kalija omogoča tudi zdravljenje z antagonistami mineralokortikoidnih receptorjev. Ob sumu na PA jih lahko uvedemo brez hormonskega testiranja, če to ni na voljo. Pogosto zadoščajo nizki odmerki, npr. spironolakton 12,5–25 mg zjutraj ali eplerenon 25 mg enkrat ali dvakrat dnevno (14).

Hormonsko testiranje incidentalomov z indikacijami in patološkimi vrednostmi testov je prikazano v tabeli 3.

Tabela 3. Hormonsko testiranje incidentalomov nadledvičnice (povzeto po (2)).

	Preiskava	Indikacija	Patološki izvid
Cushingov sindrom, MACS	1 mg deksametazonski (kratki) supresijski test	Vsi bolniki*	Serumski kortizol po testu nad 50 nmol/l
Feokromocitom	Metanefrini, normetanefrini v 24-urnem urinu in/ali plazmi	Brez značilnega benignega izgleda incidentaloma	Glede na laboratorij
Primarni aldosteronizem	Razmerje med aldosteronom in PRA	Hipertenzija in/ali nepojasnjena hipokaliemija	Razmerje med aldosteronom (pmol/l) in PRA (µg/l/h) nad 1000, ob tem aldosteron 300 pmol/l ali več
Androgenizacija in feminizacija	DHEA-S, androstendion, 17-OHP, testosteron (ženske), estradiol (moški, pomenopavzne ženske)	Sum na adrenokortikalni karcinom, klinični znaki androgenizacije ali feminizacije	Glede na laboratorij
Obojestranski tumorji ali obojestranska hiperplazija (brez MACS)	17-OHP	Sum na kongenitalno adrenalno hiperplazijo	Glede na laboratorij
Odpoved nadledvičnic	1 µg hitri ACTH test iv.	Obojestranske sumljive spremembe (zasevki, limfom, krvavitev, infiltracija)	Serumski kortizol po testu pod 500 nmol/l

Legenda: * – v primeru starejših in polimorbidnih bolnikov lahko preiskavo opustimo, če izgled incidentaloma ni sumljiv; MACS – blago avtonomno izločanje kortizola (angl. mild autonomous cortisol secretion); PRA – plazemska reninska aktivnost; DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat; 17-OHP – 17-hidroksiprogesteron; ACTH – adrenokortikotropni hormon.

USMERJENO ZDRAVLJENJE INCIDENTALOMOV NADLEDVIČNIC

Operativno zdravljenje predlagamo bolnikom s hormonsko aktivnimi tumorji in/ali sumom na maligno spremembo. V prvo skupino sodijo bolniki s feokromocitomom, Cushingovim sindromom, primarnim aldosteronizmom (ob potrjenem enostranskem izločanju s selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven) in MACS (po presoji interdisciplinarnega konzilija), pri katerih je zdravljenje izbora enostranska laparoskopska adrenaletomija. Enak minimalno invaziven pristop pride v poštev pri sumu na adrenokortikalni karcinom brez lokalne invazije in/ali razsoja, ki meri do 6 cm. Pri tumorjih velikosti nad 6 cm ali z znaki lokalno invazivne rasti ter pri zasevkih v nadledvičnico opravimo klasično adrenaletomijo. Pri bolnikih z neopredeljenimi tumorji nadledvičnic, pri katerih se za operativno zdravljenje ne odločimo, čez 6–12 mesecev ponovimo CT brez kontrasta ali MR za izključitev rasti tumorja. V primeru povečanja spremembe za več kot 20 odstotkov ob povečanju premera za vsaj 5 mm se odločimo za minimalno invazivno operativno zdravljenje, v nasprotnem primeru pa za ponovno slikanje čez 6–12 mesecev. Ponovne hormonske preiskave opravimo le pri zelo redkih bolnikih z novonastalimi znaki hormonske aktivnosti in/ali poslabšanjem pridruženih bolezni (2).

ZAKLJUČEK

Incidentalomi nadledvičnic so postali izrazito pogosta diagnostična najdba, predvsem zaradi staranja prebivalstva in razmaha slikovne diagnostike. Pojavnost bo v prihodnjih letih še naraščala. Ker gre v večini primerov za klinično nepomembne, benigne in hormonsko neaktivne spremembe, je ključno, da njihova obravnava poteka racionalno in v skladu s sodobnimi mednarodnimi smernicami. Dolge čakalne dobe pri endokrinologih narekujejo

jasno triažo – k specialistu je treba napotiti predvsem bolnike z radiološko neopredeljenimi ali hormonsko aktivnimi tumorji, pri katerih je usmerjeno zdravljenje verjetno povezano z izboljšanjem zdravstvenega stanja in izidi zdravljenja. Vsi ostali bolniki, pri katerih endokrinološka obravnava ne bi prinesla dodatne koristi, naj ostanejo v spremljanju in obravnavi na primarni ravni, pri čemer je treba dosledno izvajati ukrepe za obvladovanje presnovnih, srčno-žilnih in kostnih tveganj. Takšen pristop omogoča optimalno izrabo specialističnih kapacitet in hkrati zagotavlja ustrezno obravnavo kar največjega števila bolnikov.

LITERATURA

1. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:3331–53.
2. 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.
3. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2009;29:1333–51.
4. Marty M, Gaye D, Perez P, Auder C, Nunes ML, Ferriere A, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population. *Eur J Endocrinol* 2018;178:439–46.
5. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, et al. Management of endocrine disease: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R51–64.
6. Corwin MT, Badawy M, Caoili EM, Carney BW, Colak C, Elsayes KM, et al. Incidental adrenal nodules in patients without known malignancy: prevalence of malignancy and utility of washout CT for characterization—a multi-institutional study. *AJR Am J Roentgenol* 2022;219:804–12.
7. Corwin MT, Remer EM. Adrenal washout CT: point-not useful for characterizing incidentally discovered adrenal nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2021;216:1166–7.
8. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev* 2020;41:775–820.
9. Ma G, Zhang X, Wang M, Xu X, Xu B, Guan Z. Role of 18F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of primary benign and malignant unilateral adrenal tumors. *Quant Imaging Med Surg* 2021;11:2013–8.
10. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, Bancos I, Patrova J, Vassiliadi DA, et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:499–508.
11. Tabarin A, Espiard S, Deutschbein T, Amar L, Vezzossi D, Di Dalmazi G, et al. Surgery for the treatment of arterial hypertension in patients with unilateral adrenal incidentalomas and mild autonomous cortisol secretion (CHIRACIC): a multicentre, open-label, superiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:580–90.
12. 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.
13. Delivanis DA, et al. Modern Management of Mild Autonomous Cortisol Secretion. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:1209–1221.
14. Adler GK, Stowasser M, Correa RR, Khan N, Kline G, McGowan MJ, et al. Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110:2453–95.

KAJ JE DOBRO VEDETI O PRIMARNEM HIPERPARATIROIDIZMU

WHAT IS GOOD TO KNOW ABOUT PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

KATARINA MLEKUŠ KOZAMERNIK

IZVLEČEK

Primarni hiperparatiroidizem (PHPT) je najpogostejši vzrok hiperkalcemije v vsakdanji klinični praksi in se značilno pojavlja pri ženskah po menopavzi, a tudi pri moških in mlajših osebah. Za diagnozo je značilna hiperkalcemija ob neustrezno visokih vrednostih paratiroidnega hormona (PTH). Večinoma (v 80 %) je posledica solitarnega adenoma obščitnic, redkeje dveh ali več adenomov ter hiperplazije in v manj kot 1 % karcinoma obščitnice. Diferencialnodiagnostično izključujemo druge vzroke za hiperkalcemijo, predvsem od PTH neodvisno hiperkalcemijo (humoralna hiperkalcemija ob malignomu, osteoliza zaradi metastaz v kosteh, tumorji, ki producirajo aktivno obliko vitamina D, npr. limfomi, intoksikacija z vitaminom D, granulomatozne bolezni, imobilizacija, hipertiroza in zdravila, kot so tiazidni diuretiki in litij). Visok PTH ob normalnih vrednostih serumskega kalcija ugotovimo pri normokalcemičnem PHPT ter sekundarnem hiperparatiroidizmu, ki je lahko posledica kronične ledvične insuficience, pomanjkanja vitamina D ali kalcija, bolezni prebavil z malabsorpcijo, zdravljenja z diuretiki, bisfosfonati, denosumabom, zaviralci SGLT-2 in antiepileptiki. Incidenca PHPT se v državah z rutinskimi meritvami serumskega kalcija giblje okrog 0,8–1 %, v državah brez presejanja pa se bolezen pogosto odkrije ob že prisotnih ledvičnih ali kostnih zapletih. Zdravljenje je večinoma kirurško (paratiroidektomija), pri blagi bolezni pa je mogoče tudi konservativno zdravljenje (cinakalcet, bisfosfonati ali denosumab).

Ključne besede: primarni hiperparatiroidizem, hiperkalcemija, paratiroidni hormon, sekundarni hiperparatiroidizem, osteoporoza.

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the most common cause of hypercalcemia in everyday clinical practice and typically occurs in postmenopausal women, but also in men and younger individuals. The diagnosis is characterized by hypercalcemia in the presence of inappropriately elevated parathyroid hormone (PTH) levels. In most cases (80%), it is caused by a solitary parathyroid adenoma, less frequently by two or more adenomas or hyperplasia, and in fewer than 1% of cases by parathyroid carcinoma. Differential diagnosis includes exclusion of other causes of hypercalcemia, particularly PTH-independent hypercalcemia (humoral hypercalcemia of malignancy, osteolysis due to bone metastases, tumors producing active vitamin D – e.g., lymphomas, vitamin D intoxication, granulomatous diseases,

immobilization, hyperthyroidism, and medications such as thiazide diuretics and lithium). High PTH with normal serum calcium levels is found in normocalcemic PHPT and secondary hyperparathyroidism, which can be the consequence of chronic kidney disease, vitamin D or calcium deficiency, gastrointestinal diseases with malabsorption, and treatment with diuretics, bisphosphonates, denosumab, SGLT-2 inhibitors, and antiepileptics. The incidence of PHPT in countries with routine serum calcium measurements is around 0.8–1%. In contrast, in countries without screening, the disease is often detected when renal or bone complications are already present. Treatment is primarily surgical (parathyroidectomy), but conservative treatment (cinacalcet, bisphosphonates, or denosumab) is also possible in mild cases.

Keywords: primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism, osteoporosis.

OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOGIJA

Primarni hiperparatiroidizem (PHPT) je posledica avtonomnega izločanja paratiroidnega hormona (PTH) iz obščitnic in predstavlja najpogostejši vzrok hiperkalcemije. Večina bolnic in bolnikov s PHPT ima solitarni adenom obščitnice (približno 80 %), 10 do 11 % ima dva adenoma ali več, manj kot 10 % hiperplazijo vseh štirih žlez in manj kot 1 % karcinom obščitnice (1). Prevalenca PHPT v celotni populaciji je 3/1000 in naraste na 21/1000 pri ženskah, starih od 55 do 75 let (2).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika PHPT je v veliki meri posledica hiperkalcemije, pri čemer se simptomi in znaki lahko pojavljajo na celotnem spektru od blagih do izrazitih, tudi življenje ogrožajočih. Najpogostejši so nevrološki (utrujenost, prekomerna zaspanost, zmedenost, težave s koncentracijo, depresija, v hudih primerih stupor in koma), gastrointestinalni (slabost, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, pankreatitis), ledvični (poliurija, polidipsija, nefrolitiaz, nefrokalcinoza, okvarjena ledvična funkcija) in kardiovaskularni (togost arterij, hipertrofija levega ventrikla, kalcinacija aortne zaklopke, hipertenzija, skrajšan QTc interval na EKG, aritmije) (3–7). Pod skeletne zaplete štejemo zmanjšano mineralno kostno gostoto (MKG), zlasti na mestih s prevladujočo kortikalno kostnino, kot je na distalni tretjini nedominantne koželjnice (*angl.* one-third radius – 1/3R), in povečano tveganje za osteoporozne zlome, tako vretenčne kot nevretenčne (8). Trabekularna kostnina je po meritvah DXA na prvi pogled videti dobro ohranjena, vendar slikanje z naprednejšimi metodami razkrije tudi poslabšanje mikroarhitekture trabekularne kosti (9).

V preteklosti je bil PHPT povezan z izrazitimi skeletnimi in ledvičnimi zapleti, kot so nizkopražni zlomi zaradi krhkosti kosti in ledvični kamni (10). S široko uporabo rutinskih meritev kalcija v serumu od 70. let 20. stoletja dalje se je klinična slika PHPT v zahodnih državah bistveno spremenila (10). Sedaj prevladuje asimptomatski PHPT, pri katerem bolniki pogosto ne kažejo očitnih simptomov in znakov hiperkalcemije in nimajo klasične prizadetosti tarčnih organov (11). V večini primerov ugotavljamo izgubo MKG, torej osteopenijo ali osteoporozo, asimptomatsko nefrolitiaz, ali nefrokalcinozo ter blago hiperkalcemijo, ki se lahko kaže s prekomerno utrujenostjo, depresijo, slabšim spominom ter slabšo kvaliteto življenja (12, 13).

DIAGNOZA

Biokemično bolezen potrdimo s hiperkalcemijo in povišano ali neustrezno normalno ravno PTH, pri čemer je v starejših starostnih skupinah serumski kalcij značilno nižji in PTH višji, pri mlajših pa ravno obratno (14, 15). Pogosto pri PHPT ugotovimo tudi hipofosfatemijo zaradi fosfaturičnega učinka PTH (16). Raven PTH pod 20 pg/ml (kar je enako kot 20 ng/l) oz. spodnja tretjina referenčnih vrednosti laboratorija je mejna raven, ki običajno ločuje od PTH odvisno in od PTH neodvisno hiperkalcemijo (4). Raven PTH nad 20 pg/ml (20 ng/l) ob hiperkalcemiji velja za nezavrto in kaže na PHPT (4). Stalno povišane vrednosti PTH ob normalnih vrednostih celokupnega in ioniziranega kalcija imenujemo normokalcemični PHPT (17). Pri postavitvi te diagnoze je bistveno, da izključimo stanja, ki povzročajo sekundarni hiperparatiroidizem (tabela 1) (10, 18). Prav tako je treba pri postavitvi diagnoze PHPT izključiti družinsko hipokalcirično hiperkalcemijo (*angl.* familial hypocalciuric hypercalcemia – FHH) z meritvijo 24-urnega izločanja kalcija v seču oziroma izračunom razmerja čistka kalcija in kreatinina (*angl.* calcium creatinine clearance ratio – CCCR) po formuli (kalcij v seču x kreatinin v serumu) / (kalcij v serumu x kreatinin v seču) (19). Nizko izločanje kalcija (< 0,01) govori za FHH (20).

Tabela 1. Vzroki za sekundarni hiperparatiroidizem; prirejeno po (10,18).

Kronična ledvična bolezen	oGF < 60 ml/min
Pomanjkanje vitamina D	Zmanjšan vnos ali malabsorpcija; 25(OH)D < 50 nmol/l (20 ng/ml)
Malabsorpcijska stanja	Celiakija, kronične vnetne črevesne bolezni, po bariatrični kirurgiji
Zdravila	Antiepileptiki – fenitoin, karbamazepin; glukokortikoidi, litij, tiazidni diuretiki, antiresorptivi (bisfosfonati, denosumab), zaviralci SGLT-2
Redkejši vzroki	Hipomagnezemija – huda, kronična, psevdohipoparatiroidizem, sindrom lačnih kosti

Legenda: 25(OH)D – 25-hidroksivitamina D; oGF – ocena glomerulne filtracije.

Mehanizmi nastanka z zdravili povzročenega sekundarnega hiperparatiroidizma

Zdravila povzročajo sekundarni hiperparatiroidizem preko različnih mehanizmov. Antiepileptika fenitoin in karbamazepin vplivata na presnovo vitamina D preko indukcije jetrnih encimov (CYP450), s čimer povečata razgradnjo 25(OH)D v neaktivne metabolite, kar vodi v znižano koncentracijo 25(OH)D v serumu (21). Glukokortikoidi povzročajo sekundarni hiperparatiroidizem s sočasnimi učinki na presnovo kalcija in kostni metabolizem (22). Po eni strani glukokortikoidi zavirajo sintezo in delovanje kalcitriola (1,25(OH)₂D), kar zmanjša intestinalno absorpcijo kalcija, po drugi strani povečajo izločanje kalcija z ledvicami ter zavirajo osteoblaste in spodbujajo osteoklaste, kar pospešuje razgradnjo kosti (22). Litij vpliva neposredno na obščitnice, in sicer deluje na kalcijev receptor (*angl.* calcium sensing receptor – CaSR) na glavnih celicah obščitnic, pri čemer zviša prag (*angl.* set-point), pri katerem CaSR zazna serumski kalcij kot zadosten (23). Zaradi višjega praga je potrebna višja koncentracija kalcija za zavoro izločanja PTH, kar vodi v trajno povišane vrednosti PTH, ob normalnem ali rahlo zvišanem kalciju (5, 23, 24). Dolgoročno se lahko razvije z litijem inducirani primarni hiperparatiroidizem, pri čemer se razvijeta nodularna hiperplazija žlez in trdovratna hiperkalcemija (25). Tiazidni diuretiki, kot sta hidroklortiazid in indapamid, delujejo v distalnem tubulu ledvic, kjer povečajo reabsorpcijo kalcija, kar vodi v hipokalciriijo in lahko tudi blago hiperkalcemijo (26). Laboratorijsko je to zelo podobno PHPT, saj ugotovimo hiperkalcemijo z nezavrtim ali povišanim PTH (26). Zato se ob ocenjevanju bolnika s hiperkalcemijo in sumom na PHPT vedno priporoča, da se tiazidi ukinejo za nekaj tednov ter nato ponovijo laboratorijske preiskave (26). Če se kalcij normalizira, gre za tiazidno pogojeno stanje in ne za pravi PHPT (26). Bisfosfonati in denosumab

zavirajo oz. blokirajo delovanje osteoklastov, s čimer zmanjšajo kostno resorpcijo in sproščanje kalcija iz kosti, kar povzroči znižanje serumskega kalcija in kompenzatorno povišanje PTH (27, 28). Zaviralci SGLT-2 povečajo tubulno reabsorpcijo fosfata v ledvicah, kar vodi v blago hiperfosfatemijo (29). S tem spodbudijo sintezo FGF-23 in hkrati povečajo izločanje PTH (29).

STOPNJE HIPERKALCEMIJE

PHPT se pojavlja v celotnem spektru od normokalcemičnega PHPT do hude hiperkalcemije, ki je življenje ogrožajoča. Normokalcemični PHPT je opredeljen kot trajno povišana raven PTH ob normalnem korigiranem oz. ioniziranem kalciju. Gre za diagnozo izključitve, saj morajo biti izločeni vsi vzroki sekundarnega hiperparatiroidizma (tabela 1) (24). Druga stopnja je blag hiperkalcemični PHPT, pri katerem ni očitnih kliničnih znakov hiperkalcemije, vendar se pri nekaterih bolnicah oz. bolnikih kaže z prekomerno utrujenostjo in slabšo sposobnostjo koncentracije ter slabšo kvaliteto življenja (13). V teh primerih je serumski kalcij navadno do približno 0,25 mmol/l (≈ 1 mg/dl) nad zgornjo mejo normale, kar se ob odsotnosti očitnih simptomov in znakov pogosto odkrije ob rutinskih laboratorijskih preiskavah (4). Višje ravni kalcija, pogosto $> 0,25$ mmol/l nad zgornjo mejo normale, so pogostejše povezane s kliničnimi manifestacijami, kot so nevrološki in gastrointestinalni simptomi (5). Huda hiperkalcemija se v klinični praksi običajno opredeli pri ravni serumskega kalcija nad 3,5 mmol/l (≈ 14 mg/dl) (4, 12). V teh primerih se praviloma pojavijo izrazite klinične manifestacije, kot so slabost, bruhanje, dehidracija, zmedenost, somnolenca, mišična oslabelelost, motnje srčnega ritma in v hujših primerih koma (4, 12).

SKELETNE POSLEDICE PHPT

Klasično so se kostne posledice PHPT na kosteh radiološko kazale kot osteitis fibroza cistika (OFC), ki zajema rjave tumorje, litične lezije, subperiostalno resorpcijo kosti falang in kostne ciste (30, 31). Danes tako izrazito prizadetost kostnine ugotovimo pri manj kot 2 % bolnic oz. bolnikov s PHPT, zato rentgenske ocene skeleta, t. i. paratiroidno serijo, ki zajema RTG loka, akromioklavikularnega sklepa, obeh dlani, ledveno-križne hrbtenice in medenice, rutinsko več ne izvajamo (32, 33). Z uporabo dvoenergijske rentgenske absorpciometrije (*angl.* dual-energy X-ray absorptiometry – DXA) se je izkazalo, da PHPT povzroča najizrazitejšo osteoporozo na mestu, kjer prevladuje kortikalna kostnina (34). Tako se mineralna kostna gostota (MKG) na ledveni hrbtenici (*angl.* lumbar spine – LS), ki je razmeroma bogata s trabekularno kostjo, malo zmanjša, na celotnem kolku (*angl.* total hip – TH), ki ga tvori trabekularna in kortikalna kost, je znižanje MKG bolj izrazito, sledi vrat stegenice (*angl.* femoral neck – FN) z večjim deležem kortikalne kostnine, najnižja pa je MKG na 1/3R s prevladujočo kortikalno kostjo (35). Novejše metode za oceno kostne mikroarhitekture, kot sta TBS (*angl.* trabecular bone score) in visokoresolucijska periferna kvantitativna računalniška tomografija (*angl.* high-resolution peripheral quantitative computer tomography – HRpQCT), so pokazale, da je pri PHPT prizadeta tudi trabekularna kostnina (30).

POSLEDICE PHPT NA SEČILIH

PHPT pomembno prizadene sečila, saj povišan PTH in hiperkalcemija neposredno vplivata na presnovo kalcija in ledvično funkcijo. Najpogostejše se kaže z nefrolitiazjo, pri čemer so ledvični kamni običajno iz kalcijevega oksalata ali kalcijevega fosfata (36). V zadnjih 50 letih se je prevalenca simptomatskih ledvičnih kamnov zmanjšala s 60 % iz časa, ko so bile prvič opisane serije PHPT, na 20 % oz. po nekaterih avtorjih do 15 % v sodobnih kohortah (4, 10).

Sistematična slikovna ocena sečil pri asimptomatskih bolnikih s PHPT kaže, da je prevalenca asimptomatskih ledvičnih kamnov 7–20 % (12). Nefrokalcinoza, torej odlaganje kalcijevih soli v ledvičnem parenhimu, je redkejša od nefrolitiazе, pri čemer se ocenjena prevalenca giblje okrog 5 % ali manj (12). Prevalenca nefrokalcinoze je sicer pogosto podcenjena, saj ima ultrazvok zanjo omejeno občutljivost (37, 38). Bolniki, ki tvorijo kamne, so pogostejše hiperkalciurični, vendar manj kot tretjina hiperkalciuričnih bolnikov s PHPT dejansko razvije ledvične kamne (39, 40). Trenutno ni mogoče z gotovostjo napovedati, kateri asimptomatski bolniki s PHPT bodo razvili ledvične zaplete PHPT (39, 40). Dolgotrajna hiperkalcemija in nefrokalcinoza lahko vodita do kronične ledvične bolezni, kar se razvije predvsem pri nezdravljenih ali napredovalih primerih PHPT (6).

IZHODIŠČNE PREISKAVE

Predlagani nabor preiskav za potrditev in izhodiščno oceno PHPT prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Seznam priporočenih izhodiščnih preiskav (prirejeno po (10))

Laboratorijske preiskave	Splošne	Kreatinin, oGF, sečnina
	Ocena presnove mineralov	Celokupni, korigirani, ionizirani kalcij, iPTH, fosfat, 25(OH)D
	24-urni seč	Kalcij in kreatinin (CCCR) Kadar je izločanje kalcija večje od 400 mg (10 mmol/dan), se opravi urinski profil za oceno tveganja nastanka kamnov
	Označevalci kostne razgradnje	CTX
	Označevalci kostne izgradnje	P1NP, BAP
Slikovne preiskave	Meritev MKG z DXA	LS, TH, FN, 1/3R
	Ocena vretenc	Rentgensko slikanje hrbtenice oz. VFA z DXA
	Ugotavljanje nefrolitiazе in nefrokalcinoze	Ultrazvok sečil, pregledna slika sečil
	Ocena mikroarhitekture kosti	TBS
	Paratiroidna serija	Le v primerih hude hiperkalcemije

Legenda: iPTH – intaktni paratiroidni hormon; 25(OH)D – 25-hidroksivitamin D; oGF – ocena glomerulne filtracije; CTX – C-terminalni telo-peptid kolagena tipa 1; P1NP – N-terminalni propeptid prokolagena tipa 1; BAP – kostno specifična alkalna fosfataza (angl. bone specific alkaline phosphatase); CCCR – razmerje očistka kreatinina s kalcijem (angl. calcium creatinine clearance ratio); MKG – mineralna kostna gostota; DXA – dvoenergijaska rentgenska absorpcijometrija (angl. dual-energy X-ray absorptiometry); LS – ledvena hrbtenica (angl. lumbar spine); TH – celotni kolk (angl. total hip); FN – vrat stegenice (angl. femoral neck); 1/3R – distalna tretjina nedominantne koželjnice (angl. one-third radius); VFA – angl. vertebral fracture assessment; TBS – angl. trabecular bone score.

V določenih primerih se odločimo tudi za genetske preiskave, predvsem pri mlajših od 30 let, pri tistih, ki imajo prizadetih več žlez obščitnic, pri atipičnem adenomu ali karcinomu, pri družinski anamnezi hiperkalcemije in sočasnih drugih bolezni, ki kažejo v smeri genetskega sindroma (41).

ZDRAVLJENJE

Ozdravitev PHPT omogoča le paratiroidektomija (PTX), ki je indicirana pri vseh simptomatskih bolnikih (42). Pri asimptomatskih bolnikih s PHPT zadnje smernice operativno zdravljenje priporočajo, kadar je izpolnjeno vsaj eno od naštetih štirih meril: 1) zvišanje kalcija v serumu za več kot 0,25 mmol/l (1 mg/dl) nad zgornjo mejo normale; 2) skeletna prizadetost z osteoporozo ali morfometričnimi osteoporoznimi zlomi (ugotovljenimi z oceno zlomov

vretenc (*angl.* vertebral fracture assessment, VFA) ali rentgenskim slikanjem hrbtenice); 3) prizadetost sečil z okrnjeno ledvično funkcijo (oGF ali izračunan očistek kreatinina pod 60 ml/min/1,73m²), z radiološkimi preiskavami ugotovljeno nefrolitiazio ali nefrokalcinozo ali hiperkalciurijo (tj. kalcij v seču nad 6,25 mmol/dan oz. 250 mg/dan pri ženskah in nad 7,5 mmol/dan oz. 300 mg/dan pri moških); 4) starost manj kot 50 let (43). Kadar kirurško zdravljenje ni možno (predhodne operacije na vratu ali slabo splošno stanje) oz. si bolnica ali bolnik takšnega zdravljenja ne želi, se za zdravljenje uporabljajo zdravila, ki znižajo raven serumskega kalcija in zmanjšajo posledice prekomernega izločanja PTH na kosteh in sečilih (44). Osnovni ukrep za vse bolnice oz. bolnike s PHPT je optimizacija vnosa kalcija in vitamina D, saj omejevanje vnosa kalcija in pomanjkanje vitamina D vodita do dodatne stimulacije izločanja PTH (6). Po priporočilih IOM (Institute of Medicine) je primeren dnevni vnos kalcija (ne glede na vir) 1000 do 1200 mg (45). Priporočeni dnevni vnos holekalciferola pri PHPT je 1000 IE dnevno, kar zelo redko poslabša hiperkalcemijo (46, 47). Nasprotno, ciljna raven 25(OH)D je pri PHPT nad 50 nmol/l (20 ng/ml) oz. po mnenju nekaterih avtorjev nad 75 nmol/l (30 ng/ml), saj tako zapolnjene zaloge vitamina D preprečujejo dodatno povišanje PTH (48). Za ublažitev hiperkalcemije lahko uporabimo kalcimimetik cinakalcet, ki poveča občutljivost CaSR na glavnih celicah obščitnic, s čimer zmanjša izločanje PTH in posledično serumski kalcij, ne preprečuje pa skeletnih in ledvičnih zapletov PHPT (49). Skeletne zaplete PHPT na okostju pri bolnicah oz. bolnikih, ki niso operativno zdravljeni, preprečujemo z zaviralci kostne razgradnje, ki jih sicer uporabljamo za zdravljenje primarne osteoporoze, torej hormonsko zdravljenje (HZ), raloksifen, peroralni bisfosfonati, intravenski bisfosfonat – zoledronat in denosumab (50). Najmočnejše zavirata kostno razgradnjo zoledronat in denosumab, s čimer hkrati znižata raven serumskega kalcija in zaščitita kosti pred škodljivimi učinki trajno povišanega PTH (51). Pri bolnicah oz. bolnikih, ki imajo blago hiperkalcemijo in predvsem skeletne zaplete PHPT ter si operativnega zdravljenja (PTX) ne želijo ali zaradi pridruženih bolezni niso primerni za tak način zdravljenja, je mogoče uspešno obvladovati hiperkalcemijo in preprečiti slabšanje MKG z močnimi anti-resorptivi, kot sta zoledronat in denosumab (51).

ZAKLJUČEK

Primarni hiperparatiroidizem (PHPT) je prva diferencialnodiagnostična možnost pri vztrajno povišanem serumskem kalciju v splošni populaciji. Čeprav se klasična slika bolezni z značilnimi skeletnimi in ledvičnimi zapleti danes pojavlja redkeje, PHPT še vedno pomembno vpliva na kakovost življenja zaradi nevropsihičnih težav, osteoporoze in povečane pojavnosti nefrolitiazije. Osnovno diagnostično merilo je hiperkalcemija ob nezavrtem PTH, pri čemer je terba izključiti sekundarne vzroke in družinsko hipokalcirično hiperkalcemijo (FHH). Paratiroidektomija je najzaneslivejša vzročna metoda zdravljenja. Kadar operativno zdravljenje ni primerno, pa so na voljo tudi učinkovite konservativne metode, zlasti cinakalcet, ter anti-resorptivna zdravila, kot sta zoledronat in denosumab. Z zgodnjim prepoznavanjem in ustreznim zdravljenjem lahko izboljšamo kakovost življenja in zmanjšamo dolgoročno tveganje za kostne in ledvične zaplete bolezni.

LITERATURA

1. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235:665–70.
2. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 2:N18–23.
3. Kochman M. Primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis and evaluation according to the Fifth International Workshop guidelines. *Reumatologia* 2023;61:256–63.
4. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011;365:2389–97.
5. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3993–4004.
6. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *J Clin Med* 2021;10:1604.
7. Bartz-Kurycki MA, Dream S, Yen TW, Doffek K, Shaker J, Evans DB, et al. Older Patients With Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Should Criteria for Surgery Be Expanded? *J Endocr Soc* 2023;7:bvad098.
8. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W m, Riggs B I. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1999;14:1700–7.
9. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2013;28:1029–40.
10. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primer* 2016;2:16033.
11. Kulkarni P, Tucker J, King T, Goldenberg D. Symptomatic versus asymptomatic primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol* 2023;32:100317.
12. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2018;379:1050–9.
13. Cipriani C, Cianferotti L. Quality of Life in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2022;51:837–52.
14. Kalaria T, Lawson AJ, Duffy J, Agravatt A, Harris S, Ford C, et al. Age-specific Reference Intervals of Abbott Intact PTH—Potential Impacts on Clinical Care. *J Endocr Soc* 2024;8:bvae004.

15. Mlekus Kozamernik K, Vidmar G, Jensterle Sever M, Lezaic L, Hocevar M, Jazbinsek S, et al. Age, gender, and BMI in presentation of primary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Endokrynol Pol* 2025;76:450–6.
16. Alexander J, Nagi D. Isolated hypophosphataemia as an early marker of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021;2021:20–0217.
17. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2013;16:33–9.
18. Evenepoel P, Bover J, Torres PU. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:1184–90.
19. Imperial College Healthcare NHS. Imperial Centre for Endocrinology, Charing Cross, Hammersmith and St. Mary's Hospitals; Endocrinology Handbook. Dosegljivo 14.09.2025 na <https://imperialendo.co.uk/Bible2018.pdf>
20. Nava Suarez CC, Anastasopoulou C, Kathuria P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
21. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab* 2006;3:36.
22. Ilias I, Milionis C, Zoumakis E. An Overview of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022 Mar 19.
23. Naramala S, Dalal H, Adapa S, Hassan A, Konala VM. Lithium-induced Hyperparathyroidism and Hypercalcemia. *Cureus* 2019;11:e4590.
24. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol* 2022;186:R33–63.
25. Pattan V, Singh B, Abdelmoneim SS, Gopinath C, Sundaresh V. Lithium-Induced Hyperparathyroidism: An Ill-defined Territory. *Psychopharmacol Bull* 2021;51:65–71.
26. Mifsud S, Montanaro G, Craus S, Mifsud EL, Gruppeta M. Thiazide diuretics and primary hyperparathyroidism. *Br J Hosp Med (Lond)* 2023;84:1–8.
27. Rajput S, Dutta A, Rajender S, Mithal A, Chattopadhyay N. Efficacy of antiresorptive agents bisphosphonates and denosumab in mitigating hypercalcemia and bone loss in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2023;14:1098841.
28. Leere JS, Karmisholt J, Robaczky M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:407–17.
29. Blau JE, Taylor SI. Adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone health. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:473–4.
30. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VCC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol* 2014;58:553–61.
31. Misorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, Zgliczyński W, Bilezikian JP. Osteitis fibrosa cystica—a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017;58:380–5.
32. Cherian ET, Guttenberg KB. Osteitis fibrosa cystica. *QJM* 2018;111:487.
33. Bennett J, Suliburk JW, Morón FE. Osseous Manifestations of Primary Hyperparathyroidism: Imaging Findings. *Int J Endocrinol*. 2020 Feb 21;2020:3146535.

34. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1989;4:283–91.
35. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *Can Med Assoc J* 2000;163:184–7.
36. Lila AR, Sarathi V, Jagtap V, Bandgar T, Menon PS, Shah NS. Renal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:258–62.
37. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol* 2012;166:1093–100.
38. Vijayakumar M, Ganpule A, Singh A, Sabnis R, Desai M. Review of techniques for ultrasonic determination of kidney stone size. *Res Rep Urol* 2018;10:57–61.
39. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* 2002;325:807.
40. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, Vicentini L, Fogazzi GB, Eller-Vainicher C, et al. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005;28:122–8.
41. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2022;37:2293–314.
42. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998;104:115–22.
43. Bilezikian JP, Khan AA, Clarke BL, Mannstadt M, Potts JT, Brandi ML. The Fifth International Workshop on the Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2022;37:2290–2.
44. Bandeira F, Nóbrega J de M, de Oliveira LB, Bilezikian J. Medical management of primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2022;66:689–93.
45. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53–8.
46. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, et al. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3443–51.
47. Das G, Eligar V, Govindan J, Bondugulapati LNR, Okosieme O, Davies S. Impact of vitamin D replacement in patients with normocalcaemic and hypercalcaemic primary hyperparathyroidism and coexisting vitamin D deficiency. *Ann Clin Biochem* 2015;52:462–9.
48. Chandran M, Hoeck HC, Wong HC, Zhang RF, Dimai HP. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density and parathyroid hormone in Southeast Asian adults with low bone density. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2011;17:226–34.
49. Dillon ML, Frazee LA. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Ther* 2011;18:313–22.
50. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Sever MJ, Čokolič M, Zavrtnik A. Guidelines for the detection and treatment of osteoporosis. *Slov Med J* 2013;82:207–17.
51. Song A, Chen Y, Chen R, Liu S, Kou L, Wang J, et al. The Efficacy and Safety of Denosumab for Treating Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism: A Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025 Mar 3;dgaf107.

ONKRAJ HbA1C – SENZORSKO SPREMLJANJE GLIKEMIJE V PRAKSI: OD TOČKE DO VZORCA, OD PODATKOV DO TERAPEVTSKIH ODLOČITEV

BEYOND HbA1C: CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN CLINICAL PRACTICE – FROM MEASUREMENTS TO THERAPEUTIC DECISIONS

SIMONA FERJAN

IZVLEČEK

Urejenost glikemije se v klinični praksi rutinsko ocenjuje z določitvijo glikiranega hemoglobina A1c (HbA1c), ki je pokazatelj povprečne ravni glukoze v krvi v obdobju zadnjih 2–3 mesecev. Čeprav HbA1c zanesljivo ocenjuje tveganje za razvoj kroničnih zapletov na populacijski ravni, ima pri spremljanju posameznika pomembne omejitve. Na njegovo vrednost vplivajo številni dejavniki, ki jo lahko lažno znižajo ali povišajo. Dodatno HbA1c odraža zgolj povprečno glikemijo in ne zagotavlja podatkov o hipoglikemijah ali glikemični variabilnosti, ki sta pomembna napovednika neželenih izidov. Omejitve HbA1c dopolnjujemo s podatki občasnih samokontrol glukoze v kapilarni krvi, s katerimi lažje varno usmerimo prilagajanje terapije. Vendar samokontrole glukoze zagotavljajo le fragmentaren vpogled v glikemično dinamiko, ne omogočajo zanesljive ocene trendov in vzorcev glikemije in so odvisne od sodelovanja bolnika. Nasprotno neprekinjeno spremljanje glukoze (CGM) omogoča celovito oceno glikemičnega profila z zaznavo visokih in nizkih vrednosti ter oceno glikemične variabilnosti v realnem času. CGM v kombinaciji s HbA1c zagotavlja komplementarne podatke, ki omogočajo optimizacijo zdravljenja in se vse bolj uveljavlja kot temeljni del obravnave oseb s sladkorno boleznijo. Ključna ovira, ki omejuje širšo uporabo sistemov CGM, je finančno breme. Širitev indikacij za predpis sistemov CGM bi izboljšala dostopnost in s tem omogočila učinkovitejšo obravnavo oseb s sladkorno boleznijo.

Ključne besede: kontinuirano spremljanje glikemije v medceličnini (CGM), glikirani hemoglobin (HbA1c), glikemična kontrola, variabilnost glikemije.

ABSTRACT

Glycemic control is routinely assessed in clinical practice by measuring glycated hemoglobin A1c (HbA1c), which reflects the average blood glucose level over the preceding 2–3 months. Although HbA1c reliably estimates the risk of chronic complications at the population level, it has significant limitations in individual patient monitoring. Its value is influenced by multiple

factors that may falsely lower or elevate the result. Moreover, HbA1c reflects only average glycaemia and does not provide information on hypoglycemia or glycemic variability, both of which are important predictors of adverse outcomes. The limitations of HbA1c are partially addressed by intermittent self-monitoring of capillary blood glucose, which supports safe therapy adjustments. However, self-monitoring provides only a fragmented view of glycemic dynamics, does not allow reliable identification of trends or patterns, and depends on patient adherence. In contrast, continuous glucose monitoring (CGM) enables a comprehensive assessment of the glycemic profile, detecting high and low glucose levels and evaluating glycemic variability in real time. When combined with HbA1c, CGM provides complementary data that facilitate treatment optimization and is increasingly recognized as a cornerstone in the management of individuals with diabetes. The main barrier remains the financial burden, while expanding indications for CGM prescription would improve accessibility and enable more effective patient care.

Keywords: continuous glucose monitoring, glycated hemoglobin a, glycemic control, glycemic variability.

UVOD

Temeljni cilj zdravljenja sladkorne bolezni je preprečevanje mikro- in makrovaskularnih zapletov. Čeprav k razvoju teh zapletov pomembno prispevajo različni dejavniki tveganja, ostaja optimalna glikemična urejenost osrednji dejavnik pri zmanjševanju njihove pojavnosti (1–3).

V klinični praksi se urejenost glikemije tradicionalno ocenjuje z določitvijo glikiranega hemoglobina (HbA1c), ki še vedno velja za zlati standard. Čeprav je bilo s številnimi prospektivnimi študijami potrjeno, da HbA1c omogoča zanesljivo oceno tveganja za zaplete na populacijski ravni, ima pri spremljanju posameznika pomembne omejitve (4). Te pomanjkljivosti se lahko delno kompenzirajo z občasnimi točkovnimi meritvami glukoze v kapilarni krvi (*angl.* self-monitoring of blood glucose – SMBG), ki pa same po sebi zagotavljajo le fragmentaren vpogled v glikemično dinamiko (4).

V zadnjem desetletju je razvoj tehnologije za senzorsko spremljanje glikemije v medceličnini (*angl.* continuous glucose monitoring – CGM) bistveno spremenil pristop k ocenjevanju glikemičnega nadzora. CGM omogoča dinamičen in podrobnejši vpogled v glikemične vzorce ter odpira nove dimenzije razumevanja presnovne urejenosti, ki presegajo tradicionalne kazalnike (5–8).

Cilj tega prispevka je predstaviti omejitve klasičnih parametrov, kot sta HbA1c in SMBG, ter prikazati vlogo CGM pri sodobnem, podatkovno podprtem kliničnem odločanju.

GLIKIRANI HEMOGLOBIN (HBA1C)

Hemoglobin A1 je podvrsta hemoglobina A, ki pri odrasli osebi predstavlja 95–98 odstotkov celotnega hemoglobina. Hemoglobin A je tetramer, sestavljen iz dveh verig α in dveh verig β . Hemoglobin A1 je njegova podvrsta, ki nastane z posttranslacijsko modifikacijo verige β . Z ireverzibilno vezavo glukoze na N-terminalni konec te verige nastane hemoglobin A1c, ki predstavlja stabilno obliko glikiranega hemoglobina in odraža povprečno koncentracijo glukoze v krvi v obdobju življenjske dobe eritrocitov, torej približno 8 do 12 tednov (9). Čeprav je HbA1c uveljavljen kot standardni kazalnik dolgoročne urejenosti glikemije pri bolnikih s

sladkorno boleznijo, je njegova klinična uporabnost pomembno omejena. Na vrednost HbA1c lahko vpliva več dejavnikov (tabela 1), ki vodijo do lažno znižanih ali zvišanih izmerjenih vrednosti in posledično lahko do neustreznih terapevtskih odločitev (10). Dodatno HbA1c izraža le povprečno glikemijo in ne omogoča ocene dnevnih nihanj, postprandialnih vrhov, nočnih hipoglikemij ali celokupne glikemične variabilnosti, ki vse pomembno prispevajo k presnovnemu tveganju in razvoju zapletov (5). Zaradi teh omejitev je treba za optimalno vodenje glikemije HbA1c dopolnjevati z drugimi metodami, ki omogočajo neposrednejši in bolj dinamičen vpogled v glikemični profil bolnika.

Tabela 1. Dejavniki ki vplivajo na vrednost HbA1c (10).

	Eritropoeza	Spremenjena oblika hemoglobina	Variacije v glikaciji	Destrukcija eritrocitov	Laboratorijski testi	Fiziološka stanja
Zvišanje HbA1c	– Pomanjkanje Fe ali vit. B12 – Zmanjšana eritropoeza	Genetske ali kemične spremembe v Hb (methemoglobin, hemoglobinopatie) lahko povečajo ali zmanjšajo vrednosti HbA1c	– Alkoholizem – KLB	– Splenektomija (daljša življenjska doba eritrocitov)	– Hiperbilirubinemija – Karbamilirani Hb – Opiati	Pri starejših neodvisno od glukoze
Znižanje HbA1c	Terapija z EPO, Fe ali vit. B12 – Retikuloctoza – Kronična bolezen jeter		– Aspirin – vit. C in E	– Splenomegalija – RA – Protivirusna zdravila (ribavirin, dapson)	Hipetrigliceridemija	Nosečnost (skrajšana življenjska doba eritrocitov, povečana eritropoeza)

Legenda: Hb – hemoglobin; Fe – železo, Vit. B12 – vitamin B12; EPO – eritropoetin; KLB – kronična ledvična bolezen; RA – revmatoidni artritis.

MERJENJE GLUKOZE V KAPILARNI KRVÍ

Omejitve HbA1c se v klinični praksi dopolnjujejo s podatki občasnega točkovnega merjenja glukoze v kapilarni krvi, ki jo bolniki izvajajo z glukometrom kot samokontrolo (*angl.* self-monitoring of blood glucose – SMBG). Dopolnjevanje HbA1c s podatki bolnikovih samokontrol glukoze v krvi je dolgo veljalo za standardni pristop k spremljanju glikemije pri osebah s sladkorno boleznijo, zlasti tistih, ki se zdravijo z inzulinom (11). Poleg možnosti usmerjenega prilagajanja terapije SMBG daje predvsem vpogled v trenutno vrednost glikemije in ima pomembno vlogo pri titraciji inzulina. S takojšnjo povratno informacijo o ravni glukoze omogoča hitro prepoznavanje in ukrepanje v primeru odstopanj (12,13) ter s tem izboljšuje varnost bolnikov, saj jim omogoča aktivno prilagajanje prehrane, telesne dejavnosti in odmerkov inzulina (12,13), vendar se SMBG izvaja intermitentno, kar daje le delni vpogled v glikemični potek in je odvisen od sodelovanja bolnika (13,14). Posledično na podlagi SMBG ne moremo zanesljivo oceniti trendov in vzorcev glikemije, glikemične variabilnosti, časa v hipoglikemiji ali hiperglikemiji, niti trajanja postprandialnih vrhov, kar močno omejuje njegovo uporabnost za celostno obvladovanje bolezni (13). Poleg tega so na kakovost in interpretacijo meritev pogosto vezani praktični izzivi, kot so doslednost samomeritev, nepravilna tehnika in nizka aderenza bolnikov (11,13,14).

Za razliko od SMBG, ki da le trenutne vrednosti glukoze, sodobna tehnologija, kot je neprekinjeno spremljanje glukoze (*angl.* continuous glucose monitoring – CGM), omogoča neprekinjen zajem podatkov o glikemiji in s tem omogoča celovitejši vpogled v glikemični profil.

NEPREKINJENO SPREMLJANJE GLIKEMIJE V MEDCELIČNINI

Neprekinjeno spremljanje glikemije v medceličnini (*angl.* continuous glucose monitoring – CGM) predstavlja pomemben napredek v obvladovanju sladkorne bolezni, saj omogoča stalen in dinamičen vpogled v glikemične profile v realnem času, kar ima izrazit vpliv na sodobno oskrbo sladkorne bolezni (15– 17). Sistemi CGM merijo glukozo v intersticijski tekočini, ki dobro korelira z vrednostmi glukoze v plazmi (11, 18). Za razliko od tradicionalne samokontrole z merjenjem glukoze v kapilarni krvi s konice prsta, ki ponuja le trenutni posnetek glukoze, sistemi CGM pridobivajo podatke preko senzorja, kar bistveno zmanjšuje potrebo po zbadanju v prst, saj zlasti novejši sistemi, ki so v zadnjih letih v večini zamenjali starejše verzije, pri sprejemanju odločitev o zdravljenju praviloma ne zahtevajo potrditve rezultatov z preverjanjem vrednosti v kapilarni krvi, hkrati pa so tudi tovarniško kalibrirani (11, 18). Bolnikom in zdravstvenim delavcem omogočajo, da v realnem času spremljajo glikemične trende, zaznavajo glikemične vzorce, vključno z morebitnimi asimptomatskimi hipoglikemijami, glikemično variabilnostjo in nočnimi vrednostmi glukoze ter jim tako omogočijo spremljanje vpliva prehrane, telesne aktivnosti in zdravil na raven glukoze (5, 16–20). Pomembna prednost sistemov CGM je večja varnost bolnika (13, 18,19,21), saj sistemi CGM vključujejo alarme za zgodnje opozarjanje na hipoglikemijo ali hiperglikemijo, integrirani napredni algoritmi sistemov CGM pa omogočajo prediktivno opozarjanje – zaznajo trend glikemije in napovejo, da bo v kratkem prišlo do nevarnega odstopanja, kar omogoča ukrepanje še pred pojavom kritičnih vrednosti glukoze in preprečevanje potencialno nevarnih dogodkov (11,13,18, 19). Nedavne raziskave potrjujejo, da zaradi možnosti proaktivnega ukrepanja uporaba CGM bistveno znižuje pojavnost hipoglikemij, zlasti pri bolnikih, ki se zdravijo z inzulinom (11,19). Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 se po podatkih iz literature z uporabo sistema CGM tveganje za hudo hipoglikemijo zmanjša tudi do 40 odstotkov (20). Podobno pri tipu 2 vpogled v gibanje glikemije in opozorilni alarmi podpirajo prilagajanje življenjskega sloga, kar zmanjšuje nepričakovane padce vrednosti glukoze (22). CGM povečuje motivacijo bolnikov in izboljšuje njihovo sodelovanje pri zdravljenju. Vizualizacija podatkov v aplikacijah omogoča bolnikom, da vidijo neposredni vpliv prehrane, vadbe ali stresa na glikemijo, kar spodbuja aktivno udeležbo. Bolniki poročajo o večji samozavesti in manjši tesnobi, saj imajo stalen nadzor nad svojo boleznijo. Metaanalize iz zadnjih let kažejo, da to vodi do povečane samoučinkovitosti in manjše obremenitve z boleznijo (23). CGM z možnostjo oddaljenega spremljanja prek aplikacij in platform podpira telemedicino, s pomočjo katere lahko zdravniki dostopajo do podatkov v realnem času, kar je še posebej koristno za nosečnice, starejše ali slabo pokretne bolnike in tiste v oddaljenih območjih, saj omogoča pravočasne posvete in prilagajanje terapije brez osebnih obiskov in s tem izboljšuje dostopnost oskrbe in zmanjšuje tveganje za zaplete (16).

Vendar pa je za uspešno uporabo tehnologije CGM s ciljem izboljšanja glikemične urejenosti v rutinski klinični praksi poleg ustreznega ukrepanja ključnega pomena pravilna interpretacija podatkov, ki jih v obliki različnih kazalnikov pridobimo iz sistema CGM (5,11).

Metrike in orodja za interpretacijo CGM

Sistemi CGM zagotavljajo podatke o glikemiji v standardizirani in enotni obliki, kot je bilo dogovorjeno na mednarodnem srečanju strokovnjakov leta 2017 (24). Poročila CGM imajo poenoten izgled z grafičnim prikazom podatkov o glukozi, izraženih s standardiziranimi kazalniki, ki omogočajo objektivno oceno glikemičnega stanja. Uporaba enotnih merilnih enot in jasno

opredeljenih kliničnih ciljev je ključna za zanesljivo analizo, ki zdravnikom omogoča sprejemanje premišljenih terapevtskih odločitev za optimalno uravnavanje glikemije (5,24).

Glavnino poročila CGM predstavljajo matrice, opredeljene kot »čas v razponih«, ki dajejo podrobnejše informacije o glikemičnem nadzoru v primerjavi s SMBG in HbA1c. Za posamezne glikemične razpone so bili določeni rangi in ciljni odstotki časa, ki so prilagojeni za obravnavo specifičnih potreb različnih skupin oseb s sladkorno boleznijo, kot so nosečnice, starostniki ali osebe z visokim tveganjem za hipoglikemijo (tabela 2). Ti kazalniki obsegajo tri ključna območja: čas v ciljnem glikemičnem območju, čas nad ciljnim in čas pod ciljnim glikemičnim območjem (5,24).

Čas v ciljnem območju (angl. time in range – TIR) je čas, ki ga oseba preživi v območju normoglikemije, ki je opredeljen z vrednostmi med 3,9 in 10 mmol/l, pri nosečnicah pa med 3,5 in 7,8 mmol/l. Izražen je v odstotkih dneva, pri čemer je za večino bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 cilj doseči vsaj 70 odstotkov TIR, saj to pomembno zmanjšuje tveganje za zaplete sladkorne bolezni (25, 26).

Čas v normalnem območju oziroma čas v ožjem območju (angl. time in normal range – TING, ali Time in Tight Range – TITR) je strožji kazalnik znotraj TIR, ki zajema vrednosti glukoze med 3,9 in 7,8 mmol/l in se vse bolj uveljavlja v zadnjih letih. Po podatkih iz literature pri zdravih posameznikih s HbA1c < 5,7 %, znaša mediana časa glukoznih vrednosti v tem območju 96 odstotkov (27). TING oz. TITR se uporablja pri posameznikih, ki želijo zelo natančen nadzor, kot so nosečnice ali bolniki z dobro urejeno sladkorno boleznijo, predvsem mlajši ali zelo motivirani posamezniki, pri katerih ni visokega tveganja za nizke vrednosti glukoze. Zaenkrat priporočil glede ciljnega deleža časa za TING še nimamo, v eksperimentalnih pogojih se giblje med 45 in 50 odstotki (27).

Čas nad ciljnim območjem (angl. time above range – TAR) zajema glukozo nad 10 mmol/l. Razdelimo ga na območje blage hiperglikemije, v katerem se vrednosti glukoze gibljejo med 10,1 in 13,9 mmol/l, in območje hude hiperglikemije z vrednostmi glukoze nad 13,9 mmol/l. Cilj je čim bolj zmanjšati čas v teh območjih, saj dolgotrajno visoke vrednosti glukoze povečujejo tveganje za kronične zaplete (5, 24).

Čas pod ciljnim območjem (angl. time below range – TBR) meri delež časa, ko je glukoza pod 3,9 mmol/l, kar pomeni hipoglikemijo. Razdelimo jo na blago z vrednostmi od 3,8 do 3 mmol/l in hudo hipoglikemijo z vrednostmi pod 3 mmol/l. Cilj je TBR manj kot 4 odstotke, pri starejših ali bolj ranljivih posameznikih pa celo manj kot 1 odstotek (5, 24).

Tabela 2. Glikemični cilji za različne skupine oseb s sladkorno boleznijo.

Skupina bolnikov	TIR (%)	TBR < 3,9 mmol/l (%)	TBR < 3,0 mmol/l (%)	TAR > 10 mmol/l (%)	TAR > 13,9 mmol/l (%)	CV (%)
Odrasli s tipom 1 ali 2	> 70	< 4	< 1	< 25	< 5	≤ 36
Starejši ali ranljivi	> 50	< 1	–	< 50	< 10	≤ 36
Nosečnice s tipom 1	> 70 (3,5–7,8 mmol/l)	< 4	< 1	< 25	–	≤ 36
Nosečnice s tipom 2 ali GDM	> 70 (3,5–7,8 mmol/l)	< 4	< 1	< 25	–	≤ 36

Legenda: Tabela temelji na priporočilih ATTD iz leta 2019 (5).

Dodatne metrike, s katerimi opredelimo urejenost glikemije, so:

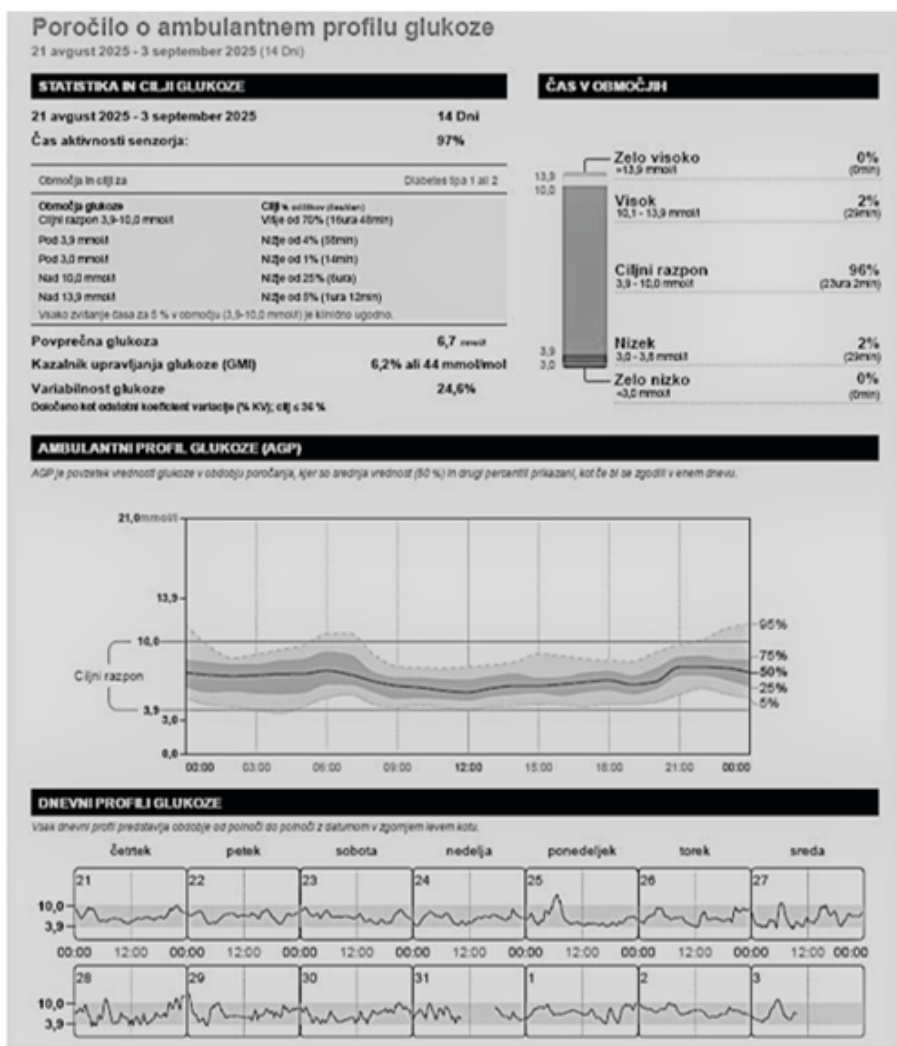
Glikemična variabilnost (GV) opisuje stopnjo nihanja glikemije. Merimo jo z odstotnim koeficientom variacije (% CV), ki je definiran kot $[(\text{standardni odmik glukoze}) / (\text{povprečna glukoza})] \times 100$. Ciljna vrednost CV je 36 % ali manj, kar označuje mejo med stabilno in nestabilno glikemijo. Večja GV je povezana z večjo pogostnostjo hipoglikemij in tveganjem za srčno-žilne zaplete (18).

Kazalnik glikemičnega nadzora (angl. glucose management indicator – GMI) temelji na povprečni glukozi, izračunani iz podatkov CGM v obdobju najmanj 14 dni in ocenjuje raven HbA1c, pričakovano na podlagi podatkov povprečne glukoze večjega števila bolnikov. GMI se praviloma ujema z vrednostjo HbA1c, lahko pa pride do odstopanj (18). Razlogov za neskladja HbA1c in GMI je več. Medtem ko HbA1c meri delež hemoglobina, ki je vezan na glukozo in odraža povprečno raven glukoze v krvi v obdobju 2–3 mesecev, je GMI izračunana ocena povprečne ravni glukoze na podlagi meritev v realnem času, pridobljenih s CGM v zadnjih 14–30 dneh. Na odstopanja med obema parametroma vplivajo tudi dejavniki, ki spreminjajo vrednost HbA1c (tabela 1) in natančnost meritev CGM (18,28).

Ambulantni glukozni profil (AGP) združuje podatke o glikemiji, zbrane s CGM v več zaporednih dneh in jih prikazuje v grafičnem povzetku 24-urnega obdobja z oznakami ciljnega razpona glukoze. Podatki so predstavljeni, kot da so izmerjeni v enem dnevu (24 urah) (29). Mediana vrednost glukoze je prikazana kot črta, območja interkvartilnega (25–75 %) in interdecilnega (5–95 %) razpona pa so označena s senčenjem. Takšen prikaz podatkov poenostavi analizo glikemičnih vzorcev s hiperglikemičnimi in hipoglikemičnimi trendi v toku dneva in omogoča prepoznavanje suboptimalnih vzorcev gibanja glukoze (29,30) (slika 1).

Poročilo podatkov CGM – AGP-report

AGP-report (*angl. Ambulatory Glucose Profile-report*) (slika 1) prikazuje podatke, pridobljene s sistemom CGM, v standardizirani obliki, kar zagotavlja večjo preglednost. Za relevantno interpretacijo podatkov CGM je ključna zadostna količina podatkov. Po podatkih iz študij je za zanesljivo oceno glikemične urejenosti in vzorcev gibanja glikemije potrebna minimalno 70-odstotna uporaba sistema CGM v zaporednih (zadnjih) 14 dneh (5, 18). Takšna pokritost namreč močno korelira s povprečno glukozo v obdobju treh mesecev in časom v posameznih glikemičnih razponih ter zagotavlja natančno oceno GMI.



Slika 1. Poročilo AGP.

Interpretacija poročila AGP

Za učinkovito izrabo podatkov, ki jih pridobimo s CGM, je ključno razumevanje standardiziranih matrik in vizualnih prikazov, ki jih prikazuje poročilo AGP. Za pomoč pri analizi in interpretaciji poročila AGP so na voljo algoritmi in priporočila različnih skupin strokovnjakov (31–33). Ti algoritmi so si med seboj v veliki meri podobni in vključujejo naslednje komponente:

1. Interpretacijo začnemo s preverjanjem zajemanja podatkov. Za relevantnost informacije potrebujemo minimalno 70-odstotno aktivnost senzorja v zadnjih 14 dneh. Če je ta pogoj izpolnjen, je AGP smiselno analizirati; v nasprotnem primeru je treba raziskati razloge za nezadostno uporabo in razmisliti o dodatni izobrazbi bolnika o uporabi CGM.

2. Pregled AGP.

Pri analizi preverimo povprečne ravni glukoze čez dan, zlasti pred obroki in ponoči, ter zaznamo morebitna odstopanja – pozorni smo na obdobja hipo- in hiperglikemije.

3. Prepoznavanje epizod hipoglikemije.

Odkrivanje hipoglikemij je ključno, saj te predstavljajo glavno oviro pri intenziviranju zdravljenja. Pozorni smo na interkvartna (zasenčena) območja v AGP. Če se temneje senčeno območje (25-% percentil) približuje spodnji ciljni meji, ali se spusti pod njo, nam to nakazuje redni trend hipoglikemije v tem obdobju, zlasti če se pod ciljno raven spusti tudi črta mediane vrednosti glikemije. Svetlejša senčenje pod ciljno mejo nakazuje občasne epizode. Za preprečevanje hipoglikemij prilagodimo terapijo pred njihovim pojavom, pri čemer z bolnikom pregledamo dnevno rutino, da ugotovimo vzroke, kot so prevelik bazalni ali prandialni odmerek inzulina, premalo ogljikovih hidratov, neustrezen čas aplikacije inzulina, nenačrtovana telesna dejavnost ali uživanje alkohola pred spanjem. Dodatne informacije nam dajo glukozni profili posameznih dni. Celokupni delež časa, ko je raven glikemije pod ciljno, nam prikazuje TBR. Za optimalno uravnavanje diabetesa želimo doseči čim nižji TBR, ki pa ne sme presegati 4 odstotkov (manj kot 58 minut/dan pod 3,9 mmol/l). Hkrati mora biti znotraj tega delež časa z vrednostmi pod 3,0 mmol/l manjši od 1 odstotka, saj s tem zmanjšamo tveganje za hudo hipoglikemijo. Pri posameznikih z visokim tveganjem za hipoglikemijo si prizadevamo doseči $TBR < 1\%$ (5) (tabela 1).

4. Ugotavljanje epizod hiperglikemije.

Hiperglikemije prepoznamo po senčenem območju AGP nad ciljno mejo. Na ponavljajoče se trende povišanih vrednosti glikemije kaže temneje modro zasenčeno območje, ki se v določenem delu dneva razteza nad ciljno mejo. Če nad ciljno vrednostjo vztrajno poteka tudi črta mediane, to potrjuje, da so hiperglikemije v tem obdobju prisotne večino dni. Čeprav za večino bolnikov zgornja dopustna meja dopušča do 25 odstotkov meritev nad 10,0 mmol/l, je smiselno tudi pri njih poiskati in odpraviti vzroke za povišanja glukoze v krvi, saj s tem preprečujemo nadaljnje poslabšanje urejenosti glikemije. Kadar pa TAR dosega ali presega 25 odstotkov, zlasti kadar je ≥ 5 odstotkov vrednosti nad 13,9 mmol/l, sta razjasnitev vzrokov in ciljno ukrepanje nujna za preprečevanje zapletov (5,11). Pogostejši vzroki hiperglikemije, ki jih je smiselno proučiti pri razlagi vzorcev, so premajhen odmerek bazalnega inzulina (značilna je nočna hiperglikemija), premajhen odmerek prandialnega inzulina (hiperglikemije pa obroku, pogosteje po kosilu ali večerji), izpuščeni odmerki bazalnega ali bolusnega inzulina (zlasti pri prigrizkih), lipodistrofija in posledično slabša absorpcija inzulina (preveriti je treba mesto aplikacije inzulina), večje porcije ogljikovih hidratov ali obroki z visoko vsebnostjo maščob oziroma beljakovin, neustrezen čas aplikacije prandialnega inzulina (preblizu obroka ali po obroku) ali sočasno jemanje zdravil, kot so kortikosteroidi.

5. Ocena variabilnosti glukoze.

Podana je s koeficientom variacije – CV. Ciljna variabilnost glikemije je 36-odstotna, saj se pri višjih vrednostih znatno poviša tveganje za hipoglikemijo (34). Pri CV nad 36 odstotkov poiščemo široka temno senčena območja (25–75 %), ki nakazujejo ponavljajoča se velika nihanja glukoze v tem delu dneva. V takih primerih skušamo opredeliti vzrok variabilnosti – osredotočimo se na spremembe v dnevni rutini bolnika v tem delu dneva in razmislimo o ustreznih prilagoditvah zdravljenja. Če se razširja predvsem svetlejši pas, so razlogi za večjo variabilnost pogosto občasni:

nenaačrtovani obroki ali prigrizki, nepravilna telesna dejavnost ali razlike med delovniki in koncem tedna. Takšne vzorce lahko potrdimo s pregledom dnevnih glukoznih profilov, v katerih so razlike med posameznimi dnevi jasno vidne. Pozorni smo tudi na dolgoročno variabilnost glikemije, ki jo ocenimo s primerjavo CV med pregledi. Dolgoročna velika variabilnost glikemije je namreč povezana z večjim tveganjem za razvoj mikro- in makrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni (18,35,36).

6. Ocena TIR in GMI.

Po analizi variabilnosti, hipo- in hiperglikemij oblikujemo ukrepe za zmanjšanje odstopanj in povečanje časa v ciljnem območju (TIR). Za večino oseb s sladkorno boleznijo je ciljni TIR $\geq 70\%$ (tabela 2). Pri oceni urejenosti glikemije je poleg TIR treba upoštevati tudi kazalnik GMI in ga primerjati z zadnjo vrednostjo HbA1c, pri čemer je treba upoštevati, da se zaradi znanih dejavnikov, ki vplivajo na interpretacijo obeh kazalnikov, ujemanje med povprečno glukozo in HbA1c lahko razlikuje. Če je GMI primerljiv ali višji od HbA1c, lahko uporabimo oba kazalnika kot vodili za odločanje o morebitnem intenziviranju zdravljenja. Kadar pa je vrednost GMI izrazito nižja od HbA1c, je nadaljnje zdravljenje varneje usmerjati glede na GMI, saj lahko prilagajanje terapije zgolj na podlagi HbA1c v takih primerih poveča tveganje za hipoglikemije (18,28).

Pri vsakem obisku je priporočljivo primerjati TIR, GMI in druge kazalnike CGM s prejšnjimi meritvami, oceniti morebitni vpliv sprememb zdravljenja ali življenjskega sloga ter o tem razpravljati z bolnikom.

Pasti in omejitve CGM

Čeprav CGM prinaša številne prednosti, je treba za pravilno interpretacijo upoštevati njegove omejitve. Te se nanašajo na fiziološke dejavnike, tehnične značilnosti senzorjev ter psihološke odzive uporabnikov.

Fiziološki zamik meritev

Fiziološko koncentracija glukoze v medceličnini sledi koncentraciji glukoze v krvi. Ker sistemi CGM merijo koncentracijo glukoze v medceličnini, je posledično prisoten časovni zamik, običajno 5–10 minut, med vrednostjo glukoze, ki jo zazna sistem CGM, v primerjavi z vrednostjo v kapilarni krvi. Ob hitrih spremembah glikemije (npr. po obroku ali med telesno dejavnostjo) so ta razhajanja lahko izrazita, posledično lahko CGM v teh primerih preceni ali podceni dejansko vrednost (37).

Napačni odčitki oziroma »lažne vrednosti« glikemije

Kompresijska hipoglikemija pomeni zaznavanje lažno nizkih vrednosti glikemije, ki nastanejo zaradi konstantnega, dlje časa trajajočega pritiska na senzor (npr. med spanjem).

Interferenca zdravil – pri nekaterih starejših sistemih CGM so opisane lažno višje ali lažno nižje vrednosti glikemije ob uporabi določenih zdravil (višje ob terapiji s paracetamolom (Dexcom G6, Medtronic Guardian 3) ali vitaminom C (Freestyle Lybre 2) in nižje ob terapiji z Aspirinom (Freestyle Lybre 2)) (37). Pri novejših sistemih, ki so trenutno v uporabi, teh motenj niso zaznali.

Tehnične omejitve in natančnost

Natančnost CGM se ocenjuje s povprečno absolutno relativno napako MARD (*angl.* MARD – Mean Absolute Relative Difference), ki odraža povprečje absolutnih razlik med referenčnimi meritvami glukoze v krvi in vrednostmi glukoze CGM v širokem razponu koncentracij glukoze.

Nižji MARD pomeni večjo natančnost sistema CGM. Največja odstopanja so običajno pri zelo nizkih ali zelo visokih vrednostih glukoze, kar poveča MARD in zmanjša zanesljivost meritev. Za zanesljivo delovanje sistema CGM se kot ciljna vrednost upošteva $MARD \leq 10\%$ (38). Pri starejših senzorjih je bila potrebna redna kalibracija sistema s kapilarno glukozo (SMBG), kar je obremenjevalo bolnika, hkrati pa je lahko napačna ali pomanjkljiva kalibracija vodila v zmanjšano natančnost sistema CGM. Zaradi slabše natančnosti teh sistemov je bilo treba odčitke glukoze pogosto potrditi z meritvijo glukoze iz kapilarne krvi, zlasti pred odločitvami glede odmerjanja inzulina. Novejše generacije sistemov CGM so tovarniško kalibrirane in imajo bistveno večjo natančnost meritev, zato rutinsko preverjanje glukoze s kapilarno krvjo pred aplikacijo inzulina v vsakodnevni praksi praviloma ni več potrebno (38).

Psihološki vidiki uporabe

Velika količina podatkov, ki jih zagotavlja CGM v realnem času, lahko pri nekaterih bolnikih sproži tesnobo, zlasti ob nedoseganju ciljne glikemije. Pogosti alarmi lahko vodijo do »utrujenosti od alarmov« in zmanjšajo motivacijo za uporabo sistema (39). Te izzive je mogoče ublažiti z izobraževanjem bolnikov in prilagoditvijo nastavitvev CGM.

Prihodnji razvoj in smernice uporabe sistemov CGM

Neprekinjeno spremljanje glukoze (CGM) se vse bolj uveljavlja kot temeljni del obravnave oseb s sladkorno boleznijo. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 danes uporaba sistemov CGM predstavlja vsakodnevno prakso, dobro je uveljavljena tudi povezava določenih sistemov CGM z inzulinsko črpalko v algoritmu zaprte zanke. Razvoj gre v smeri večje dostopnosti teh sistemov, enostavnejše uporabe, daljšega trajanja senzorjev in algoritmov, ki bodo bolje upoštevali individualne potrebe bolnika. Vedno več pozornosti je namenjene uporabi CGM tudi pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih podatki iz AGP dajejo napredne analitične rešitve in omogočajo individualizacijo terapije. Posebej obetaven je razvoj digitalnih rešitev – aplikacij, ki združujejo podatke CGM in informacije o odmerkih inzulina z umetno inteligenco. Takšne aplikacije lahko prepoznajo značilen »glikemični vzorec« posameznika in na tej podlagi predlagajo prilagojene terapevtske ukrepe. Pri odločanju o odmerkih inzulina upoštevajo vzorce glikemije iz preteklosti, kar omogoča boljše napovedovanje in prilagajanje odmerkov inzulina. Prednost teh rešitev je, da združujejo sprotno spremljanje, analizo velikih količin podatkov in podporo pri odločanju tudi na daljavo, hkrati pa bolniku omogočajo, da aktivneje sodeluje pri vodenju svoje bolezni (40).

Ena ključnih omejitev ostaja cena, ki seveda omejuje uporabo sistemov CGM. V prihodnje se pričakuje širitev zavarovalniških indikacij za predpis, kar bi pomembno izboljšalo dostopnost do CGM in omogočilo učinkovitejšo obravnavo bolnikov.

ZAKLJUČEK

Neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini (CGM) pomeni premik paradigme v ocenjevanju in obravnavi glikemične urejenosti. Poleg zagotavljanja podatkov, ki presegajo omejitve HbA1c in samokontrol glukoze, omogoča spremljanje glikemije in posledično ukrepanje v realnem času, hkrati pa celostno omogoča bolj poglobljeno razumevanje dinamike bolezni ter individualizirano prilagajanje zdravljenja. Njegova dodana vrednost se kaže tako v klinični praksi kot v raziskovalnem prostoru, pri čemer se oblikujejo nova merila kakovosti presnovnega nadzora in pri čemer TIR (čas v območju) vse bolj prevzema vlogo osrednjega kazalnika urejenosti sladkorne bolezni. Visoka natančnost CGM pa v zadnjem letu odpira prostor novemu, še strožjemu kazalniku – TITR.

Študije dosledno potrjujejo, da uporaba CGM vodi do izboljšanja glikemičnega nadzora, zmanjšanja hipoglikemij in večje vključenosti bolnikov v lastno zdravljenje. Prihodnje izboljšave v dostopnosti, trajnosti senzorjev in algoritmih obetajo še večjo integracijo CGM v vsakodnevno obravnavo sladkorne bolezni, tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 kot tipa 2. Glavno vprašanje prihodnosti zato ni več, ali CGM prinaša koristi, temveč kako zagotoviti, da bo njegova uporaba široko dostopna in smiselno vključena v klinično prakso. Le na ta način bo CGM lahko postal osnovni sestavni del sodobne obravnave sladkorne bolezni ter skupaj z drugimi kazalniki oblikoval trdno podlago za boljšo dolgoročno prognozo bolnikov.

LITERATURA

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
3. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37:9–16.
4. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care* 2017;40:994–9.

5. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–603.
6. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:371–8.
7. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:379–87.
8. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:2262–72.
9. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001;47:153–63.
10. Amin Mohsin Z, Paul A, Devendra S. Pitfalls of using HbA1c in the diagnosis and monitoring of diabetes. *Lond J Prim Care* 2015;7:66–9.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2024;48:Suppl 1:S146–66.
12. Klonoff DC. Benefits and Limitations of Self-Monitoring of Blood Glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:130–2.
13. Bergenstal RM, Gavin JR, Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med* 2005;118:Suppl 9A:1S–6S.
14. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Edelman SV. What is so tough about self-monitoring of blood glucose? Perceived obstacles among patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2014;31:40–6.
15. Afridi Z, Rauf SA, Ashraf SMN, Haque MA. Transformative Advances in Continuous Glucose Monitoring and the Impact of FDA Over-the-Counter Approval on Diabetes Care. *Health Sci Rep* 2025;8:e70747.
16. Zadel AH, Chiampas K, Maktaz K, Keller JG, O'Gara KW, Vargas L, et al. Continuous Glucose Monitoring in Primary Care: Multidisciplinary Pilot Implementation Study. *JMIR Diabetes* 2025;10:e69061.
17. Ji C, Jiang T, Liu L, Zhang J, You L. Continuous glucose monitoring combined with artificial intelligence: redefining the pathway for prediabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025;16:1571362.
18. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther* 2019;10:853–63.
19. Kinson L, Inman K. Continuous Glucose Monitoring in Individuals With Type 2 Diabetes: A Quality Improvement Program. *Clin Diabetes* 2025;43:139–47.
20. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800.
21. Dowd R, Jepson LH, Green CR, Norman GJ, Thomas R, Leone K. Glycemic Outcomes and Feature Set Engagement Among Real-Time Continuous Glucose Monitoring Users With Type 1 or Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Retrospective Analysis of Real-World Data. *JMIR Diabetes* 2023;8:e43991.
22. Krakauer M, Travassos S, Rodacki M, Gabbay MAL, Vianna AGD, Scharf M, et al. Glucose alarms approach with flash glucose monitoring system: a narrative review of clinical benefits. *Diabetology Metabolic Syndrome* 2025;17:276.

23. Barchiesi MA, Calabrese A, Costa R, Di Pillo F, D'Uffizi A, Tiburzi L, et al. Continuous glucose monitoring in type 2 diabetes: a systematic review of barriers and opportunities for care improvement. *Int J Qual Health Care* 2025;37:mzaf046.
24. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631–40.
25. Li J, Li Y, Ma W, Liu Y, Yin X, Xie C, et al. Association of Time in Range levels with Lower Extremity Arterial Disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:2081–5.
26. Bezerra MF, Neves C, Neves JS, Carvalho D. Time in range and complications of diabetes: a cross-sectional analysis of patients with Type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:244.
27. Zhang Z, Wang Y, Lu J, Zhou J. Time in tight range: A key metric for optimal glucose control in the era of advanced diabetes technologies and therapeutics. *Diabetes Obes Metab* 2025;27:450–6.
28. Gomez-Peralta F, Choudhary P, Cosson E, Irace C, Rami-Merhar B, Seibold A. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated haemoglobin. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:599–608.
29. Mazze R, Akkerman B, Mettner J. An overview of continuous glucose monitoring and the ambulatory glucose profile. *Minn Med* 2011;94:40–4.
30. Evans M, Cranston I, Bailey CJ. Ambulatory glucose profile (AGP): utility in UK clinical practice. *Br J Diab* 2017;17:26–33.
31. Matthaei S, DeAlaiz RA, Bosi E, Evans M, Geelhoed-Duijvestijn N, Joubert M. Consensus recommendations for the use of Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. *Br J Diab* 2014;14:153–7.
32. Doupis J, Horton ES. Utilizing the New Glucometrics: A Practical Guide to Ambulatory Glucose Profile Interpretation. *touch. Rev Endocrinol* 2022;18:20–6.
33. Johnson ML, Martens TW, Criego AB, Carlson AL, Simonson GD, Bergenstal RM. Utilizing the Ambulatory Glucose Profile to Standardize and Implement Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:Suppl 2:S217–25.
34. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyk A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:832–8.
35. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, et al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e570–81.
36. Pan J, Yan X, Li F, Zhang Y, Jiang L, Wang C. Association of glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring with subclinical diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig* 2022;13:328–35.
37. Marks BE, Williams KM, Sherwood JS, Putman MS. Practical aspects of diabetes technology use: Continuous glucose monitors, insulin pumps, and automated insulin delivery systems. *J Clin Transl Endocrinol* 2022;27:100282.
38. Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:175–84.
39. Kubiak T, Mann CG, Barnard KC, Heinemann L. Psychosocial Aspects of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:859–63.
40. Ji C, Jiang T, Liu L, Zhang J, You L. Continuous glucose monitoring combined with artificial intelligence: redefining the pathway for prediabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025;16:1571362.

VODENJE SLADKORNE BOLEZNI V PALIATIVNI OSKRBI – KLINIČNA POT

MANAGEMENT OF DIABETES IN PALLIATIVE CARE – CLINICAL PATHWAY

BRINA ŠKET TOMŠIČ, VILMA URBANČIČ ROVAN,
NADAN GREGORIČ

IZVLEČEK

Paliativna oskrba je aktivna celostna obravnava bolnikov z neozdravljivo boleznijo in podpora njihovim bližnjim. Zaradi visoke prevalence sladkorne bolezni je zdravljenje glikemije in obvladovanje simptomov še vedno pomemben del paliativne obravnave pri osebah, ki se približujejo koncu življenja. Urejanje glikemije in preprečevanje kroničnih zapletov ni več prvotni cilj, temveč sta v ospredju obvladovanje simptomov in zmanjševanje bremena zdravljenja. Ključnega pomena je individualni pristop in prilagajanje zdravljenja, za kar pa so pomembni razumevanje in predvidevanje poteka bolezni ter poznavanje mehanizmov delovanja antidiabetičnih zdravil. Paliativno-diabetološka oskrba temelji na timskem pristopu, ki upošteva želje in zmožnosti bolnika ob koncu življenja in njegovih skrbnikov (1, 2).

Ključne besede: sladkorna bolezen, oskrba ob koncu življenja, paliativna oskrba.

ABSTRACT

Palliative care represents an active, comprehensive approach to patients with incurable disease, alongside support for their families and caregivers. Given the high prevalence of diabetes, glycemic management and symptom control remain integral components of palliative care for individuals approaching the end of life. Optimization of glycemic indices and prevention of long-term complications are no longer primary objectives; rather, the emphasis shifts to symptom palliation and minimization of treatment burden. An individualized, adaptive therapeutic strategy is essential and necessitates an understanding and anticipation of disease trajectory, as well as familiarity with the pharmacological mechanisms and clinical profiles of antidiabetic agents. Palliative diabetology care is based on a multidisciplinary team model that incorporates the preferences, goals, and functional capacities of the person at the end of life and their caregivers (1,2).

Keywords: diabetes, end-of-life care, palliative care.

UVOD

Paliativna oskrba je pristop, ki izboljšuje kakovost življenja bolnikov in njihovih družin, ki se soočajo z neozdravljivo boleznijo. Preprečuje in blaži trpljenje z zgodnjim prepoznavanjem, pravilno oceno in zdravljenjem bolečine in drugih težav, bodisi fizičnih, psihosocialnih ali duhovnih (3).

Sladkorna bolezen je kronična presnovna bolezen z naraščajočo prevalenco. Od leta 1990 do 2022 je število oseb s sladkorno boleznijo naraslo z 200 milijonov na 830 milijonov. Prav tako pa narašča tudi umrljivost zaradi sladkorne bolezni ali zapletov v povezavi z njo. S starostjo se prevalenca sladkorne bolezni dodatno povečuje (4). Starostniki poleg bremena sladkorne bolezni pogosto trpijo tudi za številnimi drugimi boleznimi, ki pomembno omejujejo psihofizične sposobnosti in povzročajo simptome, ki pogosto ostanejo neprepoznani (5).

Paliativna oskrba oseb s sladkorno boleznijo tako vključuje celostni pristop k obvladovanju simptomov in izboljšanju kakovosti življenja bolnikov, še posebej tistih, ki so na koncu življenja. To vključuje obravnavo fizičnih, duševnih, duhovnih in čustvenih potreb ter obvladovanje zapletov in nelagodja. Nismo več osredotočeni na strogo nadzorovanje ravni glukoze v krvi, temveč na varnost, udobje, poenostavitev zdravljenja in samokontrole z namenom zmanjšanja bremena bolezni in zdravljenja. Vse to zagotavlja, da so bolniki in njihove družine vključeni v odločitve o oskrbi in načrtovanju paliativne oskrbe (5–7).

V priporočilih diabetološko-paliativne obravnave iz Združenega kraljestva (The Gold Standards Framework Proactive Identification Guidance) so predlagali štiri faze v obravnavi ob koncu življenja, ki so nam lahko v pomoč pri pristopu k zdravljenju in uporabi antihiperглиkemične in druge terapije.

A – modra: stanje bolezni stabilno, predvideno preživetje leto in več	B – zelena: nestabilna/napredovala bolezen, predvideno preživetje meseci
C – rumena: poslabšanje napredovale bolezni, predvideno preživetje tedni	D – rdeča: terminalna oskrba, predvideno preživetje dnevi

Slika 1. Štiri faze v obravnavi ob koncu življenja (8)

Zadnje obdobje življenja (»End of life – EOL«) je definirano kot obdobje, ko je velika verjetnost, da bo oseba umrla v naslednjih 12 mesecih (8).

Prispevek temelji na domačih in tujih smernicah paliativne oskrbe oziroma sladkorne bolezni ter dosedanjih izkušnjah avtorjev. V Sloveniji so od leta 2016 na voljo smernice za paliativno obravnavo oseb s sladkorno boleznijo (2).

ANTIHIPERGLIKEMIČNO ZDRAVLJENJE

Vodenje sladkorne bolezni je individualno usmerjeno in prilagojeno glede na želje ter zmožnosti bolnika in skrbnikov. Kljub oskrbi, ki jo nudijo zdravstveni delavci, je breme zdravljenja še vedno na bolniku oziroma svojcih, zato je opolnomočenje le-teh zelo pomembno. Dolgoročne koristi glikemične kontrole ne veljajo več, v ospredju je preprečevanje simptomov hipoglikemije in hiperglikemije. Ob poznavanju in predvidevanju poteka napredovale oziroma neozdravljive bolezni je naloga terapevta zmanjšati cilje zdravljenja in prikrojiti farmakološko kot tudi nefarmakološko terapijo zmožnostim in potrebam bolnika (2, 8).

Pri izbiri sheme zdravljenja moramo upoštevati spremljajoče bolezni (npr. ledvična in jetrna okvara), morebitne motnje in način prehranjevanja ter jemanje sočasne terapije, ki tudi lahko vpliva na krvni sladkor (npr. glukokortikoidi). Prednost imajo zdravila, ki so povezana z manjšim tveganjem za hipoglikemije, povzročajo manj neželenih učinkov in predstavljajo čim bolj preprost način zdravljenja. Zdravila, ki najučinkoviteje znižujejo glikemijo, običajno niso več prva izbira, saj so glikemični cilji zdravljenja v zadnjem obdobju življenja manj strogi, zato poskušamo tudi sheme zdravljenja poenostaviti. Vsaka odločitev glede spremembe cilja zdravljenja in terapije je sprejeta v konsenzu z bolnikom (2, 8, 9).

Zelo pomembno je poudariti, da zmanjševanje terapije ne pomeni opustitve pomoči, temveč premišljen ukrep v sklopu paliativne oskrbe. Kljub približevanju koncu življenja se nekateri bolniki ne bodo strinjali z opuščanjem zdravljenja in bodo razumeli tak ukrep kot »predajo«, zato je iskanje konsenza z bolnikom in svojci pomemben del paliativne obravnave (1, 2).

Neinzulinska terapija

Pri urejanju glikemije imamo veliko izbire med peroralnimi antihiperglikemičnimi skupinami zdravil. Možne so številne kombinacije zdravil, ki jih ne bomo opisovali, saj bi to presegalo okvire tega prispevka. Povzemamo mehanizem delovanja po glavnih skupinah.

- **Metformin** zavira glukoneogenezo v jetrih in poveča občutljivost tarčnih tkiv na inzulin, kar izboljša privzem glukoze. Kljub zaviralnemu učinku na glukoneogenezo je verjetnost za hipoglikemijo zelo majhna. Pogosto povzroča neželene učinke na nivoju prebavil (slabost, bruhanje, napenjanje, driska). Formulacija z upočasnjem sproščanjem povzroča manj prebavnih težav. Resen zaplet je laktacidoza, še posebno ob napredovali ledvični okvari, napredovalem srčnem popuščanju in napredovali jetrni bolezni. Metformin se izloča skozi levice, zato je uporaba pri ledvični bolezni omejena. Zaradi velikosti tablet je zdravilo manj primerno za bolnike z motnjami požiranja.
- **Zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4)** preprečujejo razgradnjo glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in tako podaljšajo njegovo aktivnost, kar posredno vodi do povečanega izločanja inzulina in zmanjšanja sproščanja glukagona. Učinek je odvisen od ravni glukoze, zato je verjetnost za hipoglikemijo zelo majhna. Zaviralci DPP-4 veljajo za zelo varna zdravila in redko povzročajo neželene učinke. Tudi pri napredovali ledvični bolezni ni zadržkov za zdravljenje.
- **Agonisti receptorjev za GLP-1** neposredno povečajo izločanje inzulina v odvisnosti od ravni glukoze. Za razliko od zaviralcev DPP-4 imajo močan zaviralni učinek na center za lakoto in praznjenje želodca, kar vodi v omjitev vnosa hrane in pomembno redukcijo telesne mase. Zdravljenje je peroralno ali subkutano v obliki injekcij enkrat tedensko. Poleg relativno pogostih neželenih učinkov na prebavila (slabost, bruhanje in zaprtje) so povezani z nekoliko povečanim tveganjem za akutno vnetje trebušne slinavke.
- **Zaviralci kotransporterja natrij-glukoze tipa 2 (SGLT-2)** delujejo na proksimalni tubul ledvic, kjer zavirajo resorpcijo glukoze, kar vodi v glukozurijo in posledično znižanje ravni glukoze v krvi. Zdravljenje nekoliko poveča diurezo. Izguba glukoze in vode praviloma vodi v manjšo redukcijo telesne mase. Glukozurija je tudi povezana z večjo verjetnostjo glivičnega vnetja urogenitalnega predela in redko tudi s ketoacidozo. Tveganje za hipoglikemijo je sicer zelo nizko.
- **Sulfonilsečnine in glinidi** stimulirajo izločanje inzulina iz celic beta trebušne slinavke, za razliko od zaviralcev DPP-4 in agonistov receptorjev GLP-1, neodvisno od ravni glikemije, kar močno poveča tveganje za pojav hipoglikemije. Medtem ko je

večina sulfonilsečnin na voljo v srednjedolgo- ali dolgodelujoči obliki, je učinkovanje glinidov precej krajše, zato so primerni za sprotno pokrivanje obrokov in omogočajo večje prilagajanje odmerka. Razen hipoglikemij so drugi pomembni neželeni učinki zelo redki (2, 8).

V tabeli 1 so predstavljene glavne lastnosti antihiperglikemikov z vidika paliativne obravnave.

Tabela 1. Lastnosti antihiperglikemičnih zdravil (vključno z inzulinom), razdeljenih po glavnih skupinah (2, 8)

METFORMIN	DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT2-inh.	SULFONILSEČNINE in GLINIDI	INZULIN
Način vnosa					
Peroralno	Peroralno	Peroralno/ subkutano	Peroralno	Peroralno	Subkutano
Tveganje za hipoglikemijo ob monoterapiji					
Ni	Majhno	Ni	Majhno	Zmerno	Veliko
Omejitev pri ledvični okvari					
Do oGF 30 ml/ min	Brez pri linagliptinu	Do oGF 15 ml/min	Empagliflozin do oGF 20 ml/min, dapagliflozin do 25 ml/min	Brez pri repaglinidu in glikvidonu	Brez
Opozorila in omejitve					
Možnost prebavnih težav	Brez pomembnih neželenih učinkov	Znižuje telesno težo, možnost prebavnih težav	Možnost ketoacidoze, hipovolemije, urogenitalnih glivičnih okužb	Možnost hipoglikemije ob znižanju telesne mase	Možnost hipoglikemije, zahtevnejše zdravljenje

Prednost imajo zdravila, ki imajo majhno tveganje za pojav hipoglikemije in drugih neželenih učinkov. V praksi zato pogosto uporabljamo zaviralce DPP-4, ki ne povečajo tveganja za hipoglikemije, so varni ob ledvični oziroma jetrni okvari in jih bolniki večinoma dobro prenašajo (2, 8, 9).

Ker sta sarkopenija in nezadosten kalorični vnos pri napredovali bolezni pogosto prisotna, se ogibamo zdravilom, ki povzročajo znižanje telesne mase. Najbolj zadržani smo pri agonistih receptorja GLP-1, ki ji pri napredovali bolezni praviloma ne ujavamo. V primeru že obstoječega zdravljenja pa ocenimo, ali je možna zamenjava za katerega od drugih antihiperglikemikov oziroma postopno zmanjšujemo odmere. Vsaka sprememba terapije zahteva tehten premislek, saj ima zamenjava oziroma ukinitve terapije lahko tudi negativne posledice, četudi je bila dobronamerna. Na primer, zdravila iz skupine zaviralcev SGLT-2 imajo tudi indikacijo za srčno popuščanje. Ukinitve takega zdravila bi lahko pomembno poslabšala srčno popuščanje. Zato je treba vedno pretehtati prednosti in slabosti antihiperglikemične terapije ter poiskati najbolj primerno rešitev, ki včasih morda ni najbolj konvencionalna.

Razumeti moramo tudi, da terapije, ki se z vidika terapevta zdi najbolj primerna, bolnik oziroma svojci ne vidijo tako. Bolnikove želje in zmožnosti so v paliativni obravnavi zelo pomemben dejavnik pri odločitvi glede zdravljenja, zato pri iskanju ustrezne terapije pogosto sklepamo kompromise.

Primer: bolnik, ki ima zmanjšan apetit, se nepredvidljivo prehranjuje in se mu telesna masa zmanjšuje ter ima poleg tega še ledvično okvaro.

Pri bolniku zagotovo **ni primeren GLP-1 RA**, ki še dodatno znižuje telesno maso, zmanjšuje apetit, lahko povzroča slabosti, bruhanje ali drisko in s tem povzroča dolgotrajno neugodje bolniku. Zaradi ledvične okvare, ki se lahko progresivno slabša, in možnosti prebavnih težav se ne bi odločili za uvedbo **metformina**. Prav tako se zaradi nevarnosti hipoglikemije ob ledvični okvari in tudi nižanju telesne mase ne bi odločali za **dolgodelujoče sulfonilsečnine** (npr. gliklazid). Zaradi diuretičnega učinka in posledično možne dehidracije, vpliva na telesno maso in tudi tveganja za evglikemično ketoacidozo ob nezadostnemu izločanju insulina se prav tako izogibamo **inhibitorjem SGLT-2**.

Pri takem bolniku je najbolj smiselno antihiperglikemično zdravljenje iz skupine zdravil **DPP-4i**.

Če bi imel bolnik motnje požiranja, bi bilo najbolj primerno **zdravljenje z insulinom**, ki bi ga prilagodili režimu prehranjevanja.

Inzulinska terapija

Čeprav gre za injekcijsko zdravljenje, ki zahteva določeno mero usposobljenosti za aplikacijo zdravila in pogosto izvajanje samokontrol, je inzulinsko zdravljenje še vedno pomemben del paliativne diabetološke obravnave. Kljub tveganju za pojav hipoglikemij in bremenu, ki ga predstavlja zdravljenje z insulinom, ima to številne prednosti, ki jih drugi antihiperglikemiki nimajo. V primeru okvare številnih organskih sistemov (ledvice, jetra, prebavila) je zdravljenje z insulinom še vedno relativno varno in predvidljivo. Odmerek se sproti prilagaja glede na spremembe telesne mase in dnevne potrebe, ki se v obdobju ob koncu življenja lahko precej spreminjajo. V primeru težav s požiranjem je subkutana pot zdravljenja ustrenejša in manj obremenjujoča. Določena zdravila za vzročno zdravljenje malignih bolezni ali obvladovanje simptomov (npr. imunoterapija in glukokortikoidi) lahko močno povečajo potrebo po terapiji, da je možno oziroma učinkovito le inzulinsko zdravljenje. Zaradi različnih formulacij insulina so možne številne sheme, ki jih »prikrojimo« glede na potrebe in zmožnosti bolnika oziroma svojcev.

Ko se oseba približuje koncu življenja, se zaradi zmanjšane vnosa hrane in redukcije telesne mase potreba po insulinu postopoma zmanjšuje. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 je zaradi še prisotne endogene sekrecije ukinitve zdravljenja z insulinom možna. Kljub temu pa je potrebna previdnost, saj je še posebno ob zdravljenju z zaviralcem SGLT-2 povečano tveganje za nastanek ketoacidoze. Prehitra ali nepremišljena ukinitve insulina lahko vodi do nastanka hiperglikemičnega hiperosmolarnega sindroma. Pri sladkorni bolezni tipa 1 nikoli popolnoma ne ukinemo insulina, četudi oseba ni več zmožna vnosa hrane, saj bi se sicer razvila diabetična ketoacidoza. V tem primeru z dolgodelujočim insulinom še vedno pokrivamo bazalne potrebe, kratkodelujoči insulin pa uporabimo le v primeru (pre)visokih vrednosti glikemije (8).

Z namenom zmanjšanja bremena zdravljenja se odločamo za sheme s čim manjšim številom aplikacij insulina. Pri tem upoštevamo želje in zmožnosti bolnika. V nadaljevanju izpostavljamo nekaj pomembnih konceptov inzulinskega zdravljenja.

- Pri nepredvidljivem hranjenju insulin namesto pred obrokom apliciramo po obroku. Tako lahko prilagodimo odmerek na količino zaužite hrane.
- V primeru pogostih (tudi nepredvidljivih), vendar majhnih obrokov se za kratkodelujoči insulin ne odločamo, tu zadostuje dolgo- ali srednjedolgo delujoči insulin enkrat oziroma dvakrat dnevno.
- Ko inzulinsko zdravljenje temelji predvsem na bazalnem insulinu, je princip zdravljenja zelo podoben zdravljenju z opioidno analgetično terapijo – bazalni insulin tako pokriva osnovne dnevne potrebe, kratkodelujoči insulin pa uporabimo za korekcijo

hiperglikemije, enako kot zdravimo »prebijajočo bolečino« s kratkodelujočim opioidom. V primeru potrebe po pogostih korekcijah ustrezno povečamo bazalni odmerek.

- Tudi v primeru kontinuiranega (intravenoznega ali enteralnega) hranjenja priporočamo uporabo bazalnega insulina enkrat do dvakrat dnevno in korekcije s kratkodelujočim insulinom v primeru hiperglikemij.
- Zdravljenje zgolj s kratkodelujočim insulinom v primeru, da oseba ne uživa hrane ali prejema le kontinuirano intravenozno oziroma enteralno hrano, ni ustrezno.

Čeprav pri insulinskem zdravljenju veljajo določeni empirično preverjeni principi, od katerih praviloma ne odstopamo, se občasno zaradi specifičnih okoliščin odločamo tudi za manj konvencionalne sheme, ki so še vedno dovoljene, če le na ta način bolniku omogočimo ustrezno zdravljenje, zmanjšamo breme in preprečimo pojav akutnih zapletov ter neželenih učinkov. Običajno gre za kombinacijo insulinske in peroralne terapije, ki je sicer ne uporabljamo (npr. zaviralec DPP-4 in bazalni insulin, fiksna kombinacija agonista receptorja GLP-1 in insulina v nizkem odmerku ter kratkodelujoči insulin za korekcijo, peroralna terapija in kratkodelujoči insulin le ob zdravljenju z glukokortikoidi) (2, 6, 8, 9).

Glikemični cilji in spremljanje

Glikemični cilji zdravljenja se tako kot izbira načina zdravljenja prilagodijo vsakemu posamezniku posebej. Poleg pričakovanega preživetja upoštevamo tudi tveganje za akutne zaplete sladkorne bolezni, želje in zmožnosti bolnika oziroma svojcev. V večini mednarodnih smernic se priporoča, da koncentracija glukoze naj ne bi bila nižja od 6 mmol/l in višja od 15 mmol/l, saj je tako verjetnost hipoglikemije oziroma pojava simptomov hiperglikemije precej manjša. Cilji se lahko dodatno zmanjšajo z napredovalo boleznijo. Izvajanje preventivnih pregledov z namenom odkrivanja kroničnih zapletov se postopno opušča (2, 8).

V nadaljevanju so prikazane okvirne usmeritve glikemičnih ciljev in antihiperglikemične terapije glede na že uvodoma omenjene faze v obravnavi ob koncu življenja (2, 8, 10).

A – modra: stanje bolezni stabilno, predvideni čas preživetja je leto in več

Cilji zdravljenja naj temeljijo na kliničnem stanju, zmožnostih in zavzetosti bolnika. Antihiperglikemično zdravljenje je treba prilagoditi morebitnemu zmanjšanju telesne mase. Stremi se k poenostavitvi sheme zdravljenja.

B – zelena: nestabilna/napredovala bolezen, predvideni čas preživetja so meseci

Določanje HbA1c ni več potrebno. Poleg zgoraj zapisanega se opušča kompleksnejše terapevtske sheme, v tem primeru insulinskega zdravljenja, in se bolj priporoča uporabo zgolj bazalnega insulina, lahko v kombinaciji peroralne terapije, kratkodelujoči insulin se uporablja za pokrivanje le največjega obroka in korekcijo. Če načrtujemo prehod iz dvofaznega insulina na bazalni insulin, naj bo odmerek celokupno nižji.

C – rumena: hudo poslabšanje napredovale bolezni, predvideni čas preživetja je nekaj tednov

Če antihiperglikemičnega zdravljenja do sedaj nismo bistveno zmanjšali in poenostavili, je zdaj skrajni čas. V primeru, da je zdravljenje še potrebno, prednost dajemo zdravilom, ki so povezana s čim nižjim tveganjem za hipoglikemije in druge neželene učinke (npr. zaviralci DPP-4). Pri insulinskem zdravljenju pogosto zadostuje le bazalni insulin v nizkem odmerku.

D – rdeča: terminalna oskrba, predvideni čas preživetja je nekaj dni

Antihiperglikemično zdravljenje lahko običajno ukinito. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 insulina ne smemo povsem ukiniti, odmerek bazalnega insulina zmanjšamo, po potrebi dajemo korekcijske odmerke kratkodelujočega insulina.

Samokontrola

Izvajanje meritev glukoze v kapilarni krvi je boleče in bolniku povzroča neugodje, zato je izjemnega pomena, da se meritve izvajajo čim bolj racionalno. Pri preprostejših terapevtskih shemah, pri katerih je verjetnost za hipoglikemijo majhna, se svetuje izvajanje samokontrol le občasno, ob simptomih, ki bi lahko predstavljali hipoglikemijo oziroma hiperglikemijo. Pri shemah, ki zahtevajo prilagajanje odmerkov, predvsem insulina, pa je treba izvajati samokontrole pogostejše oziroma redno. V terminalni fazi bolezni meritev ne izvajamo več. Z naraščajočo dostopnostjo naprednejših senzorskih sistemov, ki omogočajo neprekinjeno merjenje glukoze v podkožju, se je breme tovrstnega zdravljenja precej zmanjšalo (2, 8, 10).

Uporaba senzorskih sistemov, insulinskih črpalk in telemedicinska obravnava

Uporaba naprednih tehnoloških pripomočkov omogoča vse boljši nadzor in urejenost glikemije. Uporaba insulinskih črpalk v kombinaciji s senzorskim sistemom, ki deluje po principu zaprte zanke, omogoča samodejno urejanje glikemije z relativno majhno vključenostjo bolnika. Z ustreznimi spremembami nastavitve tovrstno zdravljenje omogoča dobro urejenost glikemije tudi pri napredovali bolezni ob koncu življenja, zato z zdravljenjem praviloma nadaljujemo, dokler je mogoče. V primeru zelo majhnih potreb po insulinu, ko tudi redni bolusi niso več potrebni, lahko dovajanje insulina s črpalko ukinemo in preidemo na subkutano zdravljenje z insulinskimi peresniki po zgoraj opisanih principih (8).

Senzorski sistemi sedaj omogočajo tudi neprekinjeni nadzor glikemije s strani drugih oseb (svojci, skrbnik, zdravstveno osebje), ki lahko na daleč svetujejo glede ukrepov pri zdravljenju. Ker gre za minimalno invazivne pripomočke, je nadzor nad glikemijo veliko boljši in breme zdravljenja precej manjše (2, 8).

Telemedicinska obravnava omogoča enostavnejšo in dostopnejšo pomoč bolnikom in skrbnikom, kar lahko povsem nadomesti fizične obravnave v ambulantni, ki so pogosto logistični izziv. Tako se zmanjša breme in ohrani neprekinjena zdravstvena oskrba.

V tabeli 2 so povzeti glavni koncepti zdravljenja sladkorne bolezni v paliativni oskrbi.

Tabela 2. Glavni koncepti pri antihiperglikemičnem zdravljenju v paliativni oskrbi

Oceniti	Predvideno preživetje, funkcionalnost, simptome, vnos hrane, tekočine
Postaviti cilje	Manj strogi cilji glikemije glede na predvideno preživetje
Preveriti terapijo	Ukiniti ali zamenjati manj koristna zdravila
Izbrati zdravila	Prednost varnejšim in preprostejšim shemam
Spremljanje	Racionalno merjenje glukoze glede na simptome
Prilagoditi prehrano	Podpora hidraciji in apetitu, čemur prilagodimo terapijo
Opustiti zdravila	Ukiniti zdravila v terminalni oskrbi
Komunicirati	Skupno odločanje z bolnikom in skrbniki

ZDRAVLJENJE Z GLUKOKORTIKOIDI

Uporaba glukokortikoidov je zelo pogosta pri številnih boleznih ob koncu življenja. Glukokortikoidi zavirajo izločanje insulina, zmanjšajo občutljivost na insulin in spodbujajo glukoneogenezo. Tveganje za nastanek s steroidi povzročene sladkorne bolezni je večje pri osebah, ki imajo prisotnih več dejavnikov tveganja. Splošno tveganje za nastanek sladkorne bolezni pri zdravljenju z glukokortikoidi je med 10 in 30 odstotki. Tveganje se močno poveča ob moteni toleranci za glukozo in mejni bazalni glikemiji, starosti nad 65 let in družinski

obremenjenosti. Kljub morebitni prisotnosti dejavnikov tveganja pa ni moč povsem predvideti, ali bo oseba, zdravljena z glukokortikoidi, razvila sladkorno bolezen (11–13).

Pri osebi, ki sladkorno bolezen že ima, pride ob zdravljenju z glukokortikoidi do poslabšanja glikemije. Zaradi značilnega učinka na glikemijo je pristop k zdravljenju sladkorne bolezni, povzročene z glukokortikoidi, temu prilagojen.

V hospitalnem okolju začnemo merjenje glukoze še isti dan, ko začnemo z glukokortikoidnim zdravljenjem. Če v 48 urah od uvedbe glukokortikoida pri osebi v paliativni oskrbi ne zaznamo pomembnega porasta glikemije (to je do 15 mmol/l tekom dneva), lahko z rednim merjenjem prenehamo in začnemo ponovno ob morebitnem povečanju odmerka glukokortikoida (10, 14).

V tabeli 3 je prikazan čas delovanja različno močnih, najpogosteje uporabljenih glukokortikoidov in njihov vpliv na glikemijo.

Tabela 3. Prikaz ekvivalentnih odmerkov glukokortikoidov, njihov čas delovanja in čas vpliva na glikemijo (15)

Vrsta glukokortikoida	Ekvivalentni odmerek (mg)	Čas delovanja (ure)	Vpliv na glikemijo (ure)		
			Začetek	Vrh	Konec
Hidrokortizon	25	8–12	1	3	6
Metilprednizolon	5	12–36	4	8	12–16
Deksametazon	1	36–72	8	Različno	24–36

Priporočamo stopenjski pristop urejanja glikemije z uporabo sekretagogov (sulfonilsečnine ali repaglinid) ali inzulina. Če oseba že uporablja določeno inzulinsko shemo ali sekretagoge, naj se odmerki povečajo glede na porast glikemije. Spremembi odmerkov glukokortikoidov v enakem razmerju prilagodimo tudi antihiperglikemično terapijo (npr. pri 50-odstotnem znižanju odmerka glukokortikoida se za 50 odstotkov zmanjša odmerek antihiperglikemika).

- Pri enkrat dnevnem (večinoma jutranjem) odmerku je pričakovati zvišanje vrednosti glikemije po obrokih, kar se odraža s hiperglikemijo pred kosilom ali večerjo (odvisno od hitrosti absorpcije in prehranjevalnih navad bolnika). Da bi preprečili porast glikemije, odmerjamo zgoraj omenjena zdravila pred zajtrkom in/ali kosilom. Odmerek pred zajtrkom je običajno največji, odmerek pred večerjo pogosto ni potreben.
- Pri dvakrat dnevnem odmerjanju glukokortikoidov je vpliv na glikemijo težje predvideti. V tem primeru svetujemo repaglinid pred obroki ali sulfonilsečnine, ki jih odmerjamo večkrat dnevno (npr. glikvidon), ali srednjedolgodelujoči inzulin dvakrat dnevno. Potrebne so pogostejše meritve glikemije, vsaj dvakrat dnevno. V primeru nočnih hipoglikemij so primernejši dolgodelujoči inzulinski analogi (2, 8, 14).

Primer poenostavljenega pristopa k zdravljenju osebe, ki prejema glukokortikoid zjutraj

- Izmeri glukozo v kapilarni krvi pred večernim obrokom.
- Če je glukoza nad 15 mmol/l, dodaj npr. glikvidon 30 mg ali repaglinid 1–2 mg pred zajtrkom.
- V primeru vztrajanja glukoze nad individualno določenim ciljem ponovi isti odmerek pred kosilom. Pri večerji zdravila še ne uvajaj.
- Če kljub največjemu enkratnemu odmerku glikvidona ali repaglinida glukoza vztraja nad 15 mmol/l, uvedi zdravljenje s kratkodelujočim inzulinom po istem postopku.
- Če se glikemija tekom noči ne normalizira oz. je na tešče pogosto povišana, je potrebna še uvedba bazalnega inzulina pred spanjem.

ZAKLJUČEK

Urejanje glikemije v paliativni oskrbi zahteva načrtovan in celovit pristop, ki temelji na individualni oceni bolnikovega kliničnega stanja, predvidenega preživetja in ciljev zdravljenja. Stroga glikemična urejenost ni več primarni cilj. V ospredje stopi preprečevanje simptomov simptomatske hiperglikemije in hipoglikemij, kar lahko bistveno vpliva na kakovost življenja. Prilagoditev terapije, vključno z zmanjšanjem intenzivnosti antihiperglikemičnega zdravljenja, je osredotočena na varnost, zmanjšanje bremena zdravljenja in neugodja. Upoštevamo želje in zmožnosti bolnika. Ključna je dobra komunikacija med člani paliativnega tima, bolnikom in njegovimi skrbniki. S tem pristopom lahko zagotovimo, da je obravnava sladkorne bolezni skladna z osnovnim poslanstvom paliativne medicine – lajšanjem trpljenja in izboljšanjem kakovosti preostalega življenja.

LITERATURA

1. Ferrari P, Giardini A, Negri EM, Villani G, Preti P; AMD Diabetes and Cancer working group. Managing people with diabetes during the cancer palliation in the era of simultaneous care. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:443–453.
2. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2022. p. 263–7.
3. WHO. Palliative care. 20. avgust 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Dosegljivo 5. 9. 2025 na URL <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
4. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, et al. Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2342–56.
5. Dunning TL. Palliative and End-of-Life Care: Vital Aspects of Holistic Diabetes Care of Older People With Diabetes. *Diabetes Spectr* 2020;33:246–54.
6. Sharma A, Sikora L, Bush SH. Management of Diabetes Mellitus in Adults at the End of Life: A Review of Recent Literature and Guidelines. *J Palliat Med* 2019;22:1133–8.
7. Munshi MN, Florez H, Huang ES, Kalyani RR, Mupanomunda M, Pandya N et al. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:308–18.
8. Diabetes UK. End of life: Care Recommendations, 4th ed. June 2024. Dosegljivo 10. 8. 2025 na URL http://www.diabetes.org.uk/sites/default/files/2025-03/EoL_TREND_2024_v11-1.pdf
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025; 48:Suppl 1:S266–82.
10. West Midlands. Palliative care. Management of diabetes. 2025. Dosegljivo 4. 9. 2025 na URL <http://www.westmidspallcare.co.uk/specialist-guidelines/spagg-guide/management-of-diabetes-in-palliative-care/>
11. Kim SY, Yoo CG, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J Korean Med Sci* 2011;26:264–7.
12. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29:2728–9.
13. Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:277–80.
14. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann Pharmacother* 2018;52:86–90.
15. Aberer F, Kremser S, Mader JK, Zinke-Cerwenka W, Greinix H, Tripolt NJ, et al. Hyperglycaemia within the first month after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation is an independent risk factor for overall survival in patients with acute myeloid leukaemia. *Diabetes Metab* 2017;43:560–2.



REVMATOLOGIJA

VII

GIGANTOCELIČNI ARTERITIS – KAJ VEMO O BOLEZNI DANES

GIANT CELL ARTERITIS – WHAT DO WE KNOW ABOUT THE DISEASE TODAY

ALOJZIJA HOČEVAR

IZVLEČEK

Gigantocelični arteritis (GCA) je najpogostejši vaskulitis pri odraslih po 50. letu starosti. Zbolevalo genetsko dovzetni posamezniki s specifičnim metaboličnim profilom, pri katerih izguba tolerance oz. motnja v delovanju kontrolnih točk vodi v kronično avtonomno vnetje žilne stene in posledično poškodbo ter remodelacijo žilne stene. GCA prizadene velike in srednje velike arterije in je zaradi možnih nepopravljivih ishemičnih zapletov nujno stanje v revmatologiji. V primeru kliničnega suma na GCA je slikovna diagnostika (posebno ultrazvočna preiskava arterij) metoda izbora za njegovo potrditev. Čeprav so se z boljšim poznavanjem patogeneze možnosti imunomodulatornega zdravljenja v zadnjih letih razširile, ostaja obvladovanje vnetja v žilni steni za razliko od zdravljenja sistemskega vnetnega procesa nezadovoljivo. V prispevku predstavljamo spoznanja in novosti tako v patogenezi kot v zdravljenju GCA v zadnjih letih.

Ključne besede: gigantocelični arteritis, patogeneza, klinična slika, diagnoza, zdravljenje.

ABSTRACT

Giant cell arteritis (GCA) is the most common vasculitis in adults over the age of 50. It develops in genetically susceptible individuals with a specific metabolic profile, in whom loss of tolerance or dysfunction of immune checkpoints leads to sustained vessel wall inflammation, leading to wall damage and remodelling and tissue/organ ischemia. GCA involves large and medium-sized arteries and is a medical emergency in rheumatology due to the possibility of irreversible ischemic complications. In case of a clinical suspicion of GCA, imaging diagnostics (especially vascular ultrasound) is nowadays the method of choice for its confirmation. Although a better understanding of the disease pathogenesis has expanded the possibilities of immunomodulatory treatment in the recent years, the control of vessel wall inflammation remains imperfect. In this article, we discuss the novelties in both the pathogenesis and treatment of GCA in the recent years.

Keywords: giant cell arteritis, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment.

OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Gigantocelični arteritis (GCA) uvrščamo po Chapel Hillski klasifikaciji med vaskulitise velikih arterij. Gre za granulomatozni vaskulitis, ki značilno prizadene aorto in njene glavne veje (arterije 2. do 5. reda), še posebno veje zunanje karotidne arterije – torej velike in srednje velike arterije (1).

Glede na prizadete arterije oz. žilna povirja GCA danes delimo na kranialni GCA (prizadete so arterije, ki oskrbujejo, prehranjujejo strukture oz. organe glave, npr. temporalne arterije, facijalne arterije, oftalmične arterije, centralna retinalna arterija), ekstrakranialni GCA (ki prizadene aorto in veje aortnega loka – značilna je simetrična prizadetost subklavij, aksilarnih arterij in začetnega dela brahijalnih arterij) ter kombinirani (kranialni in ekstrakranialni) GCA (2, 3).

V Evropi in ZDA je GCA najpogostejši vaskulitis. Zbolevajo odrasli po 50. letu starosti, ženske 2- do 3-krat pogosteje kot moški. Vrh pojavljanja GCA je v 8. desetletju življenja. Bolezen je pogostejša na severu Evrope (skandinavske dežele) kot v južni Evropi. Globalno je prevalenca GCA ocenjena na 51 primerov na 100.000 odraslih, starih nad 50 let, v Skandinaviji in južni Evropi na 20–30 oz. 10 primerov na 100.000 prebivalcev, starih nad 50 let. Dosmrtno tveganje za GCA je pri ženskah 1-odstotno, pri moških 0,5-odstotno (4).

V Sloveniji je incidenca bolezni ocenjena na 8,7 (95 % CI 7,5; 10,1) primera na 100.000 prebivalcev po 50. letu starosti, z vrhom pojavljanja pri ženskah med 70. in 80. letom in pri moških po 80. letu življenja. Tudi pri nas zbolevajo ženske pogosteje od moških (razmerje moški proti ženske 2 : 1) (5).

NOVOSTI V PATOGENEZI

Povezava med GCA in genetskimi faktorji je že dolgo poznana. Nedavna asociacijska raziskava na celotnem genomu (*angl.* genome-wide studies – GWAS) je potrdila znano povezanost s HLA DRB1*04, odkrila pa tudi predisponirajoče genske lokuse izven regije HLA, in z modelom ocenjenega poligenskega tveganja za GCA poroča o 2,87-krat zvečanem tveganju pri nosilstvu tveganega profila genov (6).

Danes menimo, da je vloga okoljskih dejavnikov pri razvoju GCA manj pomembna, kot smo domnevali v preteklosti, zaradi sezonskih in cikličnih variacij v pojavljanju GCA. Zaenkrat trdna vzročna povezanost z okužbami ni potrjena, tudi kar se tiče kajenja raziskave navajajo nasprotujoče si podatke.

Staranje organizma (predvsem staranje žilja in kostnega mozga) s svojimi različnimi genetskimi (npr. somatske mutacije v hematopoetskih celicah so našli pri okrog 30 odstotkih bolnikov z GCA) in metaboličnimi mehanizmi predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj GCA. Bolj kot sočasno staranje imunskega sistema (*angl.* »inflammaging«) pa zadnja hipoteza nepričakovano izpostavlja razkorak med ohranjeno »mladostjo« imunskega sistema in starajočim se organizmom.

Za bolnike z GCA je značilen specifičen metabolični profil. Raziskave kažejo, da so bolniki z GCA relativno »zdrave« osebe, ki imajo normalno ali nizko telesno maso (vsako znižanje BMI za 1,0 kg/m² poviša tveganje za GCA za 10 %), nizke ravni krvnega sladkorja, holesterola in trigliceridov (torej prav nasprotno od bolnikov z aterosklerozo arterij) (7). Poleg tega podatki raziskav kažejo, da imajo bolniki z GCA manjšo pojavnost malignomov v primerjavi s splošno populacijo.

Krvne žile so praviloma imunsko privilegiran organ, v katerem endotelna bariera preprečuje vdor vnetic v žilno steno. Domnevajo, da pride v procesu razvoja GCA do disregulacije in izgube tolerance do lastnega in izgube tkivne tolerance (tj. kar vodi k vdoru vnetic v žilno steno) na več ravneh. Na disfunkcijo imunskih kontrolnih točk kažejo tudi primeri pojava GCA ob zdravljenju rakavih bolezni z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Imunopatološko gre za večstopenjski proces s prepletanjem elementov naravne in pridobljene imunosti. Sistemsko vnetje in povišane vnetne parametre povezujemo z aberantno aktiviranimi mehanizmi naravne imunosti (neustrezna aktivacija celic mieloidne vrste, lahko zaradi somatskih mutacij hematopoetskih matičnih celic), sproščanjem proteinov akutne faze in citokini, kot so interleukin (IL)-6, TNF, IL-1. Izgubo tolerance do lastnega danes povezujemo z neustreznim delovanjem signalne poti NOTCH. Rezultat sta ekspanzija NOTCH1 CD4+ limfocitov T in zmanjšanje NOTCH4+ regulatornih CD8+ celic T. Transmurálni vnetni infiltrat v žilni steni arterij je sestavljen iz CD4+ limfocitov T in makrofagov. Limfociti T vstopajo v žilno steno (adventicijo) preko interakcij z endotelnimi celicami vasa vasorum (in ob pomoči makrofagov, ki z metaloproteinazami (MMP-2 in MMP-9) poškodujejo bazalno membrano endotelnih celic) in proliferirajo ter se pomaknejo proti mediji. V adventiciji oblikujejo limfatične niše (terciarne limfatične strukture) in izločajo provnetne molekule, s katerimi aktivirajo okolne celice (makrofage, gladkomišične celice, endotelne celice). Limfociti T sčasoma postanejo avtonomni in neodvisni od začetne antigenske spodbude. Kostimulatorni signali za aktivacijo limfocitov T so namreč vztrajno močno aktivirani, inhibitorni na antigen predstavitvenih celicah (npr. kot so dendritične celice in makrofagi) (PD-1/PD-1L; in CD 96/CD155) pa neučinkoviti oz. inhibirani, kar vodi v kronično prekomerno aktivacijo celic T. Dezinhbirani limfociti T proliferirajo, izločajo citokine in se preobrazijo v dolgožive efektorske in spominske celice (celice Th1, Th17). Makrofagi tvorijo večjedrne velikanke, oblikujejo granulome in destruirajo žilno steno ter preko povratnih mehanizmov dajejo podporo različnim efektorskim limfocitom T (8).

GCA je torej kronična, perzistentna bolezen. Razumevanje patogenetskih mehanizmov predstavlja okno priložnosti za učinkovitejšo terapevtsko obvladovanje bolezni. S trenutno terapijo namreč vnetni proces v žilni steni slabo obvladujemo – po letu dni zdravljenja lahko še vedno pri polovici bolnikov najdemo v žilni steni biopsiranih temporalnih arterij vnetni infiltrat.

SPEKTER GIGANTOCELIČNEGA ARTERITISA IN REVMATIČNE POLIMIALGIJE

Klinična slika GCA je na eni strani posledica sistemskega vnetja in na drugi strani odraz ishemije tkiv in organov, katerih prekrvavitvev je zaradi vnetja žilne stene arterij in s tem povezanih stenoz in zapor arterij nezadostna, okrnjena. Glede na prizadeta žilna povirja razlikujemo med kranialnim GCA, ekstrakranialnim GCA in »kombiniranim« GCA. Kombinirani podtip je najpogostejši (cca 55 % bolnikov), izolirano ekstrakranialni najredkejši (cca 10–15 % bolnikov). Bolezen je lahko tudi klinično nema, na kar kaže podatek, da znake vaskulitisa najdemo s slikovnimi preiskavami pri kar petini bolnikov z izolirano revmatično polimialgijo. Danes sicer GCA in revmatično polimialgijo uvrščamo v skupni spekter bolezni (*angl.* giant cell arteritis – polymyalgia rheumatica spectrum disease – GPSD), saj so izkušnje iz klinične prakse pokazale, da si ti dve bolezni delita imunogenetsko ozadje, patofiziološki citokinski podpis in odzivnost na sistemsko glukokortikoidno terapijo ter neredko nastopata sočasno. Simptome revmatične polimialgije ima do 50 odstotkov bolnikov z GCA (2). Možne različne prezentirajoče oblike GPSD so našteje v tabeli 1.

Tabela 1. Klinične prezentacije iz spektra bolezni GCA – revmatična polimialgija.

Spekter GCA – PMR
Izolirani PMR burzitis/periartritis
PMR s subkliničnim GCA
Kranialni GCA (c-GCA)
Ishemični GCA
Ekstrakranialni GCA (LV-GCA)
Kombinirana c-GCA in LV-GCA
PMR z artritismom
PMR z distalnimi simptomi (RS3PE)
PMR z nizkim CRP in SR
PMR ob okužbi/cepljenju
PMR/GCA, induciran s CPI

Legenda: GCA – gigantocelični arteritis; PMR – revmatična polimialgija; CPI – zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Splošne simptome (slabo splošno počutje, utrujenost, hujšanje, nočno potenje, subfebrilne temperature) navaja do 2/3 bolnikov. Najpogostejši ishemični simptom je glavobol, najnevarnejši v zgodnji fazi bolezni pa motnje vida vse do trajne izgube vida (trajno izgubo vida utrpí še vedno 10–15 % bolnikov) ter nevrološki zapleti (možgansko kap utrpí 2–7 % bolnikov). Redka zapleta sta nekroza lasišča in jezika. Napogostejši simptomi in znaki GCA so predstavljeni v tabeli 2. Klavdikacijska bolečina v žvečnih mišicah in občutljivost lasišča sta za GCA zelo specifična simptoma in nas pri morata bolniku z nepojasnenimi splošnimi simptomi usmeriti k vaskulitisu. Pomembna razlika v krvnem tlaku med rokama, oslabljen pulz arterij na rokah in šum nad velikimi arterijami kažejo na prizadetost arterij aortnega loka. Dolgoročni zaplet kroničnega vnetja aorte je anevrizma z rupturo in disekcija žilne stene. Pogostnost anevrizme prsne aorte je pri GCA 13-krat večja kot v splošni populaciji (9).

Tabela 2. Kriteriji s-PESI.

Klinična slika GCA	Pogostnost (%)
Glavobol	70–90 %
Splošni simptomi	30–60 %
Revmatična polimialgija	40–60 %
Motnje vida	20–50 %
Spremenjene temporalne arterije	30–60 %
Klavdikacijska bolečina v žvečnih mišicah	40–50 %
Občutljivost lasišča	30–50 %
Prizadetost arterij udov	10–15 %
Respiratorni simptomi	10 %
Možganska kap	2–7 %
Nekroza jezika, lasišča	< 5 %

DIAGNOZA GCA

GCA se praviloma začne akutno ali pogosteje subakutno. Zaradi potencialnih nepopravljivih zapletov, katerih pogostost se z uvedbo glukokortikoidne terapije znatno zmanjša, sta cilja čim-prejšnja prepoznava in zdravljenje bolezni. Klinični sum na GCA postavimo na podlagi sinteze kliničnih simptomov in znakov ter laboratorijskih odklonov. Pri tem so nam lahko v pomoč verjetnostni točkovniki, kakršen je prikazan v tabeli 3. Predstavljeni točkovnik ima ob doseženih vsaj 9 točkah 96-% občutljivost in 87-% specifičnost za GCA. Rezultat 9 do 12 točk pomeni srednjo klinično verjetnost GCA, pri doseženih več kot 12 točkah je GCA klinično visoko verjeten (10).

Tabela 3. Klinični algoritem za GCA bolnišnice Southend.

TOČKE	- 3	0	1	2	3
Demografski podatki					
Starost		≤ 49	50–60	61–65	≥ 66
Spol			Moški	Ženski	
Trajanje simptomov					
Tedni		> 24	12–24	6–12	< 6
Laboratorij					
CRP (mg/l)		0–5	6–10	11–25	≥ 25
Simptomi					
Glavobol		NE	DA		
Polimialgija		NE		DA	
Splošni*		NE	Eden		Več
Ishemični		NE			DA
Znaki					
Motnje vida (AION, CRAO, delna izguba vida, RAPD+)		NE			DA
Spremenjene TA		NE	Boleče	Zadebeljene	Brez pulza
Spremembe arterij aortnega loka		NE	Zadebeljene	Šum	Brez pulza
Pareza možganskih živcev		NE			DA
Alternativna diagnoza					
Okužba	DA				
Malignom	DA				
Druga revmatična bolezen	DA				
Druga patologija v predelu glave in vratu	DA				
Vsota točk					

Legenda: * – vročina nejasnega izvora ali nočno potenje ali hujšanje; RAPD – relativni aferentni zenični defekt.

Klinično diagnozo GCA moramo vedno potrditi z objektivno visokospecifično preiskavo. Danes so v ta namen preiskava izbora slikovne preiskave (ultrazvok arterij, magnetnoresonančna tomografija oz. angiografija (MRI/MRA) arterij, pozitronska emisijska tomografija (PET)). Slikovne preiskave predstavljajo zaradi svoje široke dostopnosti, neinvazivnosti, zanesljivosti in cene prednost pred nekdanj zlatim diagnostičnim standardom, tj. biopsijo temporalne arterije.

Slikovne preiskave

Leta 2023 posodobljena diagnostična priporočila za GCA nedvoumno poudarjajo osrednjo vlogo slikovnih preiskav v diagnostiki GCA. Za prikaz vnetih arterij lahko uporabimo

ultrazvok, MRI/MRA ali PET (običajno v kombinaciji s CT ali MRI) in v primeru pozitivnega izvida ob izhodiščno visokem kliničnem sumu bolezni dodatna diagnostika ni potrebna. Priporočeno je, da se slikovna diagnostika opravi čim prej, ne sme pa čakanje na preiskavo odložiti oz. zamakniti uvedbe terapije. Priporočila svetujejo, da se slikovna preiskava opravi znotraj 72 ur od postavitve kliničnega suma na GCA. Z uvedbo terapije se namreč občutljivost slikovnih preiskav razmeroma hitro zmanjša (npr. halo znak na temporalnih arterijah izgine v 2–6 tednih zdravljenja; 10-dnevno glukokortikoidno zdravljenje je v eni od raziskav znižalo občutljivost PET s 100 na 36 %). Tabela 4 prikazuje diagnostično vrednost posameznih preiskav na podlagi sistematičnega preverjanja literature kot osnove za oblikovanje zadnjih priporočil (11). Na podlagi teh rezultatov je UZ preiskava temporalnih in aksilarnih arterij sprejeta kot izborna slikovna tehnika, s katero iščemo nestisljiv halo znak (slika 1).

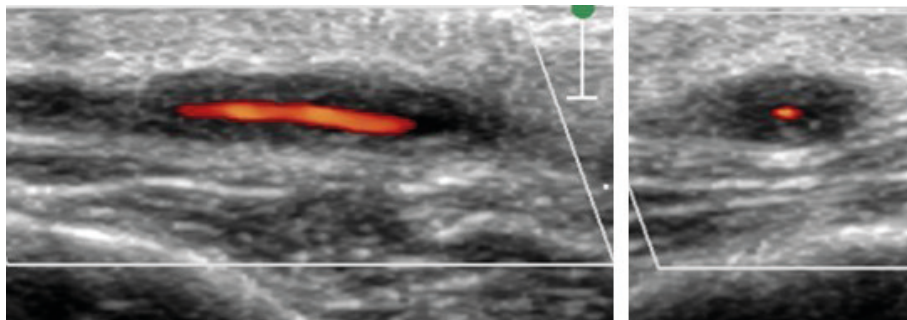
Tabela 4. Diagnostični pomen slikovnih preiskav in biopsije temporalne arterije.

V primerjavi s klinično diagnozo	UZ	MRI/ MRA	PET	TAB
Občutljivost	88 %	81 %	76 %	75 %
Specifičnost	96 %	98 %	95 %	99 %

Legenda: UZ – ultrazvok; MRI/MRA – magnetnoresonančna tomografija / angiografija; PET – pozitronska emisijska tomografija; TAB – biopsija temporalne arterije.

Uporaba UZ je skrajšala čas do postavitve diagnoze in pozitivno vplivala (tj. pomembno zmanjšala) na delež bolnikov s trajno oslepitvijo (čas do diagnoze se je skrajšal s 62 dni na 33 dni; delež bolnikov s trajno oslepitvijo pa z 19–27 % na 12–13 %) (12).

MRI/MRA je uporaben predvsem za oceno kranialnih arterij, FDG-PET pa je zaradi omejene ločljivosti uporabna predvsem za oceno ekstrakranialnih velikih arterij (z izboljšanjem ločljivosti tehnike je sicer v zadnjih letih možno s PET oceniti tudi temporalne arterije) (13).



Slika 1. UZ slika vnete temporalne arterije (levo vzdolžni in desno prečni presek arterije).

Slikovne preiskave so nam v pomoč tudi v primeru suma na relaps bolezni, niso pa zaenkrat, zaradi nezadostnih podatkov, svetovane za rutinsko spremljanje aktivnosti GCA. Število študij, ki poskušajo oceniti vlogo UZ in PET za slednje, raste, tako da je v prihodnosti pričakovati ustrezna priporočila glede uporabe slikovnih tehnik tudi za spremljanje aktivnosti bolezni (11).

Biopsija temporalne arterije

Biopsija temporalne arterije je bila desetletja temeljna preiskava pri potrjevanju GCA. Tipična je transmuralna vnetna infiltracija s prisotnostjo granulomatoznega vnetja z limfociti, makrofagi in večjedrnimi celicami velikankami, ki se običajno nahajajo na meji med medijo in intimo.

Občutljivost biopsij temporalne arterije je okrog 75-odstotna, specifičnost je ocenjena na 99 odstotkov. Na povednost biopsije vplivata velikost odvzetega vzorca (priporoča se dolžino vzorca arterije po fiksaciji vsaj 7 do 10 mm), trajanje glukokortikoidnega zdravljenja (boljša povednost, kadar je biopsija napravljena znotraj prvih dveh tednov terapije) (14).

S staranjem povezane spremembe žilne stene temporalne arterije, ki jih ne smemo zamenjati za vaskulitis, so prekinitev in kalcifikacije notranje elastične membrane, fibrointimalna hiperplazija, oslabitev medije, adventicijsko in periadventicijsko vnetje. Zato je ključno, da histološki vzorec ocenjuje izkušen patolog (15).

RAZVRSTITVENA MERILA ACR – EULAR 2022

Razvrstitvena merila ACR – EULAR 2022 predstavljajo pomemben napredek v primerjavi s prehodnimi razvrstitvenimi merili ACR 1990, saj potrdijo vlogo, ki jo imajo slikovne preiskave v diagnostiki, in s tem tudi obstoj različnih podtipov bolezni. Občutljivost in specifičnost ACR – EULAR razvrstitvenih meril sta ob doseženih vsaj 6 točkah ocenjeni na 87,0 in 94,8 odstotka. Ne glede na to, so tudi merila ACR – EULAR 2022 osredotočena bolj na kranialni kot ekstrakranialni podtip bolezni (16 od skupno 25 točk je »specifičnih« za kranialno obliko bolezni in le 4 od 25 točk se nanaša na ekstrakranialni podtip). Nedavne raziskave, ki so merila aplicirala v klinični praksi, poročajo o njihovi nizki specifičnosti (72 do 58 %), pa tudi nezadostni občutljivosti za izolirani velikožilni vaskulitis (62 %). Velja, da razvrstitvena merila lahko apliciramo šele, ko postavimo diagnozo vaskulitisa velikih in srednje velikih arterij in smo izključili posnemovalce vaskulitisa. Razvrstitvena merila so v svoji zasnovi namenjena vključevanju bolnikov v raziskave, so nam pa lahko pri ustrezni uporabi v pomoč oz. nas vodijo skozi diagnostični postopek tudi v vsakodnevni praksi (tabela 5) (16).

Tabela 5. Razvrstitvena merila ACR – EULAR 2022 za GCA.

Razvrstitvena merila za GCA	
Absolutni pogoj	
Starost ob diagnozi ≥ 50 let	
Dodatna klinična merila	Točke
Jutranja okorelost v ramah in vratu	+ 2
Nenadna izguba vida	+ 3
Klavdikacijska bolečina v jeziku / žvečnih mišicah	+ 2
Novonastali temporalni glavobol	+ 2
Občutljivost lasišča	+ 2
Klinično spremenjene temporalne arterije	+ 2
Laboratorijska, slikovna in histološka merila	
Najvišja SR ≥ 50 mm/h ali najvišji CRP ≥ 10 mg/l	+ 3
Pozitiven izvid biopsije temporalne arterije ali UZ znak haloja na temporalni arteriji	+ 5
Bilateralna prizadetost aksilarnih arterij	+ 2
Znaki aortitisa na F-FDG-PET	+ 2
Merila so izpolnjena, kadar je vsota doseženih točk ≥ 6 (občutljivost 87,0-%, specifičnost 94,8-%)	

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialna diagnoza GCA je široka, saj se s splošnimi simptomi, glavobolom, motnjami vida lahko prezentirajo zelo različne bolezni (17, 18). Najpogostejše diferencialnodiagnostične možnosti prikazuje tabela 6.

Tabela 6. Diferencialna diagnoza GCA.

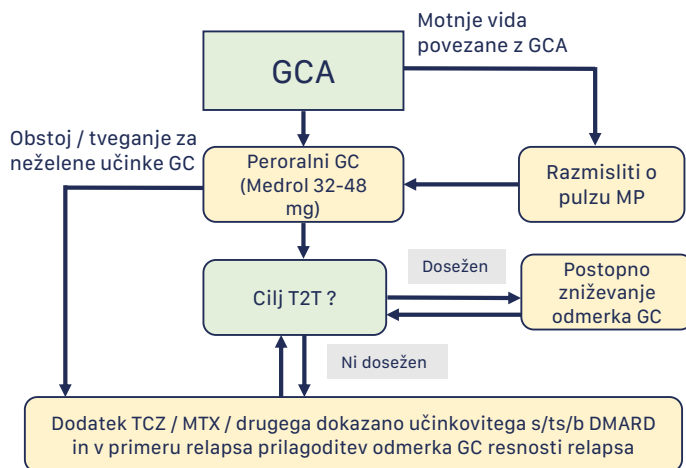
Najpogostejši posnemovalci GCA
Splošni simptomi • Okužbe (npr. sepsa, endokarditis, tuberkuloza, sifilis) • Malignom (solidni in krvni raki)
Glavobol • Okužbe (npr. herpes zoster, meningitis, sinuzitis, spondilodiscitis) • Nevrološki vzroki (npr. migrena, tenzijski glavobol, nevralgija trigeminusa, možganska kap) • Arterijska hipertenzija • Bolezen odlaganja kristalov CPP (bolečina v vratu in zatilju)
Motnje vida • Nearteritična ishemična optična nevropatija • Siva mrena • Glavkom
Ishemija udov • Periferna arterijska bolezen • Trombangiitis obliterans
Druge vnetne revmatične bolezni • Periaortitis • Z imunoglobulinom IgG4 povezana bolezen • Drugi sistemski vaskulitisi (npr. vaskulitisi ANCA) • Antifosfolipidni sindrom

ZDRAVLJENJE GCA

Zadnja priporočila EULAR za zdravljenje GCA so bila oblikovana leta 2018 (19). Leta 2023 pa so bili predstavljeni cilji zdravljenja GCA (sestavlja jih 5 krovnih in 6 usmerjenih priporočil) (20).

Cilji zdravljenja GCA je doseči in vzdrževati remisijo bolezni. Remisija je v terapevtskih priporočilih opredeljena kot odsotnost kliničnih simptomov in sistemskega vnetja. Zdravljenje GCA mora biti usmerjeno tudi v preprečevanje ishemije tkiv in poškodb žil, kot tudi k izboljšanju kakovosti življenja bolnika in zmanjševanju bremena neželenih učinkov zdravljenja ob upoštevanju pridruženih bolezni posameznika. Izbira zdravljenja GCA mora temelji na oceni resnosti in aktivnosti bolezni, oceni prisotnih pridruženih bolezni in oceni potencialnih napovednih dejavnikov izhoda zdravljenja. Ko je remisija dosežena, jo ohranjamo z najmanjšim še učinkovitim odmerkom zdravila. Zdravljenje se med spremljanjem bolnika po potrebi prilagodi (20). Slika 2 prikazuje terapevtski pristop h GCA, ki ga predlaga EULAR.

Glukokortikoidi ostajajo temeljno zdravilo za zdravljenje GCA – hitro obvladajo vnetne simptome in preprečijo večino ishemičnih manifestacij, vključno z izgubo vida. Pri bolnikih z GCA brez hudih ishemičnih zapletov (ne glede na tip bolezni – kranialni ali ekstrakranialni) je predlagani začetni odmerek prednizolona 40–60 mg/dan (kar je enakovredno odmerku 32 do 48 mg metilprednizolona). Simptomi GCA se običajno začnejo izboljševati v 24 do 72 urah po začetku zdravljenja. Pri bolnikih z GCA z motnjo vida je na začetku smiselno razmisliti o zdravljenju s pulzi metilprednizolona (250 do 1000 mg/dan tri zaporedne dni). Kljub temu je prognoza, kadar pride do izgube vida, za povrnitev vida slaba.



Slika 2. Priporočila za zdravljenje GCA (prirejeno po EULAR 2018) (19).

Legenda: GCA – gigantocelični arteritis; GC – glukokortikoid; MP – metilprednizolon; T2T – zdravljenje do cilja; TCZ – tocilizumab; MTX – metotreksat; s/ts/b DMARD – sintezno/tarčno sintezno/biološko imunomodulatorno zdravilo.

Ko je bolezen pod nadzorom, lahko odmerki glukokortikoidov postopoma zmanjšujemo. Pri bolnikih, ki prejema monoterapijo z glukokortikoidi, se odmerek prednizolona običajno v 2–3 mesecih zmanjša na 15 do 20 mg prednizolona na dan, po enem letu na ≤ 5 mg/dan. Soglasja o trajanju glukokortikoidnega zdravljenja zaenkrat ni. Dejstvo je, da je bolezen kronična in relapsirajoča (relapsira vsak drugi bolnik) in tako je glukokortikoidno zdravljenje v primeru monoterapije pogosto dolgotrajno. V primeru dodatka zdravil, ki zmanjšujejo potrebo po glukokortikoidih, zlasti tocilizumaba, je zmanjševanje odmerka glukokortikoidov lahko hitrejše.

Dejavniki, povezani z relapsirajočim potekom, so ekstrakranialna oblika GCA, glukokortikoidna monoterapija in hitro zmanjševanje odmerka glukokortikoida ter ženski spol.

Klinično razlikujemo med večjimi in manjšimi relapsi. Večji relaps je opredeljen kot ponovitev aktivne bolezni s kliničnimi znaki ishemije (vključno s klavdikacijsko bolečino v žvečnih mišicah, motnjami vida, nekrozo lasišča, kapjo, bolečino v okončinah) ali dokazom aktivnega aortitisa, ki povzroča progresivno dilatacijo aorte ali velikih arterij, stenozo ali disekcijo. Poslabšanje, ki ne izpolnjuje teh meril, je manjše poslabšanje.

Pri manjšem relapsu povišamo odmerek glukokortikoida na zadnji še učinkovit odmerek. V primeru večjega zagona bolezni odmerek glukokortikoida povišamo na izhodiščnega (40–60 mg/dan). Pri vseh bolnikih z relapsom moramo razmisliti o uvedbi dodatnega zdravljenja. Kot zdravilo izbire EULAR priporoča tocilizumab v odmerku 162 mg podkožno 1-krat na teden. Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) je na podlagi farmakokinetične raziskave faze 1b, ki je pokazala podobno farmakokinetiko kot pri podkožnem odmerjanju, odobrila tudi intravenski tocilizumab v odmerku 6 mg/kg telesne teže na 4 tedne. Kot alternativa tocilizumabu se lahko uporabi metotreksat (najmanj) 15 mg 1-krat na teden. Dokazi o učinkovitosti metotreksata so v primerjavi s tocilizumabom precej manj trdni.

EULAR priporoča dodatno imunomodulatorno zdravljenje tudi pri bolnikih s povečanim tveganjem za neželene učinke glukokortikoidov (kot so osteoporoza, sladkorna bolezen, bolezen srca in ožilja ali glavkom) (19).

Na podlagi pozitivnih rezultatov raziskave z zaviralcem Janusovih kinaz upadacitinibom (boljše doseganje in vzdrževanje remisije GCA, učinkovitejše znižanje odmerka glukokortikoida v primerjavi s placebom in ustrezen varnostni profil) sta FDA kot EMA spomladi letos odobrila upadacitinib za zdravljenje GCA.

V Sloveniji imamo zelo dobre izkušnje z leflunomidom kot dodatnim imunomodulatornim zdravilom (21). Uvedemo ga praviloma 3 mesece po postavitvi diagnoze vsem bolnikom, ki nimajo zadržkov za zdravljenje z njim. Bolniki ga prejemajo dolgoročno, po potrebi se odmere prilagodi. Leflunomid omogoča dobro dolgoročno vzdrževanje remisije bolezni in ukinitvev sistemskega glukokortikoida po letu dni zdravljenja.

Potencialne nove terapevtske tarče

Terapije, ki izboljšujejo imunske kontrolne točke, predstavljajo dodatno terapevtsko možnost. V raziskavi faze 2 je bil abatacept nakazano boljši od glukokortikoidov pri vzdrževanju remisije. Raziskava faze 3 je v teku.

Makrofagi igrajo pomembno vlogo pri remodelaciji žilne stene. Zaviralec receptorja rastnega dejavnika za makrofage (GM-CSF) mavrilimumab je v raziskavi faze 2 prav tako bolje vzdrževal umirjeno bolezen kot glukokortikoidi.

Učinek zaviranja IL-1 in IL-12/23 na GCA se zaenkrat ne zdi klinično signifikanten na potek bolezni. Kljub dokazani neposredni povezanosti IL-17 z intenzivnostjo vnetnega odziva pri GCA in pozitivnim zaključkom raziskave faze 2 z zaviralcem IL-17 sekukinumabom (doseganje trajne remisije GCA) so prvi zaključki ene od dveh RCT faze 3 s tem zdravilom negativni (22).

DOLGOROČNA PROGNOZA

Metaanaliza ni pokazala razlik v dolgoročni umrljivosti bolnikov z GCA v primerjavi s populacijo (23). Pri nas je preživetje bolnikov z GCA v prvem letu slabše kot v populaciji (SMR 1,85), nato pa primerljivo s populacijo. Enoletno in petletno preživetje naših bolnikov sta ocenjena na 93 in 83 odstotkov, umrljivost naših bolnikov je povezana s srčno-žilnimi dogodki in okužbami.

ZAKLJUČEK

V zadnjem obdobju smo dobili boljši vpogled v mehanizme bolezni in želimo si, da bi se to v prihodnosti odrazilo tudi v učinkovitejšem zdravljenju.

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. Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: state of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:446–59.
3. Van der Geest KSM, Sandovici M, Bley TA, Stone JR, Slart RHJA, Brouwer E. Large vessel giant cell arteritis. *Lancet Rheumatol* 2024;6:e397–e408.

4. Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther* 2021;23:82.
5. Pucelj NP, Hočevar A, Ješe R, Rotar Ž, Hawlina M, Fakin A, Pižem J, Tomšič M. The incidence of giant cell arteritis in Slovenia. *Clin Rheumatol* 2019;38:285–90.
6. Borrego-Yaniz G, Ortiz-Fernández L, Madrid-Paredes A, Kerick M, Hernández-Rodríguez J, Mackie SL, et al. Risk loci involved in giant cell arteritis susceptibility: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* 2024;6:e374–e383.
7. Sato Y, Tada M, Goronzy JJ, Weyand CM. Immune checkpoints in autoimmune vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2024;38:101943.
8. Weyand CM, Goronzy JJ. Immunology of Giant Cell Arteritis. *Circ Res* 2023;132:238–250.
9. Ponte C, Martins-Martinho J, Luqmani RA. Diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii5–iii16.
10. Sebastian A, van der Geest KSM, Tomelleri A, Macchioni P, Klinowski G, Salvarani C, et al. Development of a diagnostic prediction model for giant cell arteritis by sequential application of Southend Giant Cell Arteritis Probability Score and ultrasonography: a prospective multicentre study. *Lancet Rheumatol* 2024;6:e291–e299.
11. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:741–51.
12. Bartoletti A, Ducker G, Dey M, Mukhtyar C, Studenic P, Nikiphorou E, et al. A systematic literature review to inform the eular recommendations for the management of polymyalgia rheumatica and large vessel vasculitis: focus on referral and diagnosis. *EULAR 2025, Barcelona. Abstract POS0943.*
13. Owen CE, Yates M, Liew DFL, Poon AMT, Keen HI, Hill CL, Mackie SL. Imaging of giant cell arteritis – recent advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023;37:101827.
14. Golenbiewski J, Burden S, Wolfe RM. Temporal artery biopsy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023;37:101833.
15. Kendziora RW, Maleszewski JJ, Lin PT, Aubry MC, Weyand CM, Warrington KJ, Jenkins SM, Lo YC, Bois MC. Age-related histopathological findings in temporal arteries. *Histopathology* 2023;83:782–90.
16. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1647–53.
17. Berti A, Moura MC, Sechi E, Squizzato F, Costanzo G, Chen JJ, Warrington KJ. Beyond Giant Cell Arteritis and Takayasu's Arteritis: Secondary Large Vessel Vasculitis and Vasculitis Mimickers. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:88.
18. Seitz L, Seitz P, Pop R, Lötscher F. Spectrum of Large and Medium Vessel Vasculitis in Adults: Primary Vasculitides, Arthritides, Connective Tissue, and Fibroinflammatory Diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2022;24:352–70.
19. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19–30.
20. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2024;83:48–57.
21. Kramarič J, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevar A. Performance of leflunomide as a steroid-sparing agent in giant cell arteritis: A single-center, open-label study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1069013.
22. Springer JM, Kermani TA. Recent advances in the treatment of giant cell arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023;37:101830.
23. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan JV, et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:513–9.

REVMATIČNA POLIMIALGIJA – KLINIČNA SLIKA, DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

RHEUMATIC POLYMYALGIA – CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

KATJA PERDAN PIRKMAJER

IZVLEČEK

Revmatična polimialgija (polymyalgia rheumatica, PMR), vnetna revmatska bolezen, za katero so značilni dolgotrajna okorelost in bolečine v ramenih, kolkih in vratu, se običajno pojavi pri ljudeh po 50. letu starosti. Lahko se pojavi hkrati z gigantoceličnim arteritisom, kar kaže, da bi boleznima lahko imeli skupne nekatere patofiziološke mehanizme. Nedavne analize kažejo, da je revmatična polimialgija v Sloveniji pogostejša od revmatoidnega artritisa, kar jo uvršča med najpogostejše vnetne revmatske bolezni. Uporaba glukokortikoidov, ki so že desetletja temelj zdravljenja PMR, je zaradi dolgotrajnosti zdravljenja povezana z visokokumulativno glukokortikoidno obremenitvijo in s tem povezanimi neželenimi učinki. Vendar pa smo zdaj v novi dobi zdravljenja PMR, v kateri se terapevtski nabor širi; nedavna odobritev antagonista interleukina-6 sarilumaba tako npr. širi možnosti za obvladovanje na glukokortikoide neodzivne bolezni.

Ključne besede: revmatična polimialgija, okorelost, vnetje, glukokortikoidi.

ABSTRACT

Rheumatic polymyalgia (PMR) is an inflammatory rheumatic disease characterized by stiffness and pain in the shoulders, hips and neck and presents usually in those after the age of 50 years. It can coexist with giant cell arteritis, and the two diseases may share some pathophysiological mechanisms. The characteristic distribution of musculoskeletal inflammation in PMR and its relationship to vasculitic and synovitic diseases have framed the way that PMR is described, classified, diagnosed and treated. Glucocorticoids have formed the cornerstone of the management of PMR for decades, with often prolonged treatment durations and associated high cumulative steroid burden and adverse effects. However, we are now in a new era in the management of PMR, with our therapeutic armamentarium expanding with the recent approval of the interleukin-6 antagonist sarilumab for the management of refractory disease.

Keywords: rheumatic polymyalgia, stiffness, inflammation, glucocorticoids.

UVOD

Ravmatična polimialgija (PMR) sodi med najpogostejše vnetne revmatske bolezni po 50. letu. Pojavnost narašča z leti in običajno doseže vrh v 8. desetletju (1). Glede na tesno povezanost s staranjem je ta proces najverjetneje pomemben tudi za patogenezo. Incidenca PMR je ocenjena na 15–110 primerov na 100.000 prebivalcev, starejših od 50 let. Znale so regionalne razlike, pogostnost bolezni je npr. višja na severu Evrope in nižja v sredozemskih državah (2). Bolezen prizadene ženske 2- do 3-krat pogosteje kot moške. Pogostejša je pri pripadnikih bele rase. V Sloveniji je glede na nedavno raziskavo pojavnost PMR ocenjena na 46 bolnikov na 100.000 odraslih, starejših od 50 let (3). S tem je ta bolezen pri nas pogostejša kot revmatoidni artritis (4).

PMR je pogosto povezan z gigantoceličnim arteriitisom (GCA) (okoli 30 % primerov). S kliničnega vidika ima lahko 40–60 odstotkov bolnikov z GCA simptome PMR že ob diagnozi. PMR in GCA imata več podobnosti, vključno s starostjo ob nastopu bolezni, povišanimi vnetnimi parametri, večjo razširjenostjo med ženskami in geografsko porazdelitvijo, kar kaže na to, da lahko ti dve klinični entiteti predstavljata podtipi iste patologije (5).

KLINIČNA SLIKA REVMA TIČNE POLIMIALGIJE

Revmatična polimialgija se lahko začne hitro oz. nenadoma (nekateri bolniki navedejo točen datum začetka težav), lahko pa postopoma, znotraj nekaj tednov. Za bolezen so značilne bolečine v ramenskem in pogosto medeničnem obroču ter vratu s posledično simetrično omejeno gibljivostjo v ramenih (omejena elevacija in abdukcija v ramenih) in kolkih (bolečine pri vstajanju iz sedečega in/ali ležečega položaja). Zaradi bolečin v mišicah in izrazite dolgotrajne okorelosti (ta je najbolj izrazita v jutranjem času) prej zdrave osebe postanejo slabo gibljive, lahko obležijo in postanejo odvisne od pomoči svojcev (ne zmorejo se več same obleči, poskrbeti zase). Bolniki pogosto tožijo o nočnih bolečinah v prizadetih mišicah, zaradi katerih se zbujajo. Mišična moč se za razliko od vnetnih miopatij praviloma ne zmanjša. Možen je blag, neeroziven artritis perifernih sklepov (najpogosteje zapestij in kolen) in otekanje mehkih tkiv distalnih delov okončin (edem hrbtišča in prstov rok ter edem nartov). Artritis sklepov stopal ni značilnost bolezni. Bolniki imajo praviloma povišane vnetne parametre, pri mnogih se pojavljajo tudi splošni simptomi, kot so vročina, nočno potenje in hujšanje (5).

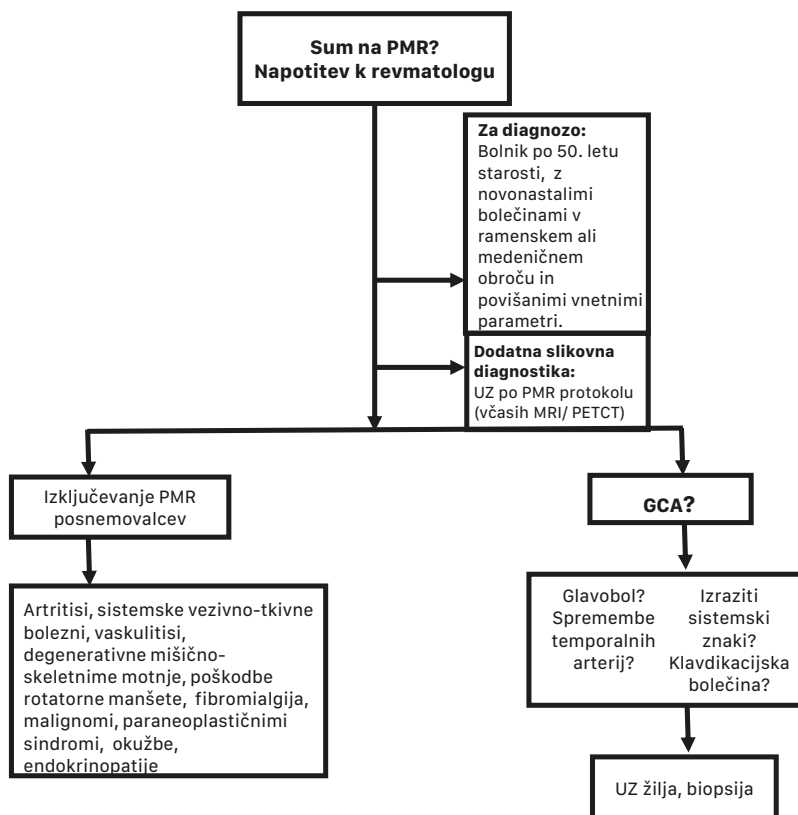
NAPOTITEV PRI SUMU NA REVMA TIČNO POLIMIALGIJO

Ob sumu na PMR je potrebna obravnava pri specialistu revmatologu. Napotni zdravnik tako izda napotnico, ki je triažirana. Triažo napotnic izvajajo v vseh revmatoloških centrih po Sloveniji po enakih strokovnih merilih za to določeni revmatologi (6). Pri sumu na revmatično polimialgijo je primerna stopnja napotitve »zelo hitro«. Napotna listina mora biti ustrezno izpolnjena in mora vsebovati kratek opis bolnikovih težav in pomembnejših odstopanj pri telesnem pregledu. V ustrezno polje e-napotnice je treba napisati tudi izvide osnovnih laboratorijskih preiskav: CRP, SR, hemogram, DKS, ostale izvide preiskav pa po presoji zdravnika, ki pošilja bolnika na pregled (6).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Diagnoza revmatične polimialgije je klinična. Na PMR posumimo pri bolniku po 50. letu starosti z novonastalimi bolečinami v ramenskem ali medeničnem obroču in povišanimi

vnetnimi parametri. Pri postavitvi diagnoze nam je v pomoč ultrazvočna preiskava ramen in kolkov (pri čemer pogosto ugotovimo izliv v glenohumeralnem sklepu, subdelotidni burzi, okrog dolge bicepsove kite ter v kolčnem sklepu in trohanterni burzi). Za to bolezen ni značilnih protiteles, pomembno pa je, da pred postavitvijo diagnoze izključujemo tudi možne posnemovalce (slika 1). Podobne simptome in znake imajo npr. artritis, vnetne miopatije in druge sistemske vezivnotkivne bolezni, vaskulitisi, degenerativne mišično-skeletne motnje, poškodbe rotatorne manšete, fibromialgija, nekateri malignomi, paraneoplastični sindromi in okužbe (5).



Slika 1. Diagnostični postopek pri sumu na PMR.

Diagnostičnih meril za PMR sicer nimamo, so nam pa v pomoč razvrstitvena merila EULAR/ACR iz leta 2012 (tabela 1) (7).

Obvezna vstopna merila so starost ≥ 50 let, bolečina obeh ramen in pospešena SR in/ali zvečan CRP. Pri doseženih vsaj 4 točkah brez UZ pregleda sklepov oz. vsaj 5 točkah z UZ pregledom je revmatična polimialgija zelo verjetna.

Tabela 1. Razvrstitvena merila EULAR/ACR za revmatično polimialgijo.

	Točkovanje brez UZ	Točkovanje z UZ
Jutranja okorelost več kot 45 min	2	2
Bolečina ali omejena gibljivost v kolku	1	1
Odsotnost revmatoidnega faktorja ali protiteles proti citruliniranim peptidom	2	2
Odsotnost prizadetosti drugih sklepov	1	1
Vsaj v eni rami viden subdeltoidni burzitis in/ali tenosinovitis bicepsove kite in/ali glenohumeralni sinovitis in vsaj v enem kolku viden sinovitis in/ali trohanterni burziti	/	1
V obeh ramenih viden subdeltoidni burzitis, tenosinovitis bicepsove kite ali glenohumeralni sinovitis	/	1

Legenda: ACR – Ameriško revmatološko združenje (American College of Rheumatology); CRP – C-reaktivni protein; EULAR – Evropsko združenje za boj proti revmatizmu (European League Against Rheumatism); SR – sedimentacija eritrocitov; UZ – ultrazvočna preiskava.

ZDRAVLJENJE

V revmatologiji običajno za zdravljenje vnetnih revmatskih bolezni stremimo k umirjeni bolezni – remisiji. Leeb in Bird sta razvila sestavljeni sistem za merjenje aktivnosti bolezni pri PMR, PMR-AS (*angl.* PMR activity score), ki je lahko uporabno orodje v klinični praksi in kliničnih raziskavah. Ni pa še popolnega soglasja glede mejnih vrednosti, ki razmejujejo umirjeno bolezen od aktivne (9). Pri nas v vsakdanji klinični praksi orodje zaenkrat še ni zaživel.

Večina definicij, ki jih najdemo v literaturi, vključuje kombinacijo odsotnosti kliničnih simptomov in normalizacije vnetnih parametrov. Naš cilj je, da bi bila bolezen umirjena brez glukokortikoidov oziroma da so potrebni v minimalnem možnem odmerku (8).

Zdravilo izbora za zdravljenje PMR in doseganje umirjene bolezni so glukokortikoidi. Večina bolnikov hitro odgovori na začetni odmerek metilprednizolona 16 mg/dan, ki ga vzdržujemo 2–4 tedne. Ob tem zdravljenju seveda ne smemo pozabiti na spremljanje glukoze v krvi in antiosteoporotično zaščito. Redki bolniki potrebujejo višji začetni odmerek metilprednizolona (20–24 mg) – v takšnih primerih moramo vedno pomisliti na drugo bolezen, ki posnema PMR, pa tudi na možnost sočasnega neprepoznanega gigantoceličnega arteritisa. Po 2–4 tednih začetnega zdravljenja začnemo odmerek metilprednizolona postopoma zniževati.

Potek bolezni pri bolnikih s PMR je heterogen. Nekateri bolniki zaključijo zdravljenje s steroidi v enem letu, medtem ko pri drugih bolezen zaznamujejo pogosti recidivi in posledično ogromno steroidno breme tekom let zdravljenja. Kljub prepričanju, da večina posameznikov zaključi postopno zmanjšanje odmerka steroidov v enem do dveh letih, se zdi, da je resničnost drugačna. Nedavni sistematični pregled in metaanaliza sta pokazala visok delež bolnikov, ki so še vedno jemali glukokortikoide po 2 in 5 letih (77 oz. 25 %). Poleg tega je bil skupni delež tistih, ki so doživeli vsaj en recidiv po 1 letu od začetka zdravljenja, 43 odstotkov (10).

V primeru poslabšanja bolezni ob zniževanju odmerka glukokortikoida ali po ukinitvi metilprednizolona v Sloveniji kot dodatno imunomodulatorno zdravilo dodamo metotreksat (15–20 mg enkrat tedensko) ali leflunomid (10–20 mg na dan). Glede na izsledke raziskav v zadnjih letih pa se tudi pri tej bolezni nabor zdravil širi.

V zadnjih letih se je poleg sinteznih zdravil, ki spreminjajo potek bolezni, začelo intenzivno raziskovati tudi možnost uporabe različnih bioloških zdravil in zaviralcev Janusovih kinaz

(JAK). Glede na povišane ravni serumskega IL-6 pri bolnikih z aktivno PMR, so bili med prvimi potencialnimi biološkimi zdravili zaviralci IL-6. Po študiji SAPHYR (NCT03600818) (11), ki je pokazala učinkovitost sarilumaba za vzdrževanje remisije PMR in pomembno zmanjšanje uporabe glukokortikoidov, je bil sarilumab (protitelo prti IL-6) odobren za zdravljenje PMR pri bolnikih, ki imajo relapsirajoči potek, sprva v Združenih državah Amerike, kasneje še od Evropske agencije za zdravila (EMA). Si pa v prihodnosti obetamo ugodno delovanje tudi drugih bioloških in tarčnih zdravil, ki so trenutno v fazi kliničnih preizkušanj.

ZAKLJUČEK

PMR je pogosta vnetna revmatska bolezen, ki se pojavlja pri starejši populaciji in pomembno vpliva na kvaliteto življenja. Zgodnja diagnostika in uvedba zdravljenja pomembni vplivata na potek bolezni in kvaliteto življenja bolnikov. Glede na to, da so glukokortikoidi osnovni steber zdravljenja PMR, pa je zdravljenje potencialno povezano tudi s številnimi neželenimi učinki. V sodobni obravnavi PMR so tako vedno bolj uveljavljena tudi druga zdravila, ki pomagajo pri doseganju umirjene bolezni in zmanjšanju glukokortikoidnega bremena, med njimi sedaj tudi biološka zdravila iz skupine zaviralcev IL-6.

LITERATURA

1. Buttgereit F, Matteson EL, DeJaco C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA* 2020;324:993–4.
2. Raheel S, Shbeeb I, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of polymyalgia rheumatica 2000–2014 and examination of incidence and survival trends over 45 years: a population-based study. *Arthritis Care Res* 2017;69:1282–5.
3. Markez S, Tomšič M, Hočevár A, Kramarič J, Rotar Ž. Incidence, clinical features and outcomes of patients with polymyalgia rheumatica in Slovenia. *Ann Rheum Dis* 2022;81:Suppl 1:1056. Dosegljivo 5.10.2025 na URL: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.2393>.
4. Ješe R, Perdan-Pirkmajer K, Hočevár A, Rotar Ž, Markez S, Pavič-Nikolič M, Tomšič M. The incidence rate and the early management of rheumatoid arthritis in Slovenia. *Clin Rheumatol* 2019;38:273–8.
5. Harkins P, McCann L, Harrington R, Cowley S, Kane D, Conway R. Polymyalgia rheumatica – an up-to-date review on diagnosis and management. *Vessel Plus* 2024;8:14.
6. Perdan Pirkmajer K, Rotar Ž, Tomšič M, Ambrožič A. Koga, kdaj in kako napotiti k revmatologu. *Zdrav Vestn* 2022;91:534–8.
7. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012;64:943–54.
8. Florescu MM, Bobircă F, Florescu A, Pădureanu V, Bobircă A, Ciurea PL, et al. Polymyalgia rheumatica: An update (Review). *Exp Ther Med* 2023;26:543.
9. Leeb BF, Rintelen B, Sautner J, Fassel C, Bird HA. The polymyalgia rheumatica activity score in daily use: proposal for a definition of remission. *Arthritis Rheum* 2007;57:810–5.
10. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, Mathieu A, Cauli A. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022;41:19–31.
11. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al; SAPHYR Investigators. Sari-lumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med* 2023;389:1263–72.

KLINIČNA POT ZA ZDRAVLJENJE AKUTNEGA ZAGONA PROTINA IN KLINIČNA POT ZA ZMANJŠANJE POGOSTOSTI NAPADOV PROTINA

*CLINICAL PATHWAY FOR TREATING A PATIENT WITH AN ACUTE
ATTACK OF GOUT AND PREVENTING THEIR RECURRENCES AND
PERMANENT ORGAN DAMAGE DUE TO GOUT*

ŽIGA ROTAR

IZVLEČEK

Protin je najpogostejši vnetni artritis odraslih. Nastane zaradi odlaganja uratnih kristalov v sklepe in tkiva pri kronični hiperurikemiji. Bolezen povzroča ponavljajoče se zagone artritisa, ki lahko vodijo v kronični protin s tofi z okvaro tarčnih organov, predvsem sklepov in ledvic. Pogosto je povezan s presnovnim sindromom, kronično ledvično boleznijo in povišanim srčno-žilnim tveganjem. Kljub velikemu bremenu bolezni je protin dobro obvladljiv in potencialno »ozdravljiv«, če zdravljenje poteka po načelih zdravljenja do cilja – z vzdrževanjem serumskega urata pod $360 \mu\text{mol/l}$ (oziroma $300 \mu\text{mol/l}$, kadar ima bolnik tofe). Prispevek predstavlja dva algoritma obravnave protina, usklajena s smernicami ACR (2020) in EULAR (2016). Prvi opisuje obravnavo akutnega zagona, pri katerem je ključno zgodnje zdravljenje s protivnetnimi zdravili – nesteroidnimi antirevmatikami, glukokortikoidi ali kolhicinom – po izključitvi septičnega artritisa. Pri monoartikularnem poteku je učinkovita tudi intraartikularna aplikacija dolgodelujočih glukokortikoidov. Vsi pristopi so primerljivo učinkoviti, izbira pa temelji na pridruženih boleznih in kontraindikacijah. Drugi algoritem se osredotoča na preprečevanje ponovitev artritisa in okvar tarčnih organov. Zdravljenje z zdravili za zmanjševanje serumskega urata je indicirano pri bolnikih s tofi, ponavljajočimi zagoni artritisa, radiografskimi/UZ spremembami zaradi protina ali serumsko koncentracijo urata nad $480 \mu\text{mol/l}$ ter pri prisotni kronični ledvični bolezni ≥ 3 . stopnje. Zdravilo prvega izbora je alopurinol, alternativa feboksostat, z začetnim nizkim odmerkom in postopno titracijo. Sočasno je zelo priporočljiva profilaksa zagonov s kolhicinom. Obravnava mora vključevati poučevanje bolnikov, spremembo življenjskega sloga, hujšanje, zmanjšanje vnosa alkohola in purinov ter optimalno zdravljenje pridruženih boleznih. Celostno, na cilj usmerjeno zdravljenje zmanjšuje tveganje za ponovitve in trajne okvare sklepov ter izboljšuje kakovost življenja bolnikov.

Ključne besede: protin, artritis, hiperurikemija, terapija za zniževanje uratov.

ABSTRACT

Gout is the most common form of inflammatory arthritis in adults, caused by monosodium urate crystal deposition in joints and soft tissues due to chronic hyperuricemia. It manifests as recurrent episodes of acute arthritis, chronic tophaceous arthropathy, and progressive structural damage to joints and kidneys. Gout is closely linked to metabolic syndrome, chronic kidney disease, and increased cardiovascular risk. Despite its high burden, gout is largely controllable and potentially curable if managed according to the treat-to-target strategy, maintaining serum urate below 360 $\mu\text{mol/L}$ (300 $\mu\text{mol/L}$ in tophaceous disease). This article presents two evidence-based algorithms for gout management, aligned with the latest recommendations from the American College of Rheumatology (2020) and EULAR (2016, 2023). The first addresses the management of acute flares, emphasizing early anti-inflammatory treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, or colchicine after exclusion of infection. Intra-articular glucocorticoid injection is recommended for monoarticular involvement. All options are comparably effective, and treatment should be individualized based on comorbidities and contraindications. The second algorithm focuses on prevention of recurrent flares and organ damage. Urate-lowering therapy (ULT) is indicated for patients with tophi, recurrent gout attacks, radiographic damage, serum urate $> 480 \mu\text{mol/L}$, or chronic kidney disease stage ≥ 3 . Allopurinol is the first-line agent, with febuxostat as an alternative. Therapy should start at a low dose and be titrated to target. Concomitant prophylaxis with colchicine during dose escalation is recommended. Comprehensive management includes patient education, lifestyle modification, weight reduction, limitation of alcohol and purine intake, and optimal control of comorbid conditions such as hypertension, diabetes, and renal disease. Treat-to-target urate lowering and adherence to evidence-based care substantially reduce gout flares, prevent chronic joint and organ damage, and improve long-term outcomes and quality of life.

Keywords: gout, arthritis, hyperuricemia, urate lowering therapy.

UVOD

Protin je najpogostejši vnetni artritis odraslih, ki prizadene 1–4 odstotke prebivalstva. Moški začnejo zbolevati po puberteti, ženske pa po menopavzi. Je posledica odlaganja uratnih kristalov v sklepe in druga tkiva. Breme bolezni je veliko, saj protin povzroča ponavljajoče se, hudo boleče zagone artritisa, pri slabo zdravljeni bolezni pa v tkivih odloženi tofi povzročijo strukturne in funkcionalne okvare organov (npr. sklepov, ob sklepnih struktur in ledvic). Povezan je s kronično ledvično boleznijo, presnovnim sindromom, aterosklerozo in zvečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke in prezgodnjo umrljivostjo. Spodbudno je, da z zdravljenjem do cilja lahko bolezen »ozdravimo« – zmanjšamo pogostost napadov protina, preprečimo odlaganje tofov in obstoječe tofe razgradimo ter pomembno izboljšamo kakovost življenja.

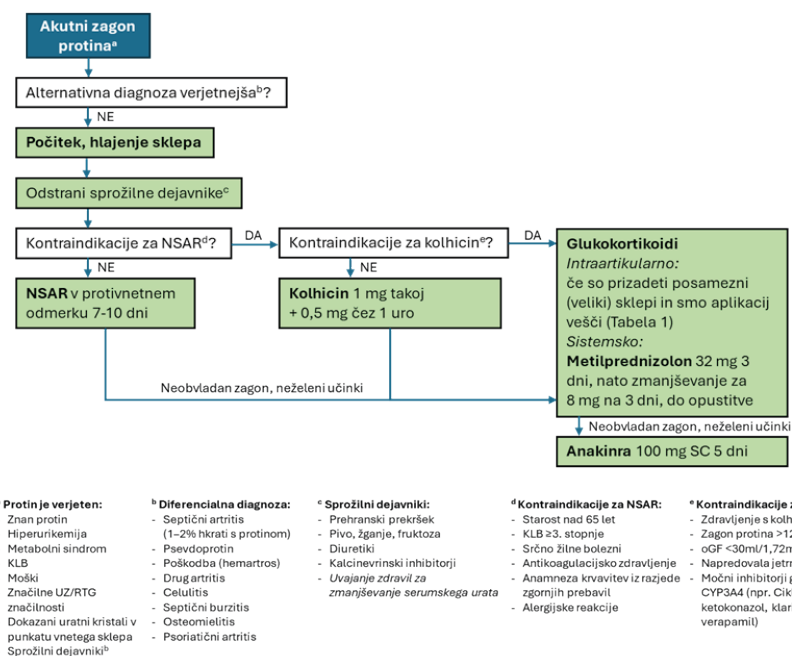
Največja vrzel med dokazano učinkovitimi načini zdravljenja in izidi zdravljenja je v neoptimalnem zdravljenju akutnih zagonov, prepoznem začetku ali nezadostno intenzivnem zdravljenju z zdravili za zmanjševanje serumskega urata (ULT, *angl.* urate lowering therapy) ter nezadostnem spremljanju serumskega urata. Smernice American College of Rheumatology

(ACR, 2020) in posodobljena priporočila EULAR (2016) soglasno podpirajo strategijo zdravljenja do cilja z vzdrževanjem urata < 360 $\mu\text{mol/l}$ pri bolnikih brez tofov in < 300 $\mu\text{mol/l}$ pri tistih s tofi. Tveganje za akutne zagone protina, ki so pogostejši med titracijo odmerka ULT, lahko omilimo, če začnemo z nizkimi odmerki ULT, ki jih titriramo postopoma, hkrati pa predpišemo še protivnetno profilakso. Ključno je tudi poučevanje bolnikov o primernem življenjskem slogu in pomenu sodelovalnosti pri zdravljenju.

Poleg tipične klinične slike in laboratorijskih odklonov je zlati standard za postavitev diagnoze dokaz uratnih kristalov v sklepni tekočini vnetega sklepa. Pomagamo si lahko tudi z UZ, pri katerem lahko značilno vidimo »dvojni obris«, RTG, pri katerem so vidne značilne gladkorobe, previsne erozije prizadetih sklepov, ter DECT (*angl.* dual energy computed tomography) za dokaz odlag.

Namen tega prispevka je predstaviti dva praktična, z dokazi podprta algoritma: 1) algoritem obravnave akutnega zagona protina ter 2) algoritem preprečevanja ponovitev zagonov in preprečevanja okvar tarčnih organov, ki vključuje sistematično uvedbo in titracijo ULT, protivnetno profilakso, ciljno spremljanje s-urata in integrirano obravnavo komorbidnosti. Algoritma sta usklajena z aktualnimi priporočili ACR in EULAR, poudarjata odločitvene točke, varnostne opomnike (npr. CKD, MCVB, interakcije zdravil) ter vlogo diagnostike (aspiracija, slikanje) in bodo predstavljena v obliki preglednih shem, uporabnih na primarni in sekundarni ravni.

ZDRAVLJENJE AKUTNEGA ZAGONA PROTINA



Slika 1. Algoritem zdravljenja akutnega protina.

Na **akutni zagon protina**^a pomislimo pri bolniku z akutnim monoartritisom sklepa spodnjih udov. Najpogosteje so prizadeta kolena, gležnji in stopalo. Najbolj značilna pa je podagra – artritis prvega metatarzofalangealnega sklepa. Prizadetost sklepov zgornjih udov se

navadno pojavi pri bolnikih z daljšo anamnezo protina, ki so slabo zdravljeni. Artritis se razvije akutno v urah do nekaj dneh. Sklep je močno boleč, toplejši, lahko pordel. Akutni napad lahko spremljajo tudi sistemski simptomi in znaki. V začetnih fazah bolezni napad mine sam v 7–14 dneh. Da gre za akutni zagon protina, je verjetneje pri bolnikih, ki imajo znan protin, kronično hiperurikemijo, presnovni sindrom, kronično ledvično okvaro. Pogosto bolniki navedejo sprožilni dejavnik: uživanje piva, žganja, s fruktozo slajenih pijač, drobovine, rib, mehkužcev, lahko pa so sprožilni dejavnik tudi zdravila, npr. ULT, diuretiki, kalcinevrinski inhibitorji. Klinično lahko z veliko mero gotovosti diagnozo postavimo, če ima bolnik hkrati ≥ 4 naštetih lastnosti: moški, predhodni zagoni protina, razvoj v 1 dnevu, rdečina sklepa, prizadetost prvega metatarzofalangealnega sklepa, arterijska hipertenzija ali srčno-žilna bolezen, velika koncentracija serumskega urata. Diagnozo postavimo z dokazom uratnih kristalov v vnetem sklepu (zlati standard), lahko pa si pomagamo tudi s slikovnimi preiskavami, kot so UZ sklepov (»dvojni obris«, odsotnost tega znaka ne izključi diagnoze), RTG sklepov (ob napredovali bolezni so vidne značilne previsne gladkorobe erozije).

Preden se odločimo za zdravljenje, moramo razmisliti, **ali obstaja morda druga razlaga za artritis^b**, ki zahteva drugačno zdravljenje. Misliti moramo predvsem na možnost okužbe, še posebno če so bolniki sistemsko prizadeti (septični artritis, septični burzitis, celulitis, osteomielitis), ter možnost kombinacije protina z okužbo, saj so predhodno okvarjeni sklepi dovzetnejši za okužbo. Pseudoprotin, odlaganje kristalov kalcijevega pirofosfata od protina ločimo z dokazom pirofosfatnih kristalov v sklepni tekočini, pomagamo pa si lahko tudi z rentgenogrami zapestij, kolen in simfize, kjer pri pseudoprotinu praviloma dokažemo hondrokalcinozo. Pomisliti moramo tudi na možnost psoriatičnega artritisa, saj imajo bolniki z luskavico podobne pridružene bolezni kot bolniki s protinom, ki pogosto poteka kot oligoartritis in prizadene sklepe prstov stopal.

Če se drugi razlog ne zdi verjeten, začnemo z **zdravljenjem akutnega zagona**. Predlagamo relativen počitek in hlajenje oteklega sklepa (npr. led preko tkanine za 30 min, štirikrat na dan). Prej ko začnemo zdravljenje akutnega zagona, hitreje se vnetje umiri. Zdravljenje s protivnetnimi odmerki nesteroidnih antirevmatikov (npr. etorikosib 120 mg na dan 7 dni, nato 90 mg na dan do umiritve vnetja), glukokortikoidi (npr. metilprednizolon 32 mg 3 dni, nato zmanjševanje za 8 mg na 3 dni do opustitve; kadar je prizadet en sklep, je smiselna intraartikularna aplikacija dolgodelujočega glukokortikoida v od velikosti sklepa odvisnem odmerku) ali pri bolnikih, ki ne prejemajo kolhicina, kolhicin 1 mg takoj, nato 0,5 mg čez 1 uro, naslednji odmerek kolhicina, kadar ni kontraindikacij, lahko sledi po ≥ 72 urah. Vsi trije pristopi so primerljivo učinkoviti. Glede ne morebitne kontraindikacije izberemo najvarnejša zdravila. Če imajo bolniki kontraindikacije za zdravila prvega izbora ali njihove neželene učinke, revmatolog lahko akutni zagona protina zdravi z zaviralcem interleukina-1, anakinro 100 mg na dan SC 5 dni.

Ob napadu začnemo snovati načrt dolgoročnega obvladovanja protina. Svetujemo glede življenjskega sloga in dietne ukrepe in prilagoditev terapije. Zelo pomembno je, da imajo bolniki idealno telesno maso, saj so koncentracije urata pri debelih večje. Bolniki morajo biti seznanjeni s sprožilnimi dejavniki za zagone protina. Odsvetujemo uživanje žganja, piva, s fruktozo bogatih napitkov, drobovine, modrih rib, mehkužcev. Če je le mogoče, se pri zdravljenju arterijske hipertenzije izognemo tiazidnim diuretikom in raje uporabimo losartan, ki deluje urikozurično.

Opremiti jih je treba z zdravili za primer ponovitve napada, saj je zdravljenje najučinkovitejše, če se začne manj kot 24 ur po začetku napada.

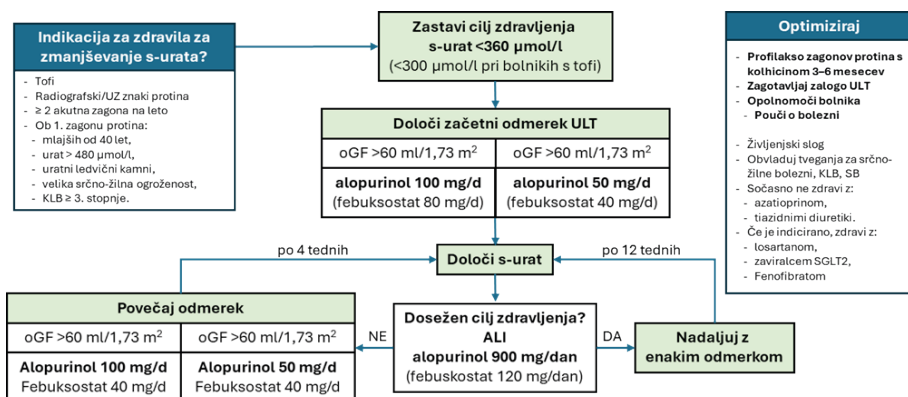
Tabela 1. Intraartikularni odmerki glukokortikoidov glede na velikost sklepa in uporabljeni preparat.

Velikost sklepa	Primer sklepa	Metilprednizolon acetat (Depo-Medrol)	Triamcinolon acetonid (Kenalog)	Triamcinolon heksacetonid (Trispan)	Betametazon dipropionat (Flosteron)
Velik	Koleno, kolk, rama	40–80 mg	40 mg	20–40 mg	1 ml ($\approx$ 7 mg betametazona)
Srednje velik	Komolec, zapestje, gleženj	20–40 mg	20 mg	10–20 mg	0,5–1 ml
Majhen	MCP, MTP, PIP, IP	4–10 mg			
Zelo majhen	DIP, TM sklep	2–4 mg			

Sklepi: MCP – metakarpofalangealni; MTP – metatarzofalangealni; PIP – proksimalni interfalangealni; IP – interfalangealni; DIP – distalni interfalangealni; TM – temporomandibularni.

Dodatna opozorila in priporočila. Uporabljamo aseptično tehniko, večje odmerke glukokortikoidov za velike sklepe redčimo v fiziološki raztopini in ne v lidokainu, ker ta zveča tveganje za poškodbo sklepne hrustanca. Aplikacija je kontraindicirana, če koža nad sklepom ni intaktna. Po aplikaciji svetujemo 24–48 ur razbremenjevanja sklepa. V nosilne sklepe glukokortikoide vbrizgamo največ trikrat na leto. Za majhne sklepe in kolk uporabimo aplikacijo; izvedemo jo pod nadzorom ultrazvoka. Vsi dolgodelujoči glukokortikoidi lahko povzročijo nekrozo podkožnega maščevja, najredkeje med njimi metilprednizolon-acetat.

PREPREČEVANJE POŃOVITEV ZAGONA PROTINA IN TRAJNIH OKVAR TARČNIH ORGANOV ZARADI PROTINA

**Slika 2.** Algoritem preprečevanja ponovitev zagona protina in trajnih okvar tarčnih organov zaradi protina.

Indikacije za začetek ULT so prisotnost tofov, neposredni radiografski znaki protina, več kot dva napada protina na leto. Ob prvem napadu protina je ULT indicirana, če je bolnik mlajši od 40 let ali ima kronično ledvično bolezen ≥ 3 . stopnje, uratne ledvične kamne, srčno-žilne bolezni, urat $\geq 480 \mu\text{mol/l}$.

Cilj zdravljenja je trajno vzdrževanje koncentracije serumskega urata $< 360 \mu\text{mol/l}$ ($< 300 \mu\text{mol/l}$ pri bolnikih s tofi).

Preveriti je treba bolnikovo poznavanje protina in zdravljenja te bolezni in mu nuditi podporo pri življenju s protinom. Debele bolnike je treba spodbujati k hujšanju, ker hujšanje zmanjšuje urat, čeprav je ta ukrep redko zadosten sam po sebi. Pomagamo jim prepoznati sprožilne dejavnike. Svetujemo, da se jim izogibajo, dokler cilj ULT ni dosežen. Poskrbeti moramo za optimizacijo zdravljenja pridruženih bolezni, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, kronična ledvična bolezen, in ledvičnih kamnov, ker ti

lahko dodatno zapletajo zdravljenje protina in so pogosto razlog za prezgodnjo umrljivost bolnikov s protinom. Izogibamo se zdravljenju arterijske hipertenzije s tiazidnimi diuretiki in indapamidom, ker ti zvečajo verjetnost akutnih napadov protina in tveganje za neželene učinke alopurinola. Koristno je zdravljenje z losartanom, fenofibratom in zaviralci SGLT2. Te ukrepe je koristno izvajati tudi pri bolnikih, ki nimajo protina, imajo pa kronično hiperurikemijo, saj je razvoj protina sorazmeren koncentraciji urata.

Zdravljenje z ULT lahko začnemo med akutnim zagonom protina. V Sloveniji imamo za zdravljenje protina na voljo zaviralca ksantinske oksidaze alopurinol in febeksostat, s katerima lahko pri večini bolnikov dosežemo ciljne vrednosti serumskega urata. V tujini so na voljo tudi urikozuriki, kot so probenecid in benzbromaron, ki jih lahko dodajo zaviralcema ksantinske oksidaze, če cilja zdravljenja z njima ni mogoče doseči ali jih uporabijo v monoterapiji, če sta inhibitorja ksantinske oksidaze kontraindicirana. Za bolnike s tofi pa obstaja tudi zdravilo peglotikaza, ki učinkovito raztaplja tofe, zdravljenje z njim pa omejujejo pogoste hude infuzijske reakcije.

Alopurinol je zdravilo prvega izbora. Alternativa je febeksostat. Začetni odmerek je 100 mg na dan za alopurinol in 80 mg na dan za febeksostat, pri bolnikih z oGF < 30 ml / 1,73 m² pa 50 mg in 40 mg.

Dnevni odmerek na 4 tedne ob spremljanju koncentracije serumskega urata zvečujemo za 100 mg, če je ledvično delovanje primerno, pri bolnikih z oGF < 60 ml / 1,73 m² pa za 50 mg, dokler ni dosežen cilj zdravljenja. Enkratni odmerek ne sme preseči 300 mg. Maksimalni dnevni odmerek je ne glede na ledvično delovanje 900 mg na dan. Povprečni dnevni odmerek alopurinola pri katerem dosežemo ciljno koncentracijo urata je 400 mg. Dnevni odmerek febeksostata zvečujemo v enakih časovnih intervalih za 40 mg do največ 120 mg na dan. ULT mora biti trajna. Smiselno je načrtovanje rednih laboratorijskih kontrol urata in skrb, da bolnikom ne poidejo zaloge ULT. Z monoterapijo z alopurinolom ali febeksostatom je pri večini bolnikov mogoče doseči cilj zdravljenja. Večina bolnikov alopurinol dobro prenaša, 1–2 odstotka bolnikov pa ga ne prenaša. Alopurinol izjemoma lahko povzroči hudo preobčutljivostno reakcijo, ki se kaže kot Stevens-Johnsonov sindrom, toksična nekroliza epidermisa, akutna ledvična okvara, hepatitis in eozinofilija. Za ta življenje ogrožajoči zaplet, ki se navadno pojavi v prvih mesecih po začetku zdravljenja, so bolj dovzetni prebivalci južnoazijskega področja, Afroameričani, pa tudi tisti z napredovalo kronično ledvično boleznijo, zdravljeni z diuretiki, ali zdravljeni z visokim začetnim odmerkom alopurinola. V tem primeru moramo alopurinol nemudoma ukiniti. Zdravljenje zapleta je podporno. Pomembna je tudi interakcija z azatioprinom, ki ga ne smemo uporabljati skupaj z ULT.

Titriranje ULT zveča tveganje za ponovitve akutnih zagonov protina. To lahko pomembno zmanjšamo, če za 3–6 mesecev predpišemo profilakso s kolhicinom v odmerkih, prilagojenih prenašanju, starosti, ledvičnemu delovanju ter sočasno uporabljenim zdravilom (tabela 2). Bolnike je dobro opremiti z zdravili za zdravljenje akutnih zagonov protina, ker je zdravljenje najučinkovitejše, če se začne čim prej po začetku napada.

Tabela 2. Odmerjanje kolhicina za profilakso zagonov protina med titriranjem odmerka zdravil za zmanjševanje serumskega urata.

Standardni odmerek	0,5 mg 1- do 2-krat na dan (največ 1 mg/dan)
Starost ≥ 65 let	0,5 mg/dan
oGF < 30 ml/min/1,73 m ²	0,5 mg / 24–48 h
Dializa	Kontraindicirano
Huda jetrna okvara	Zmanjšaj odmerek; razmisli o alternativni
Zaviralci CYP3A4/glikoproteina P (npr. makrolidi, azoli, kalcinevrinski inhibitorji, diltiazem, verapamil)	Izogibaj se; če je nujno, zmanjšaj odmerek na četrtno za močne zaviralce, na polovico za zmerne zaviralce
Statini, fibrati	Zvečano tveganje za miotoksičnost, spremljaj

Dodatna opozorila:

- Če se pojavijo gastrointestinalni simptomi (slabost, diareja, krči), zmanjšaj odmerek ali prekini zdravljenje.
- Ob zdravljenju z makrolidi (klaritromicin/eritromicin) ali azoli raje začasno ukini kolhicin (še posebno pri bolnikih z ledvično ali jetrno boleznijo) ali izberi drugo protimikrobno zdravilo.

ZAKLJUČEK

Protin je pogosta, kronična, potencialno ozdravljiva bolezen odlaganja uratnih kristalov pri osebah s hiperurikemijo. Trajno zdravljenje z ULT do cilja zmanjša pogostost napadov protina, okvar tarčnih organov in izboljša kakovost življenja. Kljub dostopnosti učinkovite cenene terapije pa je zdravljenje te bolezni največkrat nezadostno: ULT uvajamo prepozno, odmerkov ne zvečujemo do cilja, nizko je tudi vztrajanje na terapiji. Izide za bolnike so v tujini izboljšali z vodenjem zdravljenja do cilja v sestrskih ambulantah.

LITERATURA

1. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:744–60.
2. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29–42.
3. Mandl P, D'Agostino MA, Navarro-Compán V, Geßl I, Sakellariou G, Abhishek A, et al. 2023 EULAR recommendations on imaging in diagnosis and management of crystal-induced arthropathies in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2024;83:752–61.
4. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet* 2021;397:1843–55.
5. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Intra-articular corticosteroid therapy in arthritis: evidence and practice. *BMJ* 2021;372:n112.
6. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(9):1270–7.
7. Landewé RBM, Boers M, Smolen JS, et al. EULAR updated practical guidance on intra-articular glucocorticoids in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:717–29.
8. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:924–39.



AKTUALNE TEME V
INTERNI MEDICINI

VIII

KDAJ NAPOTITI NA GENETSKO TESTIRANJE

WHEN TO REFER FOR GENETIC TESTING

BORUT PETERLIN

IZVLEČEK

Genetska nagnjenost pomembno prispeva k obolevnosti in smrtnosti in predstavlja pomemben javnozdravstveni izziv. Za dostop bolnikov do genetskih storitev sta ključna prepoznavanje genetske etiologije in učinkovit sistem napotitev na genetsko obravnavo. Za bolnika identifikacija genetske etiologije pogosto predstavlja konec pogosto dolge diagnostične poti, zdravniku pa opredelitev specifične diagnoze in razumevanje molekularne patologije bolezni omogoča boljšo oceno prognoze, prilagojeno spremljanje in zdravljenje ter možnost primarnega in sekundarnega preprečevanja bolezni. Na genetsko etiologijo posumimo, če prepoznamo značilen vzorec simptomov in znakov bolezenskega sindroma ali ko so prisotni opozorilni znaki, kot so zgodnji začetek bolezni, prizadetost več organskih sistemov in pozitivna družinska anamneza. Strokovna priporočila narekujejo, da se za zahtevnejše primere diagnostike (neopredeljena diagnostična hipoteza, testiranje z metodo nove generacije sekvenciranja), s predrojtstno in predsptomatsko diagnostiko osebo napoti na genetsko svetovanje pred genetskim testiranjem. Ponujanje genetskega testiranja komercialnih ponudnikov neposredno potrošniku ni v skladu s strokovnimi priporočili in pravnim sistemom v Sloveniji. Stanje osveščenosti in kompetenc zdravnikov lahko izboljšamo z vključitvijo medicinske genetike v kurikulum Medicinske fakultete, sprejemanjem in upoštevanjem strokovnih smernic ter implementacijo digitalnih orodij in sistemov za pomoč pri napotitvah na genetsko obravnavo.

Ključne besede: genetsko testiranje, genetsko svetovanje, genetsko izobraževanje, strokovne smernice, družinska anamneza.

ABSTRACT

Genetic predisposition contributes significantly to morbidity and mortality and represents a significant public health burden. Access of patients to genetic services depends critically on the recognition of a genetic etiology and the establishment of an effective referral system for genetic evaluation. Identifying a genetic cause often marks the end of a long diagnostic journey for the patient. For the physician, it ensures the definition of a specific diagnosis and understanding of the molecular pathology of the disease, allowing for a more accurate prognosis, tailored monitoring and treatment, and primary and secondary disease prevention. A genetic etiology is suspected when a characteristic pattern of symptoms and

signs suggests a syndromic disorder, or when red flags such as early disease onset, involvement of multiple organ systems, or a positive family history are present. It is professionally recommended that, in complex diagnostic cases (including those with undefined diagnostic hypotheses or next-generation sequencing-based testing) and in prenatal and presymptomatic diagnostics, the patient is referred for genetic counselling before genetic testing. The offering of genetic testing by commercial direct-to-consumer providers is inconsistent with professional recommendations or with the legal framework in Slovenia. The awareness and competence of physicians in this area can be strengthened by integrating medical genetics into the medical school curriculum, adopting and adhering to professional guidelines, and implementing digital tools and systems designed to support referrals for genetic evaluation.

Keywords: genetic testing, genetic counseling, genetic education, professional guidelines, family history.

UVOD

Genetsko testiranje je na voljo v slovenskem zdravstvenem sistemu že šest desetletij, vendar se je pomen genomske medicine izrazito povečal v zadnjem desetletju zaradi novih tehnologij za preiskavo genoma. Preko 7600 monogenetskih genetskih bolezni in preko 5000 znanih genov za bolezni predstavlja pomemben delež celotne obolevnosti in smrtnosti pri človeku. Samo v zadnjih dvajsetih letih se je število znanih genetskih bolezni več kot podvojilo, število genov, povezanih z njimi, pa potrojilo. S tem je postala genetska diagnostika izziv, posebej zaradi klinične in genetske heterogenosti.

Kljub temu da so vse genetske bolezni redke bolezni, skupaj prispevajo pomemben delež k obolevnosti in smrtnosti ter s tem k javnozdravstvenemu bremenu. Na podlagi slovenske genomske baze podatkov, ki jo vodimo na Kliničnem inštitutu za genomsko medicino, ocenjujemo, da ima vsaj 5 odstotkov Slovencev pomembno genetsko nagnjenost za potencialno smrtne genetske bolezni, za katere lahko ponudimo uspešne možnosti preprečevanja zapletov oziroma zdravljenja, med drugimi kardiomiopatije, aritmije, vaskulopatije in rakave bolezni.

Prepoznavanje genetske etiologije bolezni in ustrezno napotovanje bolnikov na genetsko obravnavo je pomembno za kvalitetno zdravstveno obravnavo, kakor tudi za primarno in sekundarno preprečevanje.

POMEN GENETSKE DIAGNOZE

Za bolnika identifikacija genetske etiologije pogosto predstavlja konec dolge diagnostične poti in iskanja vzrokov za bolezen. Omogoča boljše razumevanje nadaljnjega poteka bolezni in možnost boljše prilagoditve na življenje z boleznijo. Genetska nagnjenost pri bolniku lahko pomeni zvišano tveganje za bolezen pri družinskih članih, odvisno od vrste genetske nagnjenosti.

Zdravnik uporabi genetsko testiranje za potrditev diagnostične hipoteze (npr. sindrom Marfan) ali kot diagnostično orodje pri razčlenjevanju diferencialne diagnoze. Potrditev genetske etiologije bolezni omogoča postavitve specifične diagnoze in prispeva k razumevanju molekularne patologije bolezni. Omogoča boljše oceno prognoze in prilagojeno spremljanje ter zdravljenje. Kljub temu da za večino genetskih bolezni še nimamo vzročnega zdravljenja, pa število naprednih, genomsko informiranih zdravljenj hitro narašča.

Identifikacija genetske etiologije omogoča primarno in sekundarno preprečevanje. V primeru prvega lahko ponudimo možnost predrojstnega testiranja (npr. predimplantacijsko genetsko testiranje) in avtonomnih reproduktivnih odločitev staršem. V primeru sekundarnega preprečevanja lahko na podlagi predsimpltomatskega genetskega testiranja ponudimo možnost prilagojenega spremljanja bolezni in preventivnih medicinskih ukrepov (npr. familiarna polipoza debelega črevesa, hipertrofična kardiomiopatija).

Genetsko testiranje lahko torej uporabimo v različnih scenarijih, za potrditev diagnostične hipoteze oziroma v diferencialni diagnostiki, predsimpltomatsko oziroma prediktivno (pri osebah, ki še niso zbolele, imajo pa povišano tveganje zaradi družinske anamneze) in predrojstno (med nosečnostjo ali predimplantacijsko) (1). Genetsko testiranje lahko uporabimo tudi v namen presejanja, posebej v visokoogroženih populacijah.

KDAJ POSUMITI NA GENETSKO BOLEZEN

Na genetsko etiologijo lahko posumimo, če prepoznamo značilen vzorec simptomov in znakov bolezenskega sindroma ali ko so prisotni opozorilni znaki. Kombinacija okvare jeter, kognitivnih sprememb in Kayser-Fleischerjevih obročkov je na primer značilna za Wilsonovo bolezen; ponavljajoče se krvavitve iz nosu, mukokutane telangiektazije in arteriovenske malformacije v pljučih, jetrih ali možganih za hereditarno hemoragično telangiektazijo; kardiomiopatija, nevropatija in sindrom zapestnega prehoda pa za hereditarno transtiretinsko amiloidozo. Klinični simptomi in znaki so redko v celoti izraženi pri posameznem bolniku ter so odvisni od ekspresivnosti in evolucije bolezni. Zato je potrebno, da v diferencialno diagnostiko v diagnostičnem procesu vključimo tudi redke bolezni in smo aktivno pozorni na simptome ter znake, ki morda še niso v ospredju klinične slike. Zgodnja diagnoza namreč lahko omogoči uspešnejše zdravljenje in boljšo kvaliteto življenja.

Med opozorilne znake sodijo zgodnji začetek bolezni (npr. koronarna srčna bolezen pri mladih), prizadetost več organskih sistemov in pozitivna družinska anamneza. Pri več družinskih članih se lahko pojavi ista bolezen ali različne bolezni, ki so povezane z istim genetskim tveganjem (npr. spekter rakavih obolenj, značilnih za sindrom Lynch). V slovenski populaciji smo opisali da ima okoli 4 odstotke posameznikov v populaciji visoko zvišano tveganje za kardiovaskularne in rakave bolezni (2), kar se ujema z oceno, pridobljeno iz slovenske genomske baze podatkov.

Pomemben vir informacij za strokovno napotitev na genetsko testiranje so mednarodne strokovne smernice (3–6). Ker mednarodne smernice ne zagotavljajo upoštevanja priporočil v posameznih zdravstvenih sistemih, je smiselno, da se te potrdijo ali pripravijo v nacionalnem zdravstvenem sistemu.

DIAGNOSTIČNA POT V SLOVENIJI

Genetske storitve se v slovenskem zdravstvenem sistemu ponujajo na sekundarni in terciarni ravni, zato potrebujejo zavarovanci napotnico za genetsko obravnavo, ki jo lahko izdajo zdravniki vseh specialnosti na vseh treh ravneh – primarni, sekundarni in terciarni. Strokovno je priporočeno, da se za zahtevnejše primere diagnostike (neopredeljena diagnostična hipoteza, testiranje z novo generacijo sekvenciranja), predrojstno in predsimpltomatsko diagnostiko pacienta napoti na genetsko svetovanje pred genetskim testiranjem. Klinični genetik je odgovoren za izbiro ustreznih genetskih in kliničnih diagnostičnih postopkov, sodeluje pri interpretaciji genetskih izvidov in integraciji genetskih in kliničnih

podatkov, po potrebi tudi v okviru multidisciplinarnih timov in konzilijev ter pojasni obravnavo in njene izide tako preiskovancu kot napotnemu zdravniku. Dodatno imamo v okviru genetskega svetovanja bolnikom in njihovim družinam možnost ponuditi celostno obravnavo pri psihologu, dietetiku in socialnem delavcu, kar ima pogosto pomemben vpliv na kvaliteto življenja bolnika in družine.

Ponujanje genetskega testiranja komercialnih ponudnikov neposredno potrošniku ni v skladu s strokovnimi priporočili in pravnim sistemom Republike Slovenije (ratifikacija Dodatnega protokola h Konvenciji o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino glede testiranja za zdravstvene namene, 2009). Genetsko testiranje in informiranje neposredno potrošnika ponujajo ponudniki, ki niso registrirani za izvajanje zdravstvenih storitev v Republiki Sloveniji, storitve niso pod ustreznim strokovnim nadzorom in so tako lahko škodljive za preiskovance (7). Upoštevanje tovrstnih genetskih testov v zdravstvenem sistemu je strokovna napaka.

OVIRE ZA NAPOTITVE

Glede na dejstvo, da potrebujejo zavarovanci napotnico za dostop do genetske obravnave, so za odgovorno zagotavljanje zdravstvenih koristi za bolnike z učinkovito implementacijo možnosti genetske medicine ključne kompetence zdravnikov specialistov drugih strok za prepoznavanje možnosti za genetsko etiologijo. Številne raziskave v Sloveniji in svetu so pokazale, da se ob hitrem razvoju genetske stroke zdravniki na vseh ravneh zdravstvenega varstva ne čutijo dovolj kompetentni za prepoznavo oseb z visokim genetskim tveganjem, napotitve na genetsko obravnavo in ukrepanje ob rezultatih genetskega testiranja (8–11). Med ključnimi dejavniki za uspešno delovanje sistema je znanje zdravnikov, posebej v okviru dodiplomskega študija medicine. Zato si že leta prizadevamo, da bi vrnili medicinsko genetiko v kurikulum študija na Medicinski fakulteti v Ljubljani, saj je je fakulteta ena redkih, ki ne ponuja teh vsebin v regiji (12). Dejavniki, ki lahko prispevajo k izboljšanju uporabe genetskih storitev, vključujejo kvalitetne informacijske sisteme o medicinskih podatkih, orodja za pomoč pri napotitvah in integracijo družinske anamneze v oceno tveganja ter boljšo povezavo in integracijo specialistov klinične in laboratorijske genetike v klinično okolje (13, 14). Zato smo v slovenskem prostoru izpeljali raziskavo (15) in v okviru akcijskega načrta za redke bolezni predlagali razvoj in sistematično uporabo digitalne aplikacije za družinsko anamnezo v primarnem zdravstvu.

Pričakujemo, da bodo različna genomska presejanja (prekonceptcijsko, predrojstno, neonatalno in pri odraslih) ter integracija genomskih podatkov v elektronske zbirke zdravstvenih podatkov (16) prispevali k implementaciji genomske medicine.

ZAKLJUČEK

Kompetence zdravstvenih delavcev za napotitve na genetsko obravnavo so ključne za izboljšanje dostopnosti bolnikov in njihovih sorodnikov. Poboljšamo jih lahko z dodatnimi edukacijskimi programi, sprejemanjem in upoštevanjem strokovnih smernic, uporabo digitalnih orodij in sistemov za pomoč pri prepoznavanju zvišanega genetskega tveganja in napotovanjem na genetsko obravnavo.

LITERATURA

1. Rudolf G, Peterlin B. Uporaba DNK genetskega testa v medicini. *Zdrav Vestn* 2009; 78:65–71.
2. Klemenc-Ketiš Z, Peterlin B. Family History as a Predictor for Disease Risk in Healthy Individuals: A Cross-Sectional Study in Slovenia. *PLoS ONE* 2013;8:e80333.
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Hear J* 2023;44:3503–626.
4. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. *CJASN* 2022;17:143–54.
5. Hernandez P, Bossé Y, Bush P, Chapman KR, Maltais F, Penz ED, et al. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Targeted Testing and Augmentation Therapy: A Canadian Thoracic Society Meta-Analysis and Clinical Practice Guideline. *CHEST* 2025;167:1044–63.
6. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med* 2020; 173:989–1001.
7. Vrekar I, Peterlin B, Teran N, Lovrecic L. Direct-to-consumer genetic testing in Slovenia: availability, ethical dilemmas and legislation. *Biochem Med* 2015;25:84–9.
8. Cerovic M, Peterlin B, Klemenc-Ketiš Z. Genetics-Related Activities in Everyday Practice of Family Physicians in Slovenia. *Public Heal Genom* 2021;23:230–6.
9. Tang WHW, Bui QM, Cirino AL, Dellefave-Castillo L, Floyd BJ, Guerchicoff A et al.: Cardiologists' Perceptions of Cardiogenetic Testing and Management. *JACC Adv* 2025;4:101910.
10. Abdullah-Maklan S, Trakadis Y. Current landscape of clinical genetics knowledge and attitudes among Non-Geneticist Physicians – the McGill genetics education survey (McGES). *J Community Genet* 2025 Oct 1. doi:10.1007/s12687-025-00831-1.
11. Conner S, Theorin T, Dusic E, Beers F, Knerr S, Norquist B, et al. Primary care provider practices, attitudes, and confidence with hereditary cancer risk assessment and testing: A mixed methods study. *Genet Med* 2025;27:101307.
12. Pereza N, Terzić R, Plaseska-Karanfilska D, Miljanović O, Novaković I, Poslon Ž, et al. Current State of Compulsory Basic and Clinical Courses in Genetics for Medical Students at Medical Faculties in Balkan Countries With Slavic Languages. *Front Genet* 2022;12:793834.
13. Morrow A, Chan P, Tucker KM, Taylor N. The design, implementation, and effectiveness of intervention strategies aimed at improving genetic referral practices: a systematic review of the literature. *Genet Med* 2021; 23:2239–49.
14. Mirošević Š, Klemenc-Ketiš Z, Peterlin B. Family history tools for primary care: A systematic review. *Eur J Gen Pr* 2022;28:75–86.
15. Selič P, Klemenc-Ketiš Z, Zelko E, Kravos A, Rifel J, Makivič I, et al. Development of an Algorithm for Determining of Genetic Risk at the Primary Healthcare Level – A New Tool for Primary Prevention: A Study Protocol. *Slovenian J Public Heal* 2019;59:27–32.
16. Dusic EJ, Theorin T, Wang C, Swisher EM, Bowen DJ, Team ES. Barriers, interventions, and recommendations: Improving the genetic testing landscape. *Frontiers Digital Heal* 2022;4:961128.

MOTNJE DIHANJA V SPANJU KOT JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

SLEEP-RELATED BREATHING DISORDERS AS SIGNIFICANT PUBLIC HEALTH ISSUE

KRISTINA ZIHERL

IZVLEČEK

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je najpogostejša motnja dihanja v spanju in predstavlja pomemben javnozdravstveni problem zaradi visoke razširjenosti, resnih posledic in znatnih ekonomskih vplivov. OSA je pomemben dejavnik tveganja za arterijsko hipertenzijo, srčno-žilne bolezni, sladkorno bolezen, kronično ledvično bolezen in kognitivni upad. Neugodno vpliva tudi na druge pljučne bolezni. Povečuje tveganje za prometne nesreče in zmanjšuje delazmožnost. Kljub visoki razširjenosti je OSA pogosto nediagnosticirana. V Sloveniji naj bi imelo klinično pomembno OSA do 150.000 oseb, a letno obravnavamo le približno 3.000 novih bolnikov. Čakalne dobe so dolge, mreža izvajalcev je podhranjena, financiranje pa neustrezno. CPAP je zlati standard zdravljenja in po dveh letih stroškovno učinkovit, po 13 letih pa celo cenejši od nezdravljenja. Za učinkovito obvladovanje OSA so ključni preventivni ukrepi, ozaveščanje, širitev mreže strokovnjakov in podpora države. Le z organiziranim in celostnim pristopom lahko zmanjšamo breme bolezni in izboljšamo izide za bolnike in zdravstveni sistem.

Ključne besede: obstruktivna spalna apneja, javnozdravstveni problem, organizirani pristop.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep-related breathing disorder and represents a significant public health issue due to its high prevalence, serious health consequences, and substantial economic impact. OSA is strongly associated with arterial hypertension, cardiovascular disease, diabetes, chronic kidney disease, asthma, COPD, and cognitive decline. It increases the risk of traffic accidents and reduces work capacity. Despite its high prevalence, OSA is often underdiagnosed. In Slovenia, up to 150,000 people are estimated to have OSA, yet only around 3,000 new patients are diagnosed annually. Waiting times are long, the network of care providers is understaffed, and funding is inadequate. CPAP is the gold standard of treatment and becomes cost-effective after two years of use, and even cost-saving compared to no treatment after 13 years. Effective management of OSA requires preventive measures, awareness-raising, expansion of the professional care network, and governmental support. Only through a coordinated and comprehensive approach can we reduce the burden of the disease and improve outcomes for both patients and the healthcare system.

Keywords: obstructive sleep apnea, public health issues, comprehensive approach.

UVOD

Motnje dihanja v spanju predstavljajo skupino bolezni, za katere so značilne nenormalnosti v dihanju med spanjem. Te motnje niso le neprijetne, temveč predstavljajo pomemben in naraščajoč javnozdravstveni problem, ki zaradi visoke razširjenosti, resnih posledic za posameznika in družbo ter znatnih ekonomskih vplivov zahteva organiziran in celosten odziv zdravstvenega sistema. Najpogostejša motnja dihanja v spanju je obstruktivna spalna apneja (OSA). OSA je tako s stališča posameznika kot družbe tudi najpomembnejša motnja dihanja v spanju, zato bom v prispevku večinoma pisala o njej.

OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEJA

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je motnja dihanja v spanju, za katero je značilno ponavljajoče se zapiranje zgornje dihalne poti (žrela) med spanjem kljub ohranjenemu dihalnemu naporu. Med spanjem pri teh bolnikih prihaja do delne ali popolne zapore, najpogosteje na ravni mehkega neba in jezika. Med najpogostejše dejavnike tveganja za razvoj OSA sodijo prekomerna telesna teža, moški spol, starost, anatomske značilnosti obraza in žrela, nekatera endokrinološka in nevrolološka obolenja, pa tudi življenjski slog – zlasti kajenje, uživanje alkohola in uporaba določenih zdravil. Pri ženskah se OSA pogosto pojavi po menopavzi, kar kaže na vpliv hormonskih sprememb. Vzroki za zapiranje žrela med spanjem so različni in jih v grobem delimo na anatomske dejavnike, ki zmanjšujejo premer zgornjih dihalnih poti (npr. hipertrofija tonzil, retrognatija), ter dejavnike, ki vplivajo na delovanje mišic žrela, kot so zmanjšan mišični tonus, motnje živčnega nadzora ali vpliv zdravil in alkohola (1). Ključna patofiziološka mehanizma, ki pri OSA vodita v simptome in obolevnost, sta intermitentna hipoksemija in fragmentacija spanja (2).

OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEJA (OSA) KOT JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

Za to, da neka bolezen ali skupina bolezni dobi status javnozdravstvenega problema, mora biti izpolnjenih več kriterijev. Bolezen mora biti zelo razširjena, voditi mora v resne posledice za zdravje ali življenje, izkazani morajo biti neugodni ekonomski in družbeni vidiki, obstajati mora možnost preprečevanja in obvladovanja ter ne nazadnje obstajati mora potreba po organiziranem odzivu. Obstruktivna spalna apneja izpolnjuje vse ključne značilnosti javnozdravstvenega problema, zaradi česar je nujen sistemski pristop k njenemu obvladovanju.

VISOKA RAZŠIRJENOST

Epidemiološki podatki kažejo na visoko prevalenco motenj dihanja v spanju v splošni populaciji. Študija HypnoLaus kaže, da je razširjenost klinično pomembne OSA, torej take, ki se kaže s simptomi prekomerne dnevne zaspanosti, 5 odstotkov za ženske in 14,3 odstotka za moške (3). Globalna ocena je, da bi lahko imelo OSA z apneja-hipopneja indeksom (AHI) > 15/h celo do 30 odstotkov populacije (4). Te številke poudarjajo, da gre za razširjeno, a pogosto nediagnosticirano obolenje.

RESNE POSLEDICE ZA ZDRAVJE

Neustrezno zdravljena OSA je povezana s številnimi resnimi zdravstvenimi zapleti in boleznimi. Intermitentna hipoksemija in fragmentacija spanja povzročata oksidativni stres, sistemsko vnetje in aktivacijo simpatičnega živčnega sistema, kar vodi v metabolne in kardiovaskularne zaplete (2).

Srčno-žilna obolenja. OSA je močno povezana z arterijsko hipertenzijo (še posebej refraktarno), atrijsko fibrilacijo in drugimi motnjami srčnega ritma, ishemično boleznijo srca, srčnim popuščanjem, cerebrovaskularnimi dogodki in pljučno hipertenzijo. Prevalenca OSA pri bolnikih s temi boleznimi je izjemno visoka (5).

Sladkorna bolezen in metabolni sindrom. Bolniki z OSA imajo pogostejše sladkorno bolezen (6) in metabolni sindrom (7). Debelost je dejavnik tveganja tako za OSA kot za sladkorno bolezen in metabolni sindrom. Vendar povezava ni enosmerna; OSA sama, predvsem zaradi posledic, kot sta razdrobljen spanec in intermitentna hipoksemija, prispeva k pridobivanju telesne mase, vodi v inzulinsko rezistenco in lahko tudi v razvoj sladkorne bolezni (8).

Bolezni ledvic. OSA je pogostejša pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (9). Tveganje za napredovanje ledvične odpovedi narašča s stopnjo OSA (10). Pri končni ledvični odpovedi je poleg OSA pogosta tudi centralna spalna apneja (9).

Bolezni dihal. OSA pri astmi lahko vodi v slabši nadzor (11), upadanje FEV1, ta upad pa je linearen z AHI (12). Povezava med OSA in astmo je preko skupnih dejavnikov tveganja (rinitis, GERB, debelost), obenem pa bolezni sami po sebi neugodno vplivata druga na drugo (13). Sočasni pojav OSA in KOPB je znan kot sindrom prekrivanja (*angl.* overlap syndrome) in je povezan s slabšo prognozo (14).

Druge zdravstvene posledice. OSA negativno vpliva na kognitivne funkcije (15), lahko znatno znižuje splošno kakovost življenja ter povečuje umrljivost (16).

DRUŽBENI IN EKONOMSKI VPLIVI

Posledice OSA presegajo zdravje posameznika in imajo pomemben vpliv na družbo.

Prometna varnost. Prekomerna dnevna zaspanost, ki je posledica OSA, predstavlja veliko tveganje v prometu. Raziskave kažejo, da imajo vozniki z OSA kar 2,4-krat višje tveganje za povzročitev prometne nesreče (17).

Delovna produktivnost. Zaspanost in kognitivne motnje vodijo v slabšo delovno uspešnost. Bolniki z OSA imajo več težav z zbranoostjo, organizacijo dela, pozornostjo in učenjem novih nalog (18). Povečano je tudi tveganje za bolniško odsotnost, nezmožnost za delo in invalidsko upokožitev (19). To predstavlja znatno breme tako za delodajalce kot za zdravstveni in socialni sistem.

Ekonomski vplivi. Stroški bolnika z OSA zajemajo diagnostiko in zdravljenje OSA, stroške obolenosti zaradi OSA, znižane delazmožnosti, stroške prometnih in delovnih nesreč in stroške, vezane na prezgodnjo smrt. Po drugi strani je že 15 let znano, da je terapija CPAP, ki je terapija izbire za OSA, stroškovno učinkovita – stroškovno učinkovita postane po 2 letih zdravljenja (≤ 10.000 £ na pridobljeni QALY), po 13 letih pa je terapija CPAP celo cenovno ugodnejša kot nezdravljenje (nižji stroški, boljši izidi) (20).

MOŽNOSTI PREPREČEVANJA IN OBVLADOVANJA

Prepoznavanje simptomov je ključen prvi korak, ki ga pogosto naredi bolnik sam, njegov partner ali osebni zdravnik. Pomembno je ozaveščanje strokovne in laične javnosti. Obravnavati je treba ključne dejavnike tveganja, predvsem obvladovanje debelosti, ki je eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za OSA. Bolezen je možno obvladovati le z ustrezno mrežo izvajalcev storitev motenj dihanja v spanju. Zagotovljeno mora biti ustrezno plačilo za izvajanje teh storitev.

POTREBA PO ORGANIZIRANEM ODZIVU

Kljub prepoznavanju OSA kot pomembnega javnozdravstvenega problema se v Sloveniji soočamo s številnimi izzivi, ki otežujejo pravočasno in kakovostno oskrbo bolnikov.

Velik razkorak med potrebami in realizacijo. Podatki kažejo na ogromno nesorazmerje med ocenjenim številom bolnikov in dejanskim številom opravljenih storitev. Ocenjujemo, da bi v Sloveniji zdravljenje potrebovalo vsaj 150.000 bolnikov, s tem bi letne potrebe po novih diagnostičnih postopkih znašale približno 15.000 diagnostičnih storitev na leto. Realizacija pa močno zaostaja, saj se letno diagnosticira in zdravi le okoli 3.000 novih bolnikov. To nesorazmerje se odraža v izjemno dolgih čakalnih dobah, ki so eden največjih problemov v sistemu. Naraščajoče število napotitev s strani osebnih zdravnikov dodatno povečuje pritisk na obstoječe kapacitete.

Mreža izvajalcev in kadrovski primanjkljaj. Čeprav se je število pulmologov s kompetencami za obravnavo motenj spanja od leta 2015 precej povečalo, to še vedno ne zadošča za pokritje vseh potreb. Iz epidemiološkega stališča je nujno razširiti mrežo zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev, ki imajo ustrezna znanja za celostno obravnavo teh bolnikov. Uvesti je treba jasne klinične poti in optimizirati delovne procese znotraj posameznih zavodov, da se skrajšajo čakalne dobe in poveča učinkovitost obravnave. Za učinkovito delovanje je potreben usklajen tim, ki vključuje zdravnike, medicinske sestre, nočne tehnike, dietetike in druge strokovnjake.

Financiranje storitev. Ustrezno vrednotenje in plačilo storitev s področja medicine spanja sta ključna za zagotavljanje trajnosti in razvoja dejavnosti. Neustrezno financiranje lahko omejuje širitev mreže, posodabljanje opreme in izobraževanje kadra, kar neposredno vpliva na dostopnost in kakovost oskrbe. Zagotoviti je treba finančni okvir, ki bo omogočal dolgoročni razvoj dejavnosti in pokrivanje realnih stroškov diagnostike, zdravljenja in spremljanja bolnikov.

Ozaveščenost in izobraževanje. Eden od temeljnih izzivov je nizka ozaveščenost o motnjah dihanja v spanju, tako v laični kot tudi v strokovni javnosti. Mnogi simptomov, kot sta smrčanje in utrujenost, ne prepoznajo kot znakov resne bolezni, zato ne poiščejo pomoči. Potrebno je aktivno ozaveščanje o posledicah nezdravljene OSA in možnostih zdravljenja. Hkrati je nujno tudi kontinuirano izobraževanje zdravstvenih delavcev.

Vloga državnih institucij. Problem motenj dihanja v spanju mora biti prepoznan kot nacionalna prioriteta. Odgovornost državnih institucij je, da ustvarijo pogoje za izvedbo zgoraj naštetih ukrepov. To vključuje pripravo nacionalne strategije za obvladovanje motenj dihanja v spanju, zagotovitev ustreznih finančnih sredstev, podporo izobraževanju in raziskavam na tem področju, sprejetje ukrepov za zmanjšanje dejavnikov tveganja v populaciji.

ZAKLJUČEK

Motnje dihanja v spanju, predvsem obstruktivna spalna apneja, predstavljajo resen in razširjen javnozdravstveni problem z daljnosežnimi posledicami za zdravje posameznika, varnost v prometu, delovno produktivnost in celoten zdravstveni sistem. Učinkovito zdravljenje, predvsem s terapijo CPAP, dokazano izboljšuje kakovost življenja, zmanjšuje tveganje za številne kronične bolezni in povečuje varnost. Kljub temu se v Sloveniji soočamo z velikimi izzivi, kot so dolge čakalne dobe, pomanjkanje kadra in neustrezno financiranje, ki ovirajo dostop do pravočasne in kakovostne oskrbe.

Za uspešno obvladovanje tega problema je nujen celosten in usklajen pristop, ki bo temeljil na preventivi, ozaveščanju, širjenju mreže usposobljenih izvajalcev ter sistemski podpori države. Samo z organiziranim odzivom bomo lahko zmanjšali breme, ki ga motnje dihanja v spanju predstavljajo za posameznika in družbo kot celoto, ter zagotovili boljšo prihodnost za tisoče bolnikov, ki se s to boleznijo soočajo vsak dan.

LITERATURA

1. Ziherl K. Motnje dihanja v spanju. In: Košnik M, Štajer D, Blinc A, Buturović – Ponikvar J, Gubenšek J, Vilfan M, et al, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo; Buča; 2018. p. 501–6.
2. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32:447–70.

3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310–8.
4. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:687–98.
5. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e56–e67.
6. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest* 2017;152:1070–86.
7. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev* 2018;42:211–9.
8. Pugliese G, Barrea L, Laudisio D, Salzano C, Aprano S, Colao A, et al. Sleep Apnea, Obesity, and Disturbed Glucose Homeostasis: Epidemiologic Evidence, Biologic Insights, and Therapeutic Strategies. *Curr Obes Rep* 2020;9:30–8.
9. Lin CH, Lurie RC, Lyons OD. Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease: A State-of-the-Art Review. *Chest* 2020;157:673–85.
10. Beaudin AE, Raneri JK, Ahmed SB, Hirsch Allen AJM, Nocon A, Gomes T, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2022;45:zsab267.
11. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, Vigil L; CPASMA Trial Group. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy* 2017;72:802–12.
12. Wang TY, Lo YL, Lin SM, Huang CD, Chung FT, Lin HC, Wang CH, Kuo HP. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV1 decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med* 2017;17:55.
13. Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, Siddiqi A, Teodorescu M. Asthma and Obstructive Sleep Apnea Overlap: What Has the Evidence Taught Us?. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1345–57.
14. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325–31.
15. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med* 2015;3:404–14.
16. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
17. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5:573–81.
18. Accattoli MP, Muzi G, dell'Omo M, Mazzoli M, Genovese V, Palumbo G, Abbritti G. Infortuni e performances sul lavoro in lavoratori affetti da sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) [Occupational accidents, work performance and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)]. *G Ital Med Lav Ergon* 2008;30:297–303.
19. Sjösten N, Kivimäki M, Oksanen T, Salo P, Saaresranta T, Virtanen M, Pentti J, Vahtera J. Obstructive sleep apnoea syndrome as a predictor of work disability. *Respir Med* 2009;103:1047–55.
20. Guest JF, Helter MT, Morga A, Stradling JR. Cost-effectiveness of using continuous positive airway pressure in the treatment of severe obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in the UK. *Thorax* 2008;63:860–5.

NAJPOGOSTEJŠE KOŽNE BOLEZNI PRI INTERNISTIČNEM BOLNIKU

MOST FREQUENT SKIN DISEASES IN INTERNAL MEDICINE PATIENTS

EVA KLARA MERZEL ŠABOVIĆ

IZVLEČEK

Raziskave opozarjajo, da so kožne bolezni pri internističnih bolnikih pogostejše, kot se običajno predvideva; do 40 odstotkov hospitaliziranih internističnih bolnikov ima vsaj eno kožno bolezen. Kožna bolezen se lahko pojavi kot manifestacija internistične bolezni ali pa kot samostojna bolezen. Kožne bolezni, ki predstavljajo manifestacijo internistične bolezni, so lahko patognomonične za določeno bolezen (kot npr. metuljasti eritem pri sistemskem eritematoznem lupusu) ali pa nespecifične (npr. srbež ob jetrni ali ledvični bolezni). Pogosto se na koži izrazijo tudi neželeni učinki zdravil, katerih hitra prepoznavna je ključna za pravočasno in ustrezno ukrepanje. Da bi olajšali sistematični pristop k obravnavi kožnih sprememb pri internističnih bolnikih, jih je smiselno razdeliti v več preglednih kategorij, in sicer na infekcijske, vnetne, žilne, tumorske in iatrogene kožne bolezni/spremembe. Kožne spremembe niso zgolj estetski problem, saj pogostokrat močno vplivajo na kakovost življenja. Prav tako pa ima lahko prepoznavna kožne bolezni pomemben vpliv na potek osnovne bolezni in nadaljnjo obravnavo.

Ključne besede: kožne spremembe, okužbe kože, vnetne kožne bolezni, tumorji kože, iatrogene kožne spremembe.

ABSTRACT

Research results indicate that skin diseases occur more frequently in internal medicine patients than is generally assumed. Up to 40% of hospitalised internal medicine patients have at least one skin disease. A skin disease can occur as a manifestation of an internal disease or as an independent disease. Skin diseases that are manifestations of internal diseases can be pathognomonic for a specific disease (e.g. malar rash in systemic lupus erythematosus) or non-specific (e.g. pruritus associated with liver or kidney disease). Adverse drug reactions often manifest on the skin and their rapid recognition is crucial for timely and appropriate treatment. To facilitate a systematic approach to the assessment of skin lesions in internal medicine patients, it is useful to categorise them into infectious, inflammatory, vascular, neoplastic and iatrogenic skin diseases/changes. Skin changes are not just an aesthetic problem, as they often have a considerable impact on quality of life. In addition, recognising a skin disease can have an important influence on the course of the underlying disease and subsequent treatment.

Keywords: skin changes, skin infections, inflammatory diseases, skin tumors, iatrogenic skin changes.

UVOD

Do 40 odstotkov hospitaliziranih internističnih bolnikov ima vsaj eno kožno bolezen (1–4). Kožne spremembe se lahko pojavijo kot manifestacija osnovne internistične bolezni ali pa kot samostojna bolezen (5,6). Kožne bolezni, ki odražajo sistemsko bolezen, so lahko patognomonične za določeno stanje, kot je npr. metuljasti eritem pri sistemskem eritematoznem lupusu, ali pa nespecifične, kot je npr. srbež ob jetrni ali ledvični bolezni (5). Poleg tega se na koži pogosto izrazijo neželeni učinki zdravil, saj je koža eden izmed najpogostejše prizadetih organov, zato je zgodnja prepoznavla ključna za pravočasno ukrepanje (7). Kožne spremembe niso zgolj estetski problem, saj lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja (5), hkrati pa njihova prepoznavla lahko usmerja obravnavo osnovne bolezni in izboljša njen potek (5, 6). Za sistematičen pristop k diagnostiki in obravnavi je smiselno kožne spremembe pri internističnih bolnikih razvrstiti v pet preglednih kategorij, ki se pri teh bolnikih tudi najpogostejše pojavljajo: na infekcijske, vnetne, žilne, tumorske in iatrogene kožne spremembe (1–3). Pravočasna postavitev diagnoze kožne bolezni lahko razkrije zgodnje znake resne sistemske bolezni ali kaže na resno neželjeno reakcijo na zdravila. V tem prispevku predstavljamo najpogostejše kožne bolezni, ki se pojavljajo pri internističnih bolnikih.

OKUŽBE KOŽE

Najpogostejše okužbe kože so bakterijske etiologije (8). Med najbolj pogostimi sta celulitis in erizipel, ki se pojavljata pogostejše pri bolnikih z limfedemom, polimorbidnih, starejših bolnikih in/ali bolnikih z okrnjenim imunskim sistemom. Erizipel večinoma povzroča *S. pyogenes* (beta hemolitični), celulitis pa *S. aureus*. Prav tako se razlikujeta tudi v ravni prizadetosti, in sicer erizipel prizadene zgornji del dermisa, celulitis pa spodnji del dermisa in podkožje. Iz tega izvirata tudi klinični sliki, na katerih je pri eriziplu eritem dobro omejen, videz »plamenov«, pri celulitisu pa je eritem slabo omejen. Na ti dve diagnozi je treba pomisliti, če se klinična slika vnetja uda (najpogostejše goleni) z rdečino, vročino, bolečino in oteklinjo razvije enostransko, prav tako pa so večinoma prisotni tudi povišani vnetni kazalci. Načeloma se kaže tudi s sistemskimi znaki, kot so vročina, mrzlica ali slabo počutje, pri starejših pa so ti znaki manj izraziti. Oba zdravimo sistemsko z antibiotikom (9).

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom in starejših pogosto vidimo tudi zagon pasavca, ki ga povzroča reaktivacija latentnega virusa varicella zoster, ki po preboleli primarni okužbi (norice) ostane v latentni obliki v senzoričnih ganglijih (10). Ob zmanjšani celično posredovani imunosti pride do njegove ponovne aktivacije, kar se klinično kaže z nastankom bolečega, enostranskega, na dermatom(e) omejenega eritematoznega izpuščaja z mehurčki. Pri starejših in imunsko oslabljenih bolnikih je potek pogosto težji, z izrazitejšo bolečino, večjim tveganjem za sekundarne bakterijske okužbe in razvoj zapletov, kot so postherpetična nevralgija, diseminirana okužba ali prizadetost notranjih organov. V hujših primerih lahko pride tudi do prizadetosti očesa (herpes zoster ophthalmicus), kar predstavlja nujno stanje zaradi tveganja trajne okvare vida. Zdravljenje pasavca temelji na sistemskem protivirusnem zdravljenju (aciklovir, valaciklovir ali famciklovir), ki ga je treba začeti čim prej, idealno v 72 urah od pojava prvih kožnih lezij, saj s tem zmanjšamo resnost izpuščaja, trajanje bolezni in tveganja za zaplete. Sočasno je pomembna tudi ustrezna analgezija, saj je bolečina pogosto zelo intenzivna in vpliva na kakovost bolnikovega življenja; včasih so potrebni močni analgetiki, gabapentinoidi ali triciklični antidepresivi. Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom se pogostejše odločimo za intravensko zdravljenje in

skrbno spremljanje zaradi večje nevarnosti diseminacije. Poleg zdravljenja ima pomembno vlogo tudi preventiva – cepljenje proti herpesu zosterju, ki je posebej priporočljivo pri starejših in bolnikih z večjim tveganjem za reaktivacijo, saj dokazano zmanjšuje pojavnost in težo bolezni ter tveganje za postherpetično nevralgijo (10).

Pri prekomerno prehranjenih bolnikih, pa tudi bolnikih s sladkorno boleznijo, dolgotrajno anti-biotično ali imunosupresivno terapijo pogosto vidimo tudi glivične okužbe, predvsem kandido. Običajno se kaže z rdečino v področju pregibov, kjer je koža vlažna in topla (pod dojkami, ingvinalno). Prizadeta področja zdravimo lokalno z lokalnimi antimikotiki (predvsem z azolnimi antimikotiki – npr. klotrimazolom), v hujših primerih pa je možno tudi sistemsko zdravljenje. V primeru pojava eritematoznih plakov, ki so robno luščeči, pa je treba pomisliti tudi na glivično okužbo z dermatofiti (t. i. tinee). V tem primeru je smiselno najprej opraviti mikološki pregled skarifikata, s čimer prisotnost glive potrdimo, nato pa glede na obsežnost predpišemo antimikotično zdravljenje (predvsem s terbinafinom). Glivična okužba stopal in nohtov nog lahko predstavlja tudi vstopno mesto za razvoj celulitisa oz. erizipla (11).

Vedno kadar je prisoten srbež, posebno če je ta izrazitejši ponoči, je treba pomisliti na infestacijo z garjami (*Sarcoptes scabiei*). Predilekcijska mesta za garje so medprstni prostori, flektorna stran zapestij, aksilarno, ingvinalno ali perimaleolarno področje. Diagnozo postavimo s prizadetostjo tipičnih mest s pojavom drobnih papul v parih (začetek in konec rovečka), kot tudi dermoskopsko (vidni rovečki) in končno s pregledom skarifikata kože. Zdravljenje je lokalno s permetrinom, pri čemer je treba pri odraslih namazati vsak delček kože od vratu navzdol. Alternativno prihaja v poštev tudi zdravljenje z redčenim žveplom (za odrasle bolnike večinoma 20-odstotno žveplo v mazilni podlagi) (12). Poseben problem predstavljajo t. i. krustozne garje (nedavni primer izbruha v eni izmed slovenskih splošnih bolnišnic), ki so izjemno nalezljive, pojavijo pa se pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, starejših in nevroloških bolnikih. V tem primeru je nujno potrebna izolacija bolnika, poleg lokalnega zdravljenja s keratolitikom in permetrinom pa tudi sistemsko zdravljenje (13).

VNETNE KOŽNE BOLEZNI

Najpogostejši vnetni kožni bolezni, ki jih vidimo pri internističnih bolnikih, sta ekcematoidni dermatitis in luskavica (1,14,15). Ekcematoidni dermatitis je vnetna kožna bolezen, za katero so značilni srbeči, rdeči in luščeči plaki, pogosto z razpokami in razpraskaninami. Pojavlja se predvsem pri starejših zaradi suhe kože (asteatotični dermatitis), pri bolnikih z atopijsko anamnezo ali kot posledica sistemskih bolezni (npr. ledvična ali jetrna insuficienca, sladkorna bolezen). Pomembno diferencialno diagnozo pri ekcemu predstavlja kožni limfom, posebno če so kožne spremembe prisotne na soncu skritih področjih (npr. zadnjica, zgornji del stegen). Luskavica se prav tako kaže z rdečimi in luščečimi plaki, ki pa se pojavljajo na značilnih mestih – v lasišču (najpogostejše ob robu lasišča), na ekstenzornem delu komolcev in kolen, lahko tudi lumbosakralno ali drugje. Diagnozo pri obeh postavimo predvsem na podlagi anamneze in klinične slike, pogosto nam je v pomoč tudi dermoskopija. Zdravljenje pri obeh poteka predvsem lokalno (lokalni kortikosteroidi, lahko tudi fototerapija), glede na obsežnost sprememb in vpliva na kakovost življenja pa prihaja v poštev tudi sistemsko zdravljenje (metotreksat ali biološka zdravila) (16).

Izjemno pogosto bolniki navajajo srbež, ki je po vplivu na kakovost življenja primerljiv z bolečino. Kot že opisano, so vzrok srbeža lahko garje in jih je zato treba vedno izključiti, obstajajo pa tudi drugi vzroki, kot so nekatere kožne bolezni (najpogostejše atopijski dermatitis in

T-celični kožni limfom, sledijo tudi luskavica, lichen planus, druge vrste ekcema), kakor tudi nekatere sistemske bolezni (predvsem bolezni jeter in ledvic, pa tudi ščitnice, sladkorna bolezen, policitemija vera) in celo zdravila (opioidi, zaviralci ACE, antimalariki). Pri starejših je vzrok srbeža pogosto tudi izrazito suha koža, predvsem na golenih, ki kaže videz »rečne struge«. Obravnava srbeža je usmerjena predvsem v prepoznavo in odpravo vzroka zanj, ob tem pa izvajamo tudi simptomatsko zdravljenje z negovalnimi pripravki in uporabo mil sindet. Če je srbež izrazito moteč, v poštev prihajajo tudi določena sistemska zdravila, kot so antihistaminiki, antagonisti μ -opioidnih receptorjev (npr. naltrekson) in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (17).

ŽILNE SPREMEMBE

Pri bolnikih s kroničnim venskim popuščanjem pogosto vidimo hipostatski dermatitis, lahko pa tudi venski ulkus. V primerjavi z arterijskim ulkusom, ki se pojavlja na distalnih delih in je večinoma okrogel, globok, z nekrotičnim dnom, se venski ulkus večinoma pojavi nad medialnim gležnjem, je nepravilne oblike, plitev in krit s fibrinom (18). Ključno za celjenje venskega ulkusa je dosledno izvajanje kompresijske terapije, bodisi s povoji (tudi v primeru prisotnega ulkusa) bodisi z uporabo medicinskih kompresijskih nogavic. Sodobne obloge imajo vlogo predvsem pri vzdrževanju vlažnega okolja in zaščiti rane, zato predstavljajo zgolj podporo pri procesu celjenja, same po sebi pa ne omogočijo zacelitve ulkusa. Poleg tega je bistvena tudi ultrazvočna diagnostika, s katero opredelimo prisotnost in obseg venske insuficience ter določimo, ali je bolnik primeren kandidat za endovensko ali kirurško zdravljenje. S temi posegi lahko izključimo patološki refluks, kar pomembno prispeva k dolgoročni uspešnosti zdravljenja in preprečevanju ponovitve ulkusa (19).

Velikokrat bolniki razvijejo tudi purpuro. Ta je lahko netipna (v nivoju kože) ali pa tipna (nad nivojem kože) (20). V primeru, da je ta tipna, je treba izključiti vaskulitis, ki je lahko idiospatični (v 50 %) ali pa povzročen z okužbo (stafilokoki, streptokoki, hepatitis B, C ali HIV), avtoimuno boleznijo (revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus), zdravili (antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki, antihipertenzivi) ali hematološko boleznijo (predvsem levkemije in limfomi). V primeru vaskulitisa (tipne purpore) je nujno treba opraviti biopsijo kože za histopatološko in neposredno imunofluorescenčno preiskavo, idealno znotraj 24 ur od začetka težav, da opredelimo velikost prizadetih žil (male, srednje, velike). To namreč usmerja nadaljnjo obravnavo tako v smislu prepoznave prizadetih tarčnih organov, kot tudi samega zdravljenja. Če je vaskulitis omejen le na kožo, zdravimo lokalno s kortikosteroidnimi pripravki, ob tem pa je vseeno smiselno sledenje za pojav prizadetosti ledvic (21). Ta se namreč lahko razvije tudi s šestmesečnim zamikom.

KOŽNI TUMORJI

Bolniki z oslabljenim imunskim sistemom, posebno na dolgotrajnem imunosupresivnem zdravljenju (npr. bolniki po transplantacijah), so ogroženi predvsem za pojav ploščatoceličnega karcinoma kože (*angl.* squamous cell carcinoma, SCC) (22). Ta je v teh primerih pogostejše slabše diferenciran in s tem bolj agresiven. Zato je treba takega bolnika v primeru novonastale kožne spremembe obvezno napotiti na dermatološki pregled. Prav tako je takemu bolniku, ki je že imel kožnega raka, če je le mogoče, smiselno zamenjati imunosupresivno zdravljenje; zaviralci mTOR (sirolimus, everolimus) imajo bistveno nižje tveganje za pojav SCC kot zaviralci kalcinevrina (ciklosporin, takrolimus) (23). Prav tako je pri teh bolnikih dosledna zaščita pred soncem izrazitega pomena (22).

Kot že omenjeno, je treba pri bolnikih, pri katerih so pojavijo rdeči, dobro omejeni plaki na soncu skritih mestih (zadnjica, zgornji del stegen), pomisliti tudi na kožni limfom. Kožni limfom se lahko kaže s sistemskimi znaki, za postavitve diagnoze pa je večinoma večkrat treba ponoviti kožno biopsijo, saj je ta v začetku bolezni pogostokrat negativna. Zdravljenje je v začetnih fazah najprej lokalno (lokalni kortikosteroidi in fototerapija), nato pa v pošteveh pridejo še druge sistemske terapije (24).

Obstajajo pa tudi nekatere paraneoplastične dermatoze, ki so sicer redke. Tako je nenaden pojav zelo številnih seboroičnih keratoz (t. i. Leser-Trélatov znak) lahko povezan predvsem z adenokarcinomom gastrointestinalnega trakta. Pri limfoproliferativnih neoplazmah lahko pride do paraneoplastičnega pemfigusa, pri katerem je klinična slika izrazito polimorfna – s čvrstimi mehurji, erozijami in hudo prizadetostjo ustne sluznice. Acanthosis nigricans maligna označuje nastanek hiperpigmentiranih, »žametnih« plakov predvsem v kožnih gubah in je povezana predvsem z gastrointestinalnimi raki. Pojav psoriaziformnih (luskavici podobnih) sprememb akralno – predvsem na ušesih, lahko pa tudi na nosu, licih in na dlaneh – vidimo pri Bazexovem sindromu (acrokeratosis paraneoplastica), ki je povezan s ploščato-celičnim karcinomom zgornjega dihalnega trakta. Pri erythema gyratum repens pride do nastanka koncentričnih eritematoznih lis, ki spominjajo na letnice drevesnega debla in se pojavijo ob pljučnem raku ali raku dojke.

Med paraneoplastične dermatoze prištevamo tudi pridobljeno ihtiozo, ki se kaže s suho, luščečo kožo, podobno prirojeni ihtiozi, najpogosteje pa je povezana z limfomom Hodgkinovega tipa. Paraneoplastični dermatomiozitis pa se kaže s tipičnimi kožnimi spremembami (heliotropni eritem, Gottronove papule) in mišično prizadetostjo ter je lahko povezan z različnimi solidnimi tumorji, zlasti ovarijskim, pljučnim in gastrointestinalnimi raki. Obstajajo še druge paraneoplastične dermatoze, ki so nespecifične, npr. Sweetov sindrom, ki se lahko pojavi ob hematoloških rakih, kot je akutna mielogena levkemija, ali pioderma gangrenosum, ki je prav tako lahko povezana s hematološkim rakom (25).

IATROGENE KOŽNE SPREMEMBE

Koža je najpogosteje prizadeti organ zaradi neželenih učinkov zdravil. Ti so lahko blagi, kot npr. fotosenzitivnost, fiksni izpuščaj po zdravlilu (*angl.* fixed drug eruption) ali urtikarija, lahko pa so tudi hude, kot so npr. spekter Stevens-Johnsonov sindrom – toksična epidermalna nekroliza (SJS-TEN), akutna generalizirana eksantematska pustuloza (*angl.* acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) ali reakcija na zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (*angl.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). Pri blagih kožnih reakcijah na zdravila večinoma zadoščata ukinitve zdravila in lokalno zdravljenje, medtem ko je pri hudih kožnih reakcijah na zdravila pogostokrat poleg ukinitve zdravila in lokalnega zdravljenja potrebno tudi sistemsko zdravljenje, pri SJS-TEN pa tudi zdravljenje v enoti intenzivne nege z oskrbo obsežnih erozij. Vzročna zdravila so pri fotosenzitivnosti predvsem hidroklorotiazid, furosemid, doksiciklin, ciprofloksacin, nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in retinoidi, pri fiksni izpuščaju po zdravlilu predvsem trimetoprim-sulfametoksazol, tetraciklini, NSAR, paracetamol in hidroksiklorokin, pri urtikariji, pri kateri so zdravila vzrok le v 10 odstotkih primerov, pa penicilin, NSAR, opiodi, rentgenska kontrastna sredstva in opiodi. SJS-TEN večinoma povzročajo antiepileptiki, alopurinol, trimetoprim-sulfametoksazol, piroksikam in zdravilo proti HIV (nevirapin). Najpogostejši vzrok AGEP so betalaktamski antibiotiki, možen vzrok pa so tudi makrolidi, diltiazem in antimalariki. DRESS najpogosteje opazimo po antiepileptikih, alopurinolu, sulfonamidih, minociklinu in vankomicinu (7,26).

Prav tako med iatrogene kožne spremembe sodijo tudi hiperpigmentacije ali hipopigmentacije (npr. po amiodaronu, antimalarikih ali citostatikih), akneiformni izbruh po kortikosteroidih ali bioloških zdravilih, hematoma(i) po uporabi antikoagulantnih zdravil in alopecija kot stranski učinek kemoterapije. Čeprav so za bolnika lahko estetsko moteče in imajo lahko pomemben vpliv na kakovost življenja, praviloma niso življenje ogrožajoče in ob ukinitvi vzročnega zdravila praviloma izzvenijo spontano (27).

Opozorilni znaki hudih kožnih neželenih reakcij

Opozorilni znaki, ki kažejo na začetek razvoja hude kožne neželene reakcije na zdravila, vključujejo:

- prodromalne simptome, kot so povišana telesna temperatura, slabo počutje, bolečine v mišicah in vneto žrelo, ki se pogosto pojavijo še pred kožnimi spremembami;
- pojav hitro napredujočega, obsežnega in pogosto simetričnega izpuščaja, lahko s pojavom mehurjev ali erozijami;
- pri SJS-TEN bolniki pogosto tožijo o bolečini kože;
- pojav bolečih erozij na sluznicah ust, oči ali genitalij;
- v primeru AGEF pride do nastanka številnih majhnih nefolikularnih pustul na eritematozni podlagi;
- v primeru DRESS pa pride do nastanka edema obraza in limfadenopatije; v krvni sliki lahko vidimo eozinofilijo, hepatopatijo in/ali atipične limfocite;
- posebej alarmantni so znaki prizadetosti notranjih organov, kot so hepatitis, nefritis, pljučna infiltracija in hematološke spremembe z eozinofilijo ali levkocitozo (28).

ZAKLJUČEK

Kožne spremembe pri internističnih bolnikih so pogoste in raznolike, saj se lahko kažejo kot manifestacija sistemske bolezni, kot samostojna dermatološka entiteta ali kot posledica zdravljenja z zdravili. Njihova pravočasna prepoznava je ključnega pomena, saj lahko v določenih primerih kožne spremembe predstavljajo prvi znak resne sistemske bolezni ali opozarjajo na začetek hude neželene reakcije na zdravila, ki ogroža življenje. Poleg diagnostičnega pomena imajo kožne bolezni tudi pomemben vpliv na kakovost življenja bolnikov, zato morajo internisti poleg obravnave osnovne bolezni nameniti pozornost tudi kožnim spremembam. Sodelovanje med internisti in dermatologi tako omogoča celostno obravnavo bolnika, prispeva k hitrejši diagnozi in ustreznemu zdravljenju ter izboljšuje tako izid bolezni kot tudi bolnikovo splošno dobrobit.

LITERATURA

1. Storan ER, McEvoy MT, Wetter DA, el-Azhary RA, Camilleri MJ, Bridges AG, et al. Experience of a year of adult hospital dermatology consultations. *Int J Dermatol* 2015;54:1150–6.
2. Connolly DM, Silverstein DI. Dermatology consultations in a tertiary care hospital: A retrospective study of 243 cases. *Dermatol Online J* 2015 Aug 15;21:13030/qt47m711t2.
3. Galimberti F, Guren L, Fernandez AP, Sood A. Dermatology consultations significantly contribute quality to care of hospitalized patients: a prospective study of dermatology inpatient consults at a tertiary care center. *Int J Dermatol* 2016;55:e547–51.
4. Ozkok Akbulut T, Suslu H, Turker F, Atici T. Evaluation of Dermatology Consultations in Internal Medicine

- Wards: An Analysis of 510 Cases from A Tertiary Center. *Med Bull Haseki* 2021;59:249–54.
5. Sernicola A, Alaibac M. Editorial: Cutaneous manifestations of systemic disease. *Front Med (Lausanne)* 2023 Jun 20;10.
6. Leal JM, de Souza GH, Marsillac PF de, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases – Part II. *An Bras Dermatol* 2021;96:672–87.
7. Del Pozzo-Magaña BR, Liy-Wong C. Drugs and the skin: A concise review of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2024;90:1838–55.
8. Falcone M, Concia E, Giusti M, Mazzone A, Santini C, Stefani S, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections in internal medicine wards: old and new drugs. *Intern Emerg Med* 2016;11:637–48.
9. Lazzarini L, Conti E, Tositti G, Lalla F de. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. *J Infect* 2005;51:383–9.
10. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses* 2022;14:192.
11. Shaikh S, Nellore A. Cutaneous Fungal Infections in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2024;40:131–46.
12. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118:695–704.
13. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1248–53.
14. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Öztaş P, Hayran M, Allı N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol* 2006;45:672–6.
15. Fernandes IC, Velho G, Selores M. Dermatology inpatient consultation in a Portuguese university hospital. *Dermatol Online J* 2012;18:16.
16. Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger BH. Association of Dermatology Consultations With Patient Care Outcomes in Hospitalized Patients With Inflammatory Skin Diseases. *JAMA Dermatol* 2017;153:523.
17. Butler DC, Berger T, Elmariah S, Kim B, Chisolm S, Kwatra SG, et al. Chronic Pruritus. *JAMA* 2024;331:2114.
18. Dissemond J, Placke JM, Moelleken M, Kröger K. The differential diagnosis of leg ulcers. *Dtsch Arztebl Int* 2024;121:733–9.
19. Probst S, Saini C, Gschwind G, Stefanelli A, Bobbink P, Pugliese M, et al. Prevalence and incidence of venous leg ulcers—A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2023;20:3906–21.
20. Charrot S, Sellar R, Manson J. Purpura. *Br J Hosp Med* 2017;78:C147–51.
21. Chen KR, Carlson JA. Clinical Approach to Cutaneous Vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:71–92.
22. Plasmeijer EI, Sachse MM, Gebhardt C, Geusau A, Bouwes Bavinck JN. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) and immunosurveillance – the impact of immunosuppression on frequency of cSCC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(S8):33–7.
23. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2017;17:2509–30.
24. Kempf W, Zimmermann A, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas—An update 2019. *Hematol Oncol* 2019;37(S1):43–7.
25. Didona D, Rallo A, Carugno A, Paolino G. Paraneoplastic Dermatoses: A Clue for Underlying Malignancies. *J Clin Med* 2025;14:1014.
26. Madeira S, Melo M, Porto J, Monteiro S, Pereira de Moura JM, Alexandrino MB, et al. The diseases we cause: iatrogenic illness in a department of internal medicine. *Eur J Intern Med* 2007;18:391–9.
27. Tejeda CI, Gallitano S. Iatrogenic Dermatoses in Hospitalized Patients. *Curr Dermatol Rep* 2018;7:169–79.
28. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017;390:1996–2011.

CILJANO RADIONUKLIDNO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE – KLINIČNA POT

TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY FOR PROSTATE CANCER –
CLINICAL PATHWAY

DAŠA ŠFILIGOJ PLANJŠEK, KATRA ŠENICA

IZVLEČEK

Ciljano radionuklidno zdravljenje raka prostate je napreden pristop v nuklearni medicini, ki temelji na načelu teranostike – uporabi iste molekule za diagnostiko in terapijo. Glavna tarča je prostatično specifični membranski antigen, izrazito prisoten na celicah raka prostate. Zdravljenje je paliativno in namenjeno bolnikom z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki je napredoval po hormonski terapiji in kemoterapiji. Izbira bolnikov za zdravljenje poteka na multidisciplinarnem konziliju na podlagi slikovnih in kliničnih kriterijev. Terapija vključuje šest ciklov intravenske aplikacije radioterapevtika na vsakih šest tednov. Najpogostejši stranski učinki so utrujenost, hematološka in ledvična toksičnost ter suha usta, sicer pa bolniki terapijo v glavnem dobro prenašajo.

Ključne besede: rak prostate, prostatično specifični membranski antigen, teranostika, ciljano radionuklidno zdravljenje, radioterapevtik.

ABSTRACT

Targeted radionuclide therapy for prostate cancer is an advanced approach in nuclear medicine based on theranostics—the use of the same molecule for both diagnosis and treatment. The primary target is the prostate-specific membrane antigen, which is highly expressed on prostate cancer cells. The treatment is palliative and intended for patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who have progressed after hormonal therapy and chemotherapy. Patient selection for therapy is conducted through a multidisciplinary tumor board based on imaging and clinical criteria. The therapy consists of six cycles of intravenous radiotherapeutic administration every six weeks. The most common side effects are fatigue, hematologic and renal toxicity, and dry mouth, but overall, patients generally tolerate the treatment well.

Keywords: prostate cancer, prostate specific membrane antigen, theranostics, targeted radionuclide therapy, radiotherapeutic.

UVOD

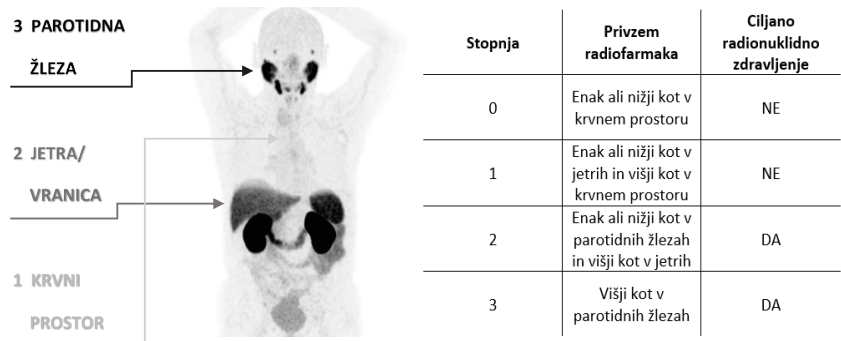
Ciljano radionuklidno zdravljenje je uveljavljen pristop v nuklearni medicini. Temelji na konceptu teranostike, ki pomeni uporabo iste ali zelo podobne vektorske molekule tako za diagnostiko kot tudi za terapijo (teranostični par). Pred zdravljenjem lahko natančno določimo mesto delovanja terapevtskega radionuklida ter ocenimo odmerek sevanja, ki ga prejme tumorsko tkivo, hkrati pa tudi netarčna tkiva in vitalni organi. Radioaktivni izotopi, ki se uporabljajo pri ciljanem zdravljenju, oddajajo ionizirajoče sevanje, ki poškoduje deoksiribonukleinsko kislino rakavih celic in prepreči njihovo nadaljnjo delitev. Ker je sevanje usmerjeno predvsem v tumor, je manj škodljivo za zdrave celice v telesu, kar zmanjšuje neželene učinke zdravljenja. Ciljano radionuklidno zdravljenje se uspešno uporablja pri zdravljenju različnih vrst raka, v zadnjih letih tudi pri raku prostate. Osrednja tarča pri raku prostate je prosta-tično specifični membranski antigen (PSMA), ki je zaradi izrazite prekomerne prisotnosti na površini celic raka prostate in sorazmerno nizke izraženosti v zdravih tkivih dobra tarča. Teranostični par predstavlja [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 kot radiodiagnostično sredstvo, s katerim določimo izraženost tarče in ocenimo primernost za zdravljenje, ter [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T in [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 kot radioterapevtika, namenjena ciljanemu obsevanju tumorskih celic. Študije kažejo, da sta farmakokinetika in dozimetrija za oba radioterapevtika primerljivi (1). V Sloveniji [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T pripravljamo kot magistralno zdravilo v Radiofarmacevtski lekarni (Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana), medtem ko je [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 registrirano zdravilo z dovoljenjem za promet in je dostopno na trgu (2).

Ciljano radionuklidno zdravljenje predstavlja eno od možnosti paliativne sistemske terapije pri metastatskem, na kastracijo odpornem raku prostate (mKORP). Posodobljene smernice Evropskega združenja za internistično onkologijo (European Society for Medical Oncology, ESMO) ter priporočila Evropske urološke zveze (European Association of Urology, EAU) umeščajto obliko zdravljenja v terapevtsko zaporedje po uporabi novejših hormonskih zdravil in docetaksela, pri čemer kot ključni predpogoj izpostavljajo skrbno izbiro bolnikov glede na izraženost PSMA (3,4).

Ciljano radionuklidno zdravljenje tako predstavlja pomemben napredek v sodobni onkologiji, saj omogoča ciljano in personalizirano zdravljenje, ki bolnikom z napredovalim rakom prostate prinaša nove možnosti z dokazanimi kliničnimi učinki ter izboljšanimi izidi zdravljenja (5,6).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI, INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE ZA CILJANO RADIONUKLIDNO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

Bolniki so na zdravljenje napoteni izključno preko multidisciplinarnega konzilija za raka prostate. Pri ciljanem radionuklidnem zdravljenju je ključnega pomena izbor ustreznih bolnikov. Najpomembnejša je ocena izraženosti PSMA, kar opravimo s pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (PET/CT) z [^{68}Ga]Ga-PSMA. Pogoj za zdravljenje je prisotnost vsaj ene PSMA-pozitivne lezije, ob tem bolnik ne sme imeti PSMA-negativnih zasevkov. S PET/CT z [^{68}Ga]Ga-PSMA opredelimo stopnjo izraženosti PSMA glede na kriterije PROMISE V2 (slika 1), izraženost mora presegati fiziološki privzem v jetrih, idealno pa tudi fiziološki privzem v parotidnih žlezah (7).



Slika 1. Stopnje izraženosti PSMA, povzete po kriterijih PROMISE V2 (7).

Za izključitev morebitnih PSMA-negativnih zasevkov je poleg diagnostičnega CT s kontrastom najbolj primerna preiskava PET/CT z ^{18}F označeno fluorodeoksiglukozo (^{18}F FDG). Lezije, ki so pozitivne na PET/CT z ^{18}F FDG (tj. metabolno aktivne), vendar nimajo izražene PSMA, niso tarča ciljanega radionuklidnega zdravljenja. Raziskave so pokazale, da so to običajno biološko bolj agresivne lezije, povezane s slabšo prognozo (7). Poleg prepoznavne PSMA-negativnih zasevkov ima PET/CT z ^{18}F FDG tudi prognostično vrednost; glede na raziskave je večji metabolni volumen bolezni povezan s slabšim odgovorom na zdravljenje in krajšim celokupnim preživetjem (9).

Če je bolnik slikovno in klinično primeren kandidat (tabela 1), ga multidisciplinarni konzilij napoti v ambulantno za ciljano radionuklidno zdravljenje, kjer specialist nuklearne medicine dokončno oceni primernost bolnika za zdravljenje (slika 2) ter ga seznani s potekom zdravljenja in možnimi stranskimi učinki. Bolnik se seznani tudi z navodili o varstvu pred sevanjem.

Tabela 1. Klinične indikacije za ciljano radionuklidno zdravljenje raka prostate (povzete po smernicah Evropskega združenja za nuklearno medicino) (10).

	Indikacije	Radioterapevtik	Povzetek dokazov in priporočilo
Bolniki s PSMA-pozitivnim mKOR	1. Po progresu ob vsaj enem novjšem hormonskem zdravlilu in vsaj enem režimu taksana (in zavračajo ali so nesposobni za ponovni režim zdravljenja s taksani)	[177Lu]Lu-PSMA-617 ali [177Lu]Lu-PSMA-I&T	Močno priporočilo, podprto z fazo III študije VISION, ki je pokazala boljšo varnost, učinkovitost in kakovost življenja v primerjavi z najboljšim standardnim zdravljenjem
	2. Po progresu ob vsaj enem novjšem hormonskem zdravlilu (npr. enzalutamid ali abirateron acetat) in docetakselu, so pa še vedno možni kandidati za kabazitaksel	[177Lu]Lu-PSMA-617 ali [177Lu]Lu-PSMA-I&T	Močno priporočilo, faza IIb študije TheraP je pokazala višjo stopnjo odziva, daljši čas do napredovanja bolezni, izboljšano kakovost življenja in manj resnih stranskih učinkov v primerjavi s kabazitakselom
	3. Po progresu ob vsaj enem novjšem hormonskem zdravlilu in niso prejeli taksanov (kontraindikacije za docetaksel)	[177Lu]Lu-PSMA-I&T	Trenutno raziskovalna skupina, odločitev za zdravljenje temelji na individualni presoji in v okviru študij

Legenda: PSMA – prostatično specifičen membranski antigen; mKORP – metastatski, na kastracijo odporen rak prostate.

Kontraindikacije za ciljano radionuklidno zdravljenje raka prostate (povzete po smernicah Evropskega združenja za nuklearno medicino) (10)

Glede na to, da gre za zdravljenje življenje ogrožajoče maligne bolezni, absolutne kontraindikacije ni, prevladovalo naj bi načelo, da možnosti izboljšanja bolnikovega stanja pretehtajo škodo, ki jo zdravljenje lahko povzroči. Relativne kontraindikacije so našteje v tabeli 2.

Tabela 2. Relativne kontraindikacije za ciljano radionuklidno zdravljenje metastatskega, na kastracijo odpornega raka prostate

Relativna kontraindikacija	Opomba/komentar
Pričakovana življenjska doba < 3 mesece	Razen če je glavni cilj paliativno obvladovanje simptomov
ECOG stanje telesne zmogljivosti ≥ 3	
Neobvladljiva urinska inkontinenca	Sam urinski kateter ni kontraindikacija; lahko celo pripomore k boljši zaščiti pred sevanjem
Akutna obstrukcija sečil ali hidronefroza	Ob tveganju za zastajanje seča je priporočljiva izhodiščna scintigrafija ([^{99m}Tc]Tc-MAG3 in razrešitev obstrukcije pred zdravljenjem
Neobvladljiva psihiatrična bolezen	Nezmožnost upoštevanja navodil o varstvu pred sevanjem
Druge hude spremljajoče bolezni (npr. kardiovaskularne)	Bolnik mora npr. tolerirati povečano hidracijo
Napredujoče okvare organov / tveganje za multiorgansko odpoved	Npr. oGF < 30 ml/min, kreatinin > 2-x ULN, jetrni encimi > 5-x ULN
Mielosupresija	Levkociti < $2,5 \times 10^9/\text{l}$, nevtrofilci < $1,5 \times 10^9/\text{l}$, trombociti < $75 \times 10^9/\text{l}$
Akutna okužba	

Legenda: ECOG – angl. Eastern Cooperative Oncology Group; MAG3 – merkaptacetiltriglicin; oGF – ocena glomerulne filtracije; ULN – zgornja normalna vrednost.

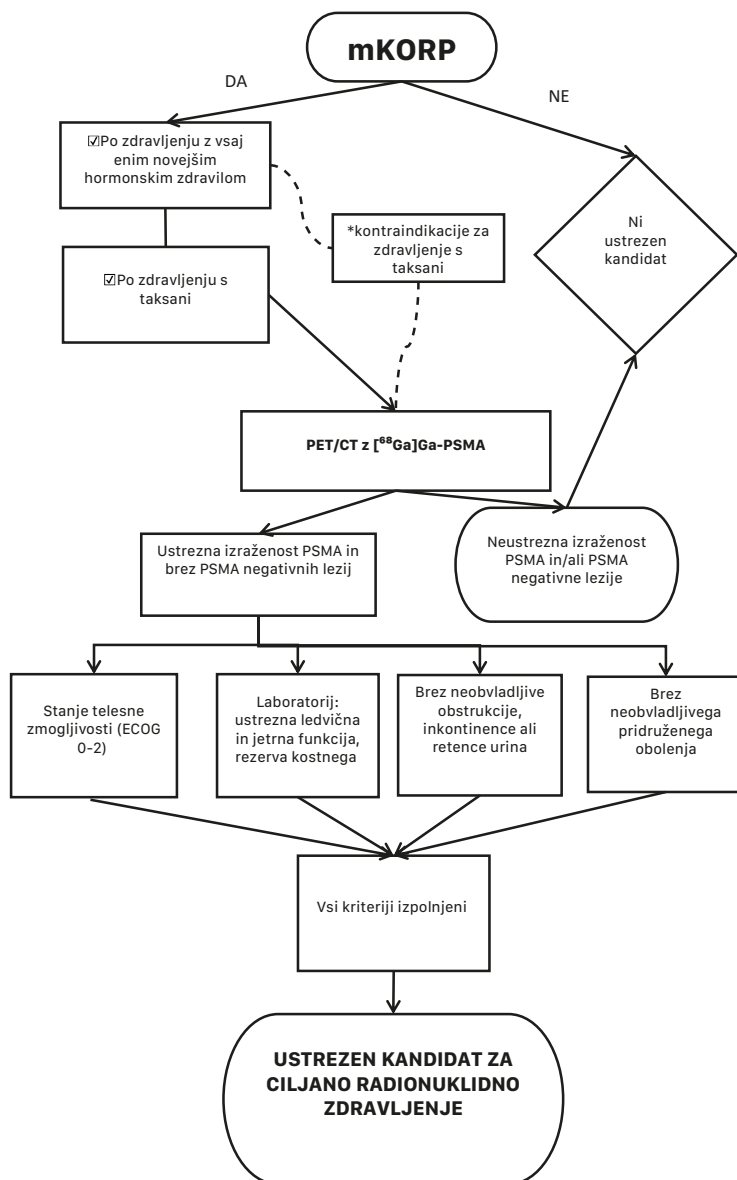
ZDRAVLJENJE, SLEDENJE MED ZDRAVLJENJEM IN OCENA ZDRAVLJENJA

Zdravljenje zajema intravensko aplikacijo 7400 MBq [^{177}Lu]Lu-PSMA vsakih 6 tednov (± 1 teden). Predvidenih je 6 ciklov zdravljenja. Pred prvim ciklom zdravljenja pridobimo bolnikovo pisno informirano soglasje. V okviru prvega pregleda v ambulantni za ciljano radionuklidno zdravljenje pridobimo podatke o predhodnem zdravljenju, nedavnih preiskavah za oceno razširjenosti bolezni ter podatke o trenutnem splošnem kliničnem stanju bolnika. Pridobimo tudi ustrezne laboratorijske izvide: hemogram, kreatinin, ocena glomerulne filtracije (oGF), aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, bilirubin celokupni, albumin, alkalna fosfataza, laktat dehidrogenaza, prostatični specifični antigen (PSA) in C – reaktivni protein.

Med ciljanim radionuklidnim zdravljenjem raka prostate bolnik nadaljuje zdravljenje z deprivacijo androgenov, bisfosfonati ali denosumab so dovoljeni. Bolniki, ki so predhodno prejeli taksan, so lahko vzporedno standardno zdravljeni z novejšimi hormonskimi zdravili. Obvezne premedikacije ob zdravljenju ni. Dovoljena je profilaktična antiemetična terapija (npr. ondansetron). Pred ciljanim radionuklidnim zdravljenjem in nekaj dni po njem so dovoljeni kortikosteroidi (obvezni pri možganskih in spinalnih zasevkih ter pri zasevkih, pri katerih se pričakuje pojav bolečega ali obstruktivnega otekanja), običajno gre za odmerek 4 mg deksametazona 5 dni zapored (10). Za povečanje ledvičnega očistka se bolnika spodbuja k povečanemu uživanju tekočin prve 3–4 dni po zdravljenju. Za zmanjšanje doze sevanja na mehur se v prvih 6–10 urah svetuje redno praznjenje mehurja.

Spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja temelji na kombinaciji slikovnih in klinično-laboratorijskih metod. Po vsakem ciklu se opravi postterapevtsko enofotonsko izsevo

tomografijo s CT (SPECT/CT), ki omogoča oceno distribucije radioterapevtika in učinka zdravljenja (11). Dodatno sta načrtovana [^{68}Ga]Ga-PSMA PET/CT preiskava in diagnostični CT 3–4 tedne po 4. ciklu, s katerim ocenimo učinkovitost zdravljenja (12, 13). Bolniki približno štiri tedne po vsaki aplikaciji opravijo kontrolni pregled pri lečečem onkologu ali laboratorijski odvzem krvi pri izbranem zdravniku. Približno 5 dni pred naslednjim ciklom ima bolnik ambulantni pregled v ambulantni za ciljano radionuklidno zdravljenje, kjer s klinično oceno in pregledom laboratorijskih vrednosti preverimo, da je nadaljevanje zdravljenja varno.



Slika 2. Algoritem odločanja o primernosti bolnika za ciljano radionuklidno zdravljenje metastatskega, na kastracijo odpornega raka prostate (mKORP).

Legenda: PSMA – prostatični specifični membranski antigen; ECOG – angl. Eastern Cooperative Oncology Group.

Ocena zdravljenja

1. Ocena s slikovnimi preiskavami (tabela 3).
2. Dinamika vrednosti PSA; zaradi možnega učinka »flare-up« ali zakasnenega odgovora postane PSA zanesljiv marker 2–3 tedne po drugem ciklu. Kasneje vsak porast PSA > 25 % lahko pomeni rezistenco na zdravljenje, kar potrebuje ponovno oceno razširjenosti bolezni s slikovnimi preiskavami. Padeč vrednosti PSA > 50 % glede na izhodiščno vrednost pomeni uspešno zdravljenje.
3. Klinično stanje bolnika; preverimo splošno stanje, utrujenost, bolečino, nivo aktivnosti.

Tabela 3. Ocena zdravljenja, povzeta po Kriterijih za oceno odgovora pri slikanju prostatičnega specifičnega membranskega antigena (PSMA) (angl. Response Evaluation Criteria in PSMA-imaging (RECIP) (13).

Ocena zdravljenja	Kratika RECIP	Opis
Popolni odgovor	RECIP-CR	Predhodno vidnega kopičenja PSMA ni več videti, prisotna je fiziološka razporeditev radiofarmaka v telesu
Delni odgovor	RECIP-PR	Znatno zmanjšanje skupnega volumna tumorja (kvantitativno – 30 %) brez pojava novih lezij
Progres oz. napredovanje bolezni	RECIP-PD	Znatno povečanje skupnega volumna tumorja (kvantitativno + 20 %) s pojavom novih lezij
Stabilna bolezen	RECIP-SD	Nič od zgoraj navedenega

OBRAVNAVA STRANSKIH UČINKOV

Najbolj pogosti pričakovani stranski učinki so utrujenost/oslabelelost, akutno hematološko in kronično ledvično poslabšanje ter kroničen toksični učinek na slinavke. Stranski učinki (stopnje glede na CTCAE (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) (14)) stopnje ≥ 3 (težki neželeni učinki) se pojavijo pri manj kot 10 % bolnikov (10).

Pri **akutni hematološki toksičnosti** (anemija, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija) stopnje 3 ali 4, ugotovljeni ob kontrolah med cikli, se naslednji cikel prestavi za 2 tedna in če ni izboljšanja, se zdravljenje prekine. Pri nevtropeniji je dovoljena uporaba rastnih faktorjev do izboljšanja toksičnosti na stopnjo 1 – v tem primeru je med aplikacijo rastnih faktorjev in naslednjim ciklom potreben 2-tedenski interval. Anemijo se lahko korigira s transfuzijo ali eritropoetinom. V primeru akutne hematološke toksičnosti stopnje ≥ 2 na dan radionuklidnega zdravljenja se aktivnost radioterapevtika zniža za 20 % ali pa se zdravljenje prestavi.

Pri **akutnem poslabšanju ledvične funkcije** (znižanje oGF) za več kot 40 %, ki pa je še vedno > 30 ml/min (> 50 ml/min za [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (15)) se aktivnost radioterapevtika zmanjša za 20 %.

Pri **nehematološki toksičnosti** (npr. gastrointestinalna toksičnost, utrujenost, elektrolitske ali metabolne nenormalnosti) stopnje 3 ali 4 zdravljenje prekinemo do izboljšanja na vsaj stopnjo 2 ali izhodiščne vrednosti.

Skeletni stranski učinki: zadržanje ciljanega radionuklidnega zdravljenja do ustreznega izboljšanja.

Blage oblike **kserostomije** se lahko olajša z vodo ali umetnimi nadomestki slin oz. bomboni s ksilitolom. Hujše oblike kserostomije se lahko eventuelno izboljša z retrogradno sialendoskopijo in izpiranjem s steroidi.

Poslabšanje bolečine zaradi zasevkov se lahko pojavi v prvem tednu po zdravljenju, vendar se pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje uspešno, bolečina v drugem tednu pogosto izboljša.

Omilimo jo lahko s steroidi ali nesteroidnimi antirevmatiki. V hudih primerih se lahko začasno uporabi opioidna zdravila.

Vsaka toksičnost, ki je za bolnika nesprejemljiva, vsaka življenje ogrožujoča toksičnost, ki se ne izboljša v 4 tednih, padec oGF < 30 ml/min ali nepričakovana hepatotoksičnost (petkratno povišanje AST ali ALT nad zgornjo vrednostjo normale) zahteva prekinitev ciljanega radionuklidnega zdravljenja (10).

NAVODILA ZA BOLNIKA OB ODPUSTU IZ BOLNIŠNICE

Bolniki ob odhodu iz bolnišnice v domače okolje (običajno naslednji dan po aplikaciji radioterapevtika) še vedno nekaj časa oddajajo radioaktivno sevanje (neposredno in preko izločkov), zato ob odpustu prejmejo pisna priporočila, na kakšen način naj s svojimi ravnanji zaščitijo okolico pred učinki sevanja (16). Ob odpustu prejmejo tudi kartico nuklearno-medicinskega posega, ki vsebuje osnovne podatke o bolniku (ime in priimek, datum rojstva in naslov), vrsto in aktivnost prejetega radionuklida, datum aplikacije ter kontaktne podatke bolnišnice in osebe, pri kateri se lahko te podatke preveri. Na kartici je navedeno tudi obdobje, za katero se priporoča, da jo ima bolnik pri sebi (vsaj dva meseca).

ZAKLJUČEK

Ciljano radionuklidno zdravljenje raka prostate predstavlja pomemben napredek v nuklearni medicini, saj združuje natančno diagnostiko in učinkovito terapijo na osnovi teranostičnega pristopa. Uporaba PSMA kot tarče omogoča selektivno usmerjanje radioterapevtikov, s čimer se zmanjša poškodba zdravih tkiv in izboljša varnost zdravljenja. Klinične študije potrjujejo učinkovitost zdravljenja z [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA pri metastatskem, na kastracijo odpornem raku prostate, kar odpira nove možnosti za bolnike z omejenimi terapevtskimi možnostmi. Ob upoštevanju ustreznih protokolov in multidisciplinarnega pristopa ciljano radionuklidno zdravljenje predstavlja obetavno in personalizirano terapijo za bolnike z napredovalim rakom prostate, ki bistveno prispeva k izboljšanju kvalitete življenja in podaljšanju preživetja.

V prihodnosti pričakujemo nadaljnji razvoj ciljane radionuklidne terapije, razširitev indikacij in izboljšanje terapevtskih učinkovin, kar bo še dodatno prispevalo k podaljšanju preživetja in izboljšanju kakovosti življenja bolnikov z rakom prostate.

LITERATURA

- Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, Chen X, Müller D, Baum RP. Prostate-Specific Membrane Antigen Radio-ligand Therapy Using ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of safety, biodistribution, and dosimetry. *J Nucl Med* 2022;63:1199–207.
- Kolenc P, Novak D, Krošelj M. Radiofarmaki v teranostiki. *Farm Vest* 2024;75:83–93.
- Fizazi K., Gillessen S on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol* 2023;34:557–63.
- 2025 EAU – EANM – ESTRO – ESUR – SIOP Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2025. Dosegljivo 5. 9. 2025 na URL: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
- Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091–103.
- Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:797–804.
- Seifert R, Emmett L, Rowe SP, Herrmann K, Hadaschik B, Calais J, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol* 2023;83:405–12.
- Thang SP, Violet J, Sandhu S, Iravani A, Akhurst T, Kong G, et al. Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy. *Eur Urol Oncol* 2019;2:670–6.
- Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, Iravani A, Sandhu S, Joshua AM, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1389–97.
- Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:2830–45.
- Yadav S, Lowery B, Tuchayi AM, Jiang F, Saelee R, Aggarwal RR, et al. Impact of Posttreatment SPECT/CT on Patient Management During ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2024;65:1395–401.
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402–18.
- Gafita A, Djaileb L, Rauscher I, Fendler WP, Hadaschik B, Rowe SP, et al. Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT (RECIP 1.0) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Radiology* 2023;308:e222148.
- National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment & Diagnosis, CTCAE and Adverse Event reporting, 27 November 2017. Dosegljivo 5. 9. 2025 na URL <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-8x11.pdf>.
- EMA.Pluvicto, INN-lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan, 2022. Dosegljivo 5. 9. 2025 na URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_en.pdf.
- International Atomic Energy Agency, Release of Patients After Radionuclide Therapy, Safety Reports Series No. 63, IAEA, Vienna 2009. Dosegljivo 5. 9. 2025 na URL: <https://www.iaea.org/publications/8179/release-of-patients-after-radionuclide-therapy>.

NEVARNOSTI BENZODIAZEPINOV PRI BOLNIŠNIČNEM DELIRIJU

DANGERS OF BENZODIAZEPINES IN HOSPITAL DELIRIUM

RIHARD KNAFELJ

IZVLEČEK

Delirij je resno, življenjsko ogrožajoče stanje, ki se razvije znotraj nekaj ur do nekaj dni in se klinično kaže s spremembami v pozornosti in zavesti, spremembami kognitivnih funkcij ter z zmanjšano sposobnostjo fokusiranja, ohranjanja ali preusmerjanja pozornosti. Gre za kvalitativno motnjo zavesti. Ločimo delirij s hiperaktivno, hipoaktivno in mešano sliko. Delirij je povezan s podaljšanim bolnišničnim zdravljenjem, povečano umrljivostjo in slabšo kakovostjo življenja po odpustu iz bolnišnice. Vzrok za pojavnost delirija je večfaktorski, med zdravili, ki so povezana z nastankom delirija, so najpogostejše opisani benzodiazepini. Zdravstveni delavci relativno slabo prepoznamo delirij. Za ustrezno postavitev diagnoze je priporočeno redno spremljanje in presejanje bolnikov s pomočjo vprašalnika CAM-ICU. Trenutno nimamo na voljo zdravila za preprečevanje delirija, stremeti moramo predvsem k preprečevanju. Morebitno zdravilo za preprečevanje delirija je melatonin.

Ključne besede: benzodiazepini, delirij, vprašalnik CAM-ICU.

ABSTRACT

Delirium is a serious, life-threatening condition that develops within a few hours to a few days and is clinically manifested by changes in attention, consciousness, and cognitive functions, as well as a reduced ability to focus, maintain, or redirect attention. It is a qualitative disorder of consciousness. Delirium is classified as a hyperactive, hypoactive, or mixed picture of delirium. Delirium is associated with prolonged hospital treatment, increased mortality, and poorer quality of life after hospital discharge. The cause of delirium is multifactorial, with benzodiazepines being the most common drugs associated with the development of delirium. Healthcare professionals are relatively poor at recognizing delirium. Regular monitoring and screening of patients using the CAM-ICU questionnaire are recommended for appropriate diagnosis. Currently, there is no medication available to prevent delirium, so measures to prevent delirium should be the focus. A potential medication to prevent delirium is melatonin.

Keywords: benzodiazepines, delirium, CAM questionnaire.

UVOD

Benzodiazepini so skupina zdravil, ki delujejo kot agonisti receptorjev GABA (*angl.* gamma amino butyric acid) v centralnem živčnem sistemu. V Sloveniji so v bolnišničnem okolju najpogostejše predpisani intravenski midazolam in lorazepam, med peroralnimi pa alprazolam, redkeje diazepam. Kot hipnotik se še uporablja zolpidem, ki ni benzodiazepin, vendar deluje kot agonist receptorjev GABA. Izven bolnišničnega okolja predpisujejo benzodiazepine za zdravljenje nespečnosti, anksioznih in paničnih motenj, kot dodatna zdravila pri zdravljenju mišičnih krčev. Pogosto jih predpisujejo kot zdravilo za lajšanje stranskih učinkov pri uvajanju nekaterih antidepresivov. V bolnišničnem okolju jih pogosto predpisujemo za zdravljenje nespečnosti in ponekod za premedikacijo pred anestezijo. Pri uporabi benzodiazepinov se razvije toleranca. Zaradi izjemno visokega tveganja za nastanek odvisnosti moramo biti pri predpisovanju izjemno previdni in bolnika opozoriti na možnost odvisnosti in pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem za morebitno škodo, ki jo utegnemo povzročiti bolniku. Poleg odvisnosti, ki se razvije skozi daljše obdobje uživanja benzodiazepinov, je v bolnišničnem okolju neprimerno večja nevarnost za pojav delirija (1).

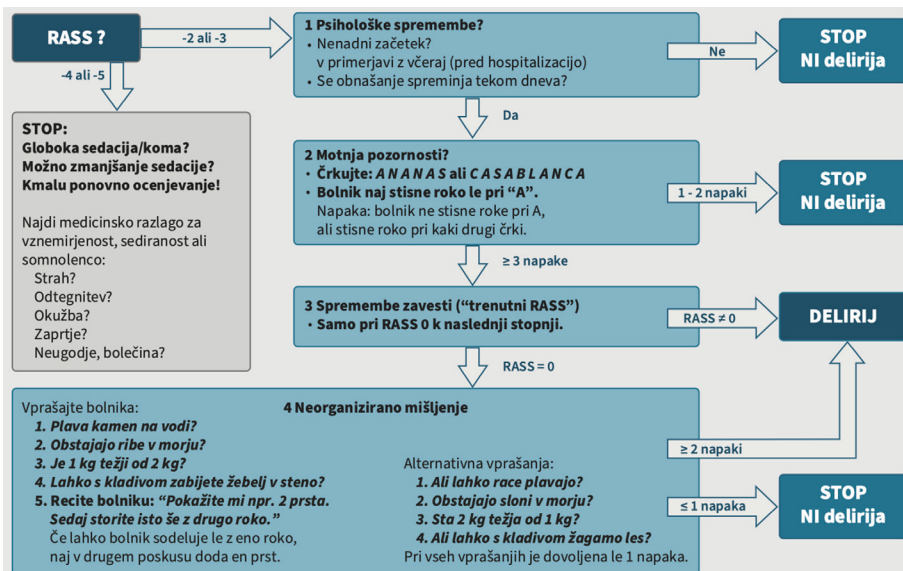
V bolnišnici odmerjajo benzodiazepine v ločenih peroralnih odmerkih (navadni oddelki, urgentni oddelki) ali v neprekinjeni infuziji (oddelki intenzivnega zdravljenja). V primerjavi s intermitentnim dajanjem ima odmerjanje benzodiazepinov v infuziji večje tveganje za pojavnost delirija. Na pojavnost delirija ima vpliv tudi kumulativni odmerek benzodiazepinov – z višanjem odmerka povečujemo tveganje za nastanek delirija. Varnega oz. še sprejemljivega odmerka ni, saj lahko že enkratni odmerek katerega koli benzodiazapina povzroči delirij. Razpolovna doba benzodiazepinov (npr. kratka pri midazolamu in dolga pri lorazepamu in diazepamu) nima vpliva na pojavnost delirija (2).

Posebno pozorni moramo biti pri bolnikih, ki imajo odvisnost od benzodiazepinov. Pri njih odtegnitev lahko povzroči hude, neposredno življenjsko ogrožajoče simptome (epileptični napadi).

Za delirij (bledež) so značilne spremembe pozornosti, zavesti in kognitivnih funkcij z zmanjšano sposobnostjo fokusiranja, ohranjanja ali preusmerjanja pozornosti. Razvije se v kratkem času (znotraj nekaj ur) in tipično niha v pojavnosti in intenzivnosti. Klinična slika se lahko razlikuje, običajno s psihomotoričnimi vedenjskimi motnjami, kot sta hiperaktivnost ali hipoaktivnost, ter okvaro trajanja in arhitekture spanja. Po definiciji delirij povzroča osnovno zdravstveno stanje in ga ni mogoče bolje pojasniti z drugo že obstoječo, razvijajočo se ali uveljavljeno nevrokognitivno motnjo (1). Ločimo hiperaktivni, hipoaktivni in mešani delirij. Najpogostejše, po nekaterih avtorjih v kar 2/3 vseh primerov delirija srečamo prav mešano obliko, hipoaktivni delirij se pojavlja v 30 odstotkih, najredkejša je hiperaktivna oblika, ki predstavlja zgolj 5 odstotkov vseh oblik delirija (3).

Hipoaktivni delirij se klinično kaže z zaspanostjo ali moteno zavestjo, odsotnostjo, nezainteresiranostjo za okolico, odklanjanjem hrane in tekočine, nesodelovanjem pri fizioterapiji. Bolniki s hipoaktivnim delirijem imajo glede na podatke iz epidemioloških študij do 30-odstotno umrljivost (3). Hipoaktivni delirij pogosto spregledamo (1, 3). Hiperaktivni delirij se pri bolnikih kaže z vznemirjenostjo, nemirom. Bolniki so blodnjava in imajo halucinacije, ki so pogosto vidne. Prav zaradi klinične slike hiperaktivni delirij lažje diagnosticiramo. V primerjavi s hipoaktivnim ugotavljamo nižjo umrljivost (do 15 %). Pri mešani obliki bolniki prehajajo iz hipoaktivne v hiperaktivno obliko. Delirij se pojavlja v vseh starostnih skupinah,

pogostejši je sicer pri starostnikih (2). Smernice in priporočila (1) svetujejo redno aktivno iskanje in sledenje delirija, pri tem si pomagamo s klinično oceno. Delirij diagnosticiramo s pomočjo validiranega vprašalnika (slika 1), pomagamo si lahko s točkovniki na spletu (slika 1). Pri bolnikih, zdravljenih v bolnišnicah, je delirij relativno slabo prepoznan in slabo dokumentiran (1).



Slika 1. Metoda za ugotavljanje prisotnosti delirija v enoti intenzivne terapije (1). Kalkulator je dosegljiv tudi na medmrežju (<https://www.mdcalc.com/calc/1870/confusion-assessment-method-icu-cam-icu>).

Preden začnemo klinični pregled z namenom ocenjevanja prisotnosti delirija, moramo najprej oceniti globino sedacije (tabela 1).

Zdravstveni delavci se slabo zavedamo posledic delirija (3). Delirij ni samo neposredno ogrožujoče stanje v bolnišnici. Epidemiološki podatki iz Nemčije kažejo, da imajo bolniki, ki so utrpeli že eno samo epizodo delirija, v povprečju 10 dni daljše zdravljenje v bolnišnici, višjo umrljivost (4) in povečane stroške zdravljenja (do 15.000 evrov na bolnika) (5). Bolniki, ki so med zdravljenjem utrpeli delirij, imajo 2-krat višjo bolnišnično umrljivost in 3-krat višjo umrljivost 6 mesecev po odpustu iz bolnišnice (6); 25 odstotkov bolnikov utrpi kognitivni upad, ki po mnenju bolnikov pomembno vpliva na njihovo kvaliteto življenja (6).

Na razvoj delirija vplivajo številni dejavniki (7). Na nekatere ne moremo vplivati (*angl.* non-modifiable), to sta npr. starost bolnika in kognitivna okrnjenost ob prihodu v bolnišnico. Dejavniki, na katere lahko vplivamo, so izpostavljenost zdravilom (benzodiazepini, antihipertenzivi), ohranjanje cikla dan – noč, prepoznavna in zdravljenje bolečine in nekateri drugi (tabela 2). Spol ni dejavnik, ki bi vplival na pojavnost delirija (2).

Tabela 1. Ocena globine sedacije po Richmondu (Richmond Agitation Sedation Scale, RAAS). Kalkulator je dosegljiv tudi na medmrežju (<https://www.mdcalc.com/calc/1872/richmond-agitation-sedation-scale-rass>).

Točke	Stanje	Opis
+ 4	Borbenost	Agresiven; predstavlja neposredno nevarnost zase in osebje
+ 3	Velika vznemirjenost	Poskuša si odstraniti endotrahealni tubus in katetre ali jih odstrani; agresiven
+ 2	Vznemirjenost	Prisotni so neciljani gibi, neujemanje z ventilatorjem
+ 1	Nemir	Prestrašen; gibi niso napadalni ali močni
0	Budnost in umirjenost	
- 1	Zaspan, dremav	Nepopolna budnost; obdobja budnosti trajajo > 10 s; očesni stik ob nagovoru
- 2	Blaga sediranost	Kratka obdobja budnosti (< 10 s) in očesni stik ob nagovoru
- 3	Zmerna sediranost	Odpiranje oči ali premikanje na ukaz, ni pa očesnega stika
- 4	Globoka sediranost	Brez odgovora na nagovor; odpiranje oči in premikanje na fizični dražljaj
- 5	Globoka sediranost	Brez odgovora na nagovor ali fizični dražljaj

PREPREČEVANJE DELIRIJA

Zmotno je prepričanje, da se delirij razvije samo pri bolnikih v enotah intenzivnega zdravljenja (8). Delirij se pojavlja pri bolnikih, ki jih zdravimo v urgentnem centru (do 25 % bolnikov med obravnavo v urgentnem centru razvije delirij), na navadnem kirurškem (do 50 % na oddelkih za abdominalno kirurgijo in kardiokirurgijo) ali nekirurškem bolnišničnem odelku, oddelkih pediatrije in geriatrije (8). Kot že omenjeno, delirij moramo iskati aktivno, predvsem pa usmeriti obravnavo in zdravljenje v preprečevanje delirija.

Pojavnost delirija zmanjšamo, če se izogibamo uporabi benzodiazepinov. To priporočajo tudi smernice različnih združenj (9, 10). Če za sedacijo uporabljamo deksmedetomidin (agonist receptorjev alfa-2) namesto benzodiazepinov, je pojavnost delirija statistično značilno nižja (1, 2, 7).

Trenutno ne poznamo učinkovitega zdravila za preprečevanje. V raziskavah so poskušali preprečevati delirij s klasičnimi antipsihotiki (haloperidol) (11) in antipsihotiki naslednjih generacij (kvetiapin, ziprazidon) (12). Raziskave so bile žal negativne. V primeru, da se delirij razvije, nizki odmerki haloperidola (titracija v korakih po 2,5 mg do največ 20 mg na dan) zmanjša trajanje in intenziteto delirija ter zniža umrljivost znotraj enega leta po odpustu iz bolnišnice (13).

Nedvomno delirij preprečujejo različni nefarmakološki ukrepi (tabela 2).

Tabela 2. Nefarmakološki ukrepi za preprečevanje delirija.

• Zgodnja mobilizacija in fizioterapija • Kognitivna in senzorična stimulacija (očala, slušni aparat, aktivno pogovarjanje in interakcija osebja z bolnikom, uporaba tablice, telefona) • Zagotavljanje cirkadiarnega ritma (aktivacija bolnika tekom dneva in nočni počitek brez nepotrebnih prekinanj v spanju – prižiganje luči, glasen pogovor osebja ipd.) • Ustrezna prehrana in hidracija • Prepoznavanje in zdravljenje bolečine (nameščanje v ustrezen položaj, spreminjanje položaja – poudarek na nefarmakoloških metodah)

KAJ PRINAŠA PRIHODNOST

V razvoj in vzdrževanje delirija se vpletajo številne nevrotransmitterske poti (1). Nova spoznanja opozarjajo na pomen številnih intervencij, ki bistveno pripomorejo k manjšanju pojavnosti delirija. Ne moremo dovolj poudariti nevarnosti uporabe benzodiazepinov. V sodobni klinični praksi, v kateri se dosledno oklepamo z dokazi podprte medicine, bi morali kritično premisliti in obravnavati vsak odmerek predpisanega benzodiazepina.

V prihodnosti si obetamo hitrejšo in objektivnejšo diagnostiko delirja z biomarkerji, diagnozo s pomočjo neprekinjenega beleženja elektorencefalograma v EIT in zdravil za preprečevanje in zdravljenje delirija. Trenutno se ponuja kot obetajoče zdravilo melatonin (14). Trenutno izsledki raziskav kažejo, da melatonin uspešno preprečuje pojavnost delirija pri različnih skupinah bolnikov (kirurški in nekirurški), še vedno pa ne vemo, kakšen je ustrezen odmerek (v raziskavah so uporabljali odmerke od 0,5–8 mg) in kako dolgo naj traja zdravljenje (14).

LITERATURA

1. Möller Petrun A. Ocenjevanje analgezije, sedacije, delirija in motenj spanja v enoti intenzivne terapije ter opis nefarmakoloških ukrepov. *Zdrav Vestn* 2021;90:288–306.
2. Evered LA, Pryor KO. Benzodiazepines and postoperative delirium: should we be as cautious as we are? *BJA* 2023;131:629–31.
3. Zoremba N, Coburn M. Acute Confusional States in Hospital. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:101–6.
4. Sato K, Kubota K, Oda H. The impact of delirium on outcomes in acute, non-intubated cardiac patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:553–9.
5. Bause H, Kochs E, Scholz J, Schulte am Esch J, Standl T. *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Stuttgart: Thieme Group; 2011. pp. 1–692. ISBN 9783131190840.
6. Kratz T, Heinrich M, Schlauss E, Diefenbacher A. Preventing postoperative delirium. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:289–96.
7. Delirium: prevention, diagnosis, and management in hospital and long-term care. NICE guidelines, No 103. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023. Dosegljivo 5. 10. 2025 na URL <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103>
8. Vasilevskis FE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012;26: 277287.
9. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM. Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:211–26.
10. Devlin, John W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:e825–73.
11. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. Timothy D. Girard TD, Exline MC et al for the MIND-USA Investigators *N Engl J Med* 2018;379:2506–16
12. Menozzi A, Gotti M, Mantovani EA, Galimberti A, Umbrello M, Mistràletti G, et al. The Role of Quetiapine in Treating Delirium in Critical Care Settings: A Narrative Review. *J Clin Med* 2025;14:2798.
13. Mortensen CB, Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Granholm A, Rasmussen BS, Kjær MN, et al. Long-term outcomes with haloperidol versus placebo in acutely admitted adult ICU patients with delirium. *Intensive Care Med* 2024;50:103–13.
14. You W, Fan XY, Lei C, Nie CC, Chen Y, Wang XL. Melatonin intervention to prevent delirium in hospitalized patients: A meta-analysis. *World J Clin Cases* 2022;10:3773–86.

OKSIDATIVNI STRES IN INTERNISTIČNE BOLEZNI: ZAKAJ JE OKSIDATIVNI POTENCIAL DELCEV PM POSTAL DEL MONITORINGA ZRAKA

OXIDATIVE STRESS AND INTERNAL DISEASES: WHY HAS THE OXIDATIVE POTENTIAL OF PM PARTICLES BECOME PART OF AIR MONITORING

MIRAN BRVAR

IZVLEČEK

Evropska unija je leta 2024 sprejela prenovljeno Direktivo o kakovosti zunanjega zraka in čistejšem zraku za Evropo, ki bo od leta 2030 dalje bistveno zaostrila dovoljene mejne vrednosti onesnaževal. Prenovljena direktiva prvič vključuje tudi merjenje oksidativnega potenciala delcev PM, kar predstavlja pomemben korak k boljši oceni njihove toksičnosti. Oksidativni potencial delcev PM določata izvor delcev in njihova kemijska sestava, predvsem koncentracija prehodnih kovinskih ionov in reaktivnih organskih spojin z oksidacijskim učinkom. Oksidativni potencial delcev PM tako predstavlja kazalnik sposobnosti delcev, da sprožijo nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti in posledično oksidativni stres v človeškem telesu. Oksidativni stres, ki nastane ob kratkotrajni ali dolgotrajni izpostavljenosti delcem PM v onesnaženem zraku, ima pomembno vlogo pri razvoju številnih kroničnih bolezni, vključno z astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo, pljučnim rakom, aterosklerozo, arterijsko hipertenzijo, srčno in možgansko kapjo ter sladkorno boleznijo. V prihodnje bo treba zmanjšati tako koncentracijo delcev PM v zraku kot njihov oksidativni potencial, ki pa ga v veliki meri določa izvor delcev.

Ključne besede: onesnaženi zrak, delci PM, oksidacijski potencial, reaktivne kisikove zvrsti, oksidacijski stres.

ABSTRACT

In 2024, the European Union adopted a revised Directive on Ambient Air Quality and Cleaner Air for Europe, which will significantly tighten the permissible limit values for pollutants from 2030 onwards. For the first time, the revised directive also includes the measurement of the oxidative potential of particulate matter (PM), representing an important step towards a better assessment of their toxicity.

The oxidative potential of PM is primarily determined by its source and chemical composition, particularly the presence of transition metal ions and reactive organic compounds with oxidative properties. This parameter serves as a key indicator of the particle's

capacity to generate reactive oxygen species and induce oxidative stress in the human body. Oxidative stress, resulting from short- or long-term exposure to PM in polluted air, plays a crucial role in the development of numerous chronic diseases, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer, atherosclerosis, arterial hypertension, heart and stroke events, and diabetes mellitus. In the future, efforts should focus on reducing not only the concentration of airborne particulate matter but also its oxidative potential, which is largely determined by the particles' source.

Keywords: air pollution, particulate matter (PM), oxidative potential, reactive oxygen species, oxidative stress.

UVOD

Onesnaženi zrak zmanjšuje kakovost življenja, povzroča bolezni in vodi v prezgodnje smrti in v Evropi še vedno predstavlja največje okoljsko tveganje za zdravje (1). Z namenom izboljšanja kakovosti zraka je Evropska unija leta 2024 sprejela prenovljeno Direktivo o kakovosti zunanjega zraka in čistejšem zraku za Evropo, ki od leta 2030 naprej bistveno zaostruje dovoljene ravni onesnaženosti (2). Mejne vrednosti za varovanje zdravja ljudi, ki jih bo treba doseči do leta 2030, so prikazane v tabeli 1.

Tabela 1. Mejne vrednosti za varovanje zdravja ljudi, ki jih bo treba doseči do leta 2030 glede na Direktivo EU o kakovosti zunanjega zraka in čistejšem zraku za Evropo (2)

	Čas povprečenja	Mejna vrednost	Število dovoljenih prekoračenj na leto
PM _{2,5}	Dan	25 µg/m ³	18
	Leto	10 µg/m ³	
PM ₁₀	Dan	45 µg/m ³	18
	Leto	20 µg/m ³	
NO ₂	Ura	200 µg/m ³	3
	Dan	50 µg/m ³	18
	Leto	20 µg/m ³	
SO ₂	Ura	350 µg/m ³	3
	Dan	50 µg/m ³	18
	Leto	20 µg/m ³	
CO	Najvišja dnevna osemurna srednja vrednost	10 mg/m ³	
	Dan	4 mg/m ³	18
Benzen	Leto	3,4 µg/m ³	
Svinec (Pb)	Leto	0,5 µg/m ³	
Arzen (As)	Leto	6,0 ng/m ³	
Kadmij (Cd)	Leto	5,0 ng/m ³	
Nikelj (Ni)	Leto	20 ng/m ³	
Benzo(a)piren	Leto	1,0 ng/m ³	

Glede na prenovljeno Direktivo (EU) 2024/1906 o kakovosti zunanjega zraka in čistejšem zraku za Evropo je zrak v Sloveniji prekomerno onesnažen. V Ljubljani (Bežigrad) je bila leta

2023 povprečna letna koncentracija delcev $PM_{2,5}$ $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$, kar presega dovoljeno mejo $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, ki bo začela veljati leta 2030 (3). Bodoča dnevna mejna vrednost za $PM_{2,5}$ je bila leta 2024 presežena kar 46-krat, medtem ko bo direktiva dovoljevala največ 18 preseganj na leto (4).

Podobno zaskrbljujoče so tudi koncentracije dušikovega dioksida (NO_2). Na merilni postaji v središču Ljubljane je bila leta 2023 povprečna letna koncentracija NO_2 $38 \mu\text{g}/\text{m}^3$, kar skoraj dvakrat presega prihodnjo mejno vrednost $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Glavni vir NO_2 v središču mesta je promet, ki ga bo treba v prihodnje močno omejiti, sicer ne bo mogoče doseči dovoljenih mejnih vrednosti (3).

Najvišje vrednosti rakotvornega benzo(a)pirena (označevalca policikličnih aromatskih ogljikovodikov) so bile leta 2023 izmerjene ob bolnišnici v Celju, kjer je koncentracija dosegla $1,3 \text{ ng}/\text{m}^3$, kar presega dovoljeno mejo $1,0 \text{ ng}/\text{m}^3$. Zanimivo je, da je bila prav ob celjski bolnišnici, v bližini katere deluje edina sežigalnica odpadkov v Sloveniji, izmerjena tudi najvišja letna povprečna koncentracija delcev $PM_{2,5}$ v državi ($14 \mu\text{g}/\text{m}^3$). V Ljubljani je bila najvišja povprečna letna koncentracija benzo(a)pirena izmerjena na Viču ($0,95 \text{ ng}/\text{m}^3$) (3).

V zavezujoče besedilo prenovljene Direktive o kakovosti zunanjega zraka in čistejšem zraku za Evropo so prvič vključili tudi merjenje oksidativnega potenciala (OP) delcev PM, vendar merjenje oksidativnega potenciala še ne bo obvezno oz. predpisano na enak način kot za delce $PM_{2,5}$ in NO_2 . Oksidativni potencial delcev PM je vključen v priporočila prenovljene direktive kot obetaven kazalnik, ki dopolnjuje tradicionalno spremljanje onesnaževal, temelječe na masi oziroma masni koncentraciji (2).

Klasične meritve delcev $PM_{2,5}$ v zraku povedo le, kolikšna masa delcev je v zraku, ne pa kako škodljivi so. Oksidativni potencial delcev povezuje kemijsko sestavo $PM_{2,5}$ (kovine, organske spojine) z biološkimi učinki, zato se lahko uporablja kot biomarker za oceno toksičnosti delcev PM. Delci PM z večjim oksidacijskim potencialom povzročijo izrazitejši oksidativni stres, ki sproži vnetje, vodi v presnovne motnje in prispeva k razvoju bolezni. V prihodnje je zato treba zmanjšati tako koncentracijo delcev PM kot njihov oksidativni potencial, ki pa ga določa njihov izvor, kot so emisije iz avtomobilskih motorjev, kurjenja lesa in sežigalnic odpadkov. Delci PM iz sežigalnic odpadkov pogosto izkazujejo visok oksidativni potencial, zato bi lahko izgradnja sežigalnic odpadkov dodatno prispevala k poslabšanju kakovosti zraka v Ljubljani in drugod po Sloveniji.

OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni stres je stanje, pri katerem pride do neravnovesja med nastajanjem reaktivnih kisikovih zvrsti, kot so superoksid (O_2^-), vodikov peroksid (H_2O_2), hidroksilni radikal ($\bullet OH$), ozon in singletni kisik, in dušikovih zvrsti (RNS), kot so dušikov oksid (NO), peroksinitrit ($ONOO^-$) in nitroksilne radikale (RNO_2), ter sposobnostjo telesa, da jih nevtralizira z antioksidanti, kot sta glutation in tioredoksin, in encimi, kot sta superoksid dismutaza in katalaza. To neravnovesje lahko povzroči poškodbe lipidov, beljakovin in DNK, kar vodi v različne bolezni, kot so ateroskleroza, kronična obstruktivna pljučna bolezen in rak (5, 6).

OKSIDATIVNI POTENCIAL DELCEV PM

Toksičnost delcev PM bolj kot njihova masa oziroma masna koncentracija v zraku ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) določa njihov oksidativni potencial, ki je odvisen od prisotnosti prehodnih kovin ter toksičnih organskih spojin, kot so policiklični aromatski ogljikovodiki in njihovi oksidirani produkti

(7). Oksidativni potencial delcev PM večinoma določajo prehodni kovinski ioni (npr. železo, baker, nikelj, vanadij) ter organske spojine, kot so kinoni in nitroaromske spojine, ki delujejo kot fotosenzibilizatorji. Te spojine absorbirajo svetlobo in sprožijo fotokemične reakcije, pri katerih nastajajo reaktivne kisikove zvrsti, odgovorne za oksidativni stres.

OKSIDATIVNI STRES ZARADI IZPOSTAVLJENOSTI DELCEM PM

Oksidativni potencial delcev PM predstavlja merilo zmogljivosti delcev, da oksidirajo ciljne molekule in sprožijo oksidativni stres v bioloških sistemih. Gre za funkcionalni kazalnik, ki ne odraža zgolj koncentracije prašnih delcev PM, temveč njihovo zmožnost tvorjenja reaktivnih kisikovih zvrsti, ki povzročajo oksidativni stres v bioloških sistemih. Reaktivne kisikove zvrsti lahko poškodujejo celične membrane, lipide, beljakovine in DNK, s čimer sprožijo kaskado vnetnih in degenerativnih procesov.

Delci $PM_{2.5}$ so izjemno majhni, zato ne ostanejo ujeti v nosni votlini ali sapniku, temveč prodrejo globoko v dihalne poti in dosežejo alveole. V alveolah se vežejo na alveolarni epitelij in pridejo v stik z makrofagi, ki jih poskušajo fagocitirati. Zaradi svoje kemične sestave, ki pogosto vključuje kovine, toksične ogljikovodike in organske radikale, delci poškodujejo celične membrane ter preobremenijo antioksidativne obrambne mehanizme alveolarnih celic. Posledično v pljučnem tkivu nastane oksidativni stres, ki sproži vnetni odziv, poškodbe epiteljskih celic in spremembe v signalnih poteh, kot so NF- κ B, MAPK in Nrf2, kar prispeva k razvoju kroničnih boleznih dihal in srčno-žilnih obolenj.

Ultrafini delci PM, ki so manjši od 100 nm (podmnožica delcev $PM_{2.5}$), lahko prehajajo skozi alveolarno-kapilarno membrano z difuzijo skozi celične stike, z endocitozo v epiteljskih in endoteljskih celicah ali prek transporta s fagociti, kot so makrofagi in nevtrofilci. Ko ti ultrafini delci vstopijo v krvni obtok, se vežejo na lipoproteine, albumin ali celične membrane, kar jim omogoča razširjanje po vsem telesu, vključno s srčno-žilnim sistemom, jetri, ledvicami, možgani in celo posteljico, saj zaradi svoje majhnosti prehajajo tako krvno-možgansko pregrado kot tudi placento (8, 9). V tkivih delci PM sprožijo oksidativni stres prek več medsebojno povezanih mehanizmov. Prehodne kovine, kot so železo, baker, nikelj in vanadij, sodelujejo v reakcijah, ki tvorijo reaktivne kisikove zvrsti. Toksične organske spojine, med njimi policiklični aromatski ogljikovodiki, aktivirajo encime citokromov P450 in s tem povečajo nastajanje reaktivnih kisikovih zvrsti. Aktivirani makrofagi in nevtrofilci dodatno sproščajo superoksid in dušikov oksid kot del vnetnega odziva. Posledično pride do peroksidacije lipidov, oksidacije DNK, inaktivacije encimov ter aktivacije transkripcijskih faktorjev, ki uravnavajo vnetne in antioksidativne celične odzive.

Kronična izpostavljenost delcem PM je povezana s širokim spektrom sistemskih učinkov, vključno z disfunkcijo endotelija, odpornostjo na inzulin, spremembo lipidnega metabolizma, pospešeno aterogenezo ter poslabšanjem pljučnih in srčnožilnih obolenj (8, 9).

MERJENJE OKSIDATIVNEGA POTENCIALA DELCEV PM

Metode merjenja oksidativnega potenciala so razmeroma enostavne in kažejo sposobnost delcev PM, da sprožijo oksidativni stres. Oksidativni potencial delcev PM najpogosteje ocenjujemo z dvema testoma, in sicer z askorbinsko kislino (AA) in ditiotreitolom (DTT).

V *in vitro* testu z DTT delce PM zmešamo z raztopino DTT in spremljamo, koliko DTT se porabi

(izraženo v nmol/min). To izmerimo posredno z indikatorskim reagentom DTNB (5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzojska kislina)), ki reagira s preostalim DTT in tvori rumeno spojino 5-tio-2-nitrobenzoat. Intenzivnost rumene barve nato natančno izmerimo s spektrofotometrično metodo. Hitrost porabe DTT odraža sposobnost delcev PM, da povzročijo nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti in oksidativni stres.

V *in vitro* testu z askorbinsko kislino merimo, kako se ob stiku z delci PM zmanjšuje koncentracija askorbinske kisline. Delci PM oksidirajo askorbinsko kislino, ta se razgradi, posledično se zmanjša signal, ki ga merimo s spektrofotometrično metodo.

Oksidativni potencial različnih testov lahko primerjamo tako, da hitrost porabe AA in DDT normaliziramo na maso PM ali prostornino vzorčenega zraka. Oksidativni potencial, normaliziran na maso delcev (OP_m, v nmol/min/μg), predstavlja notranjo lastnost 1 μg PM. Prostorninsko normalizirana aktivnost (OP_v, v nmol/min/m³) pa predstavlja oksidativni potencial, ki ga povzročijo PM, na m³ zraka (10, 11).

BOLEZNI, POVEZANE Z OKSIDATIVNIM STRESOM ZARADI OKSIDATIVNEGA POTENCIALA DELCEV PM

Z oksidativnim stresom, ki ga povzročajo delci z visokim oksidativnim potencialom, so povezane številne akutne in kronične bolezni predvsem dihal, srca, presnove in živčevja. V nadaljevanju je predstavljenih nekaj najpogostejših bolezni, pri katerih ima oksidativni potencial delcev PM pomembno vlogo, vendar je oksidativni potencial delcev PM pomemben tudi v patofizioloških mehanizmih številnih drugih bolezni, kot so nevrodegenerativna obolenja, možganska kap, pospešeno staranje, zmanjšana plodnost ter različni raki, na primer rak dojke, prostate in mehurja.

Astma

V številnih epidemioloških raziskavah so prepričljivo potrdili, da je tveganje za razvoj in poslabšanje astme tesno povezano z izpostavljenostjo onesnaženemu zraku, zlasti delcem PM_{2,5}. Izpostavljenost delcem PM povzroča prekomerno tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti in zmanjšuje aktivnost antioksidativnih encimov, kar v pljučih vodi v oksidativni stres. Oksidativni stres pomembno prispeva k razvoju in poslabšanju astme, saj delci PM_{2,5} s povzročanjem oksidativnega stresa vplivajo na njeno patogenezo preko treh ključnih mehanizmov: vnetja dihalnih poti, bronhialne hiperodzivnosti in preoblikovanja dihalnih poti. Oksidativni stres ima tako osrednjo vlogo v patogenezi astme, povezane z izpostavljenostjo delcem PM_{2,5}. V prihodnje moramo zato zmanjšanje oksidativnega stresa vključiti med ključne cilje pri preprečevanju in zdravljenju astme (12).

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Z epidemiološkimi raziskavami so pokazali močno povezavo med izpostavljenostjo delcem PM ter pojavnostjo in poslabšanji KOPB. Oksidativni stres, ki ga povzročajo delci PM, ima osrednjo vlogo pri uravnavanju vnetnega odziva in pomembno prispeva k patogenezi ter napredovanju kronične obstruktivne pljučne bolezni. V pljučih delci PM sprožijo nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti in tako predstavljajo glavni vir oksidativnega stresa. Dodatno reaktivne kisikove zvrsti sproščajo tudi vnetne celice, kot so nevtrofilci, makrofagi in mastociti, ki se ob poškodbi pljučnega tkiva zaradi vdihovanja onesnaženega zraka kopičijo na mestu vnetja. Prekomerna tvorba reaktivnih kisikovih zvrsti nato povzroči poškodbe migetalčnega epitelijskega, vnetje in zoženje dihalnih poti, čezmerno izločanje sluzi ter posledično občutek dušenja. Dolgotrajni oksidativni stres prispeva k propadu alveolov, zmanjšani

elastičnosti pljuč in povečani dovzetnosti za okužbe, s čimer ima ključno vlogo pri nastanku in napredovanju KOPB (13).

Pljučni rak

Pljučni rak pri nekadilcih je danes že peti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka na svetu. Z nedavnimi raziskavami so ugotovili, da je onesnažen zrak, zlasti z delci $PM_{2,5}$, pomemben dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka pri nekadilcih. Dolgotrajna izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ z visokim oksidativnim potencialom je povezana z večjo incidenco pljučnega raka, pri čemer ima ključno vlogo kemijska sestava delcev. Največje tveganje predstavljajo delci, bogati s prehodnimi kovinami in policikličnimi aromatskimi ogljikovodiki, saj imajo ti najvišji oksidativni potencial. Delci $PM_{2,5}$ tako povečujejo oksidativni stres in vnetne procese, povzročajo genetske spremembe ter aktivacijo onkogenov (npr. EGFR), kar spodbuja nastanek in napredovanje pljučnega raka (14).

Ateroskleroza

Delci $PM_{2,5}$ povzročajo tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti in s tem peroksidacijo lipidov in oksidacijo LDL-C v oksidirani LDL (ox-LDL), kar spodbudi nastanek in napredovanje aterosklerotičnih leh ter vnetje žilne stene. Čeprav spremembe v lipidnem profilu, ki nastanejo ob vdihavanju onesnaženega zraka z delci PM, prispevajo k razvoju ateroskleroze, imata ključno vlogo pri tem oksidativni stres in kronično vnetje, ki sta med seboj tesno povezana in ju povzročajo predvsem delci PM z visokim oksidativnim potencialom. Oksidativni stres in vnetje, ki ju sprožijo delci PM, povzročata sproščanje pro-vnetnih mediatorjev in vazokonstriktorjev, kar dodatno povečuje tveganje za srčno-žilne bolezni. Izpostavljenost onesnaženemu zraku je tako pomemben dejavnik tveganja srčno-žilnih bolezni (15).

Hipertenzija

Kratkotrajna in dolgotrajna izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ povzroča zvišan krvni tlak in prispeva k razvoju arterijske hipertenzije. Delci z visokim oksidativnim potencialom spodbujajo pretirano tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti in posledično oksidativni stres v endotelijskih celicah. Ta proces vodi v disfunkcijo endotelija, za katero sta značilna povečano izražanje endotelina-1 (ET-1) ter zmanjšana razpoložljivost dušikovega oksida (NO) – ključnega mediatorja žilne vazodilatacije. Zmanjšana vazodilatacija, posredovana z NO, in povečano izražanje ET-1, močnega vazokonstriktorja, povzročata vazokonstrikcijo in povečan periferni žilni upor, kar spodbuja razvoj arterijske hipertenzije (16, 17).

Miokardni infarkt

Kratkotrajna in dolgotrajna izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ pomembno povečuje tveganje za ishemično bolezen srca in miokardni infarkt. Učinek je izrazitejši pri delcih z višjim oksidativnim potencialom. Delci z visokim oksidativnim potencialom povzročajo oksidativni stres, ki vodi v endotelijsko disfunkcijo, vnetje in trombogenezo – ključne mehanizme pri razvoju miokardnega infarkta. Aktivacija makrofagov in endotelijskih celic sproži izločanje vnetnih mediatorjev (TNF- α , IL-6, CRP) in reaktivnih kisikovih zvrsti, kar povzroča nestabilnost aterosklerotičnih plakov ter trombozo. Oksidativni stres dodatno poveča aktivacijo trombocitov in izražanje tkivnega faktorja, s čimer se poveča verjetnost nastanka strdkov in miokardnega infarkta (16, 18).

Sladkorna bolezen

V več raziskavah so potrdili, da je izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ povezana z večjim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2. Delci z visokim oksidativnim potencialom sprožijo tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti in vnetni odziv v maščobnem tkivu, kar zmanjša inzulinsko

občutljivost celic. Hkrati oksidativne poškodbe motijo inzulinsko signalizacijo v jetrih in mišicah – v jetrih to povzroči povečano tvorbo glukoze (glukoneogenezo) in zmanjšano skladiščenje glikogena, v mišicah pa zmanjšano privzemanje in porabo glukoze. Ti procesi skupaj vodijo v kronično hiperglikemijo in inzulinsko rezistenco, kar predstavlja osrednji mehanizem razvoja sladkorne bolezni tipa 2.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pride tudi do oksidativnih poškodb inzulinskih receptorjev in celic beta v trebušni slinavki, kar dodatno oslabi delovanje in izločanje inzulina. Posledično nastane kronična hiperglikemija, ki vodi v še več oksidativnega stresa, in tako se vzpostavi začarani krog, ki bolezen ohranja in pospešuje njen napredek (19).

ZAKLJUČEK

Oksidativni potencial delcev PM in s tem njihovo toksičnost določa predvsem prisotnost prehodnih kovin ter toksičnih organskih spojin, kot so policiklični aromatski ogljikovodiki. Oksidativni potencial delcev PM predstavlja kazalnik sposobnosti delcev, da sprožijo nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti in posledično oksidativni stres. Kratkotrajna ali dolgotrajna izpostavljenost oksidativnemu stresu, ki ga povzročajo delci PM v onesnaženem zraku, predstavlja pomemben dejavnik pri nastanku in napredovanju številnih kroničnih bolezni. Oksidativni potencial delcev PM omogoča boljše razumevanje njihovih zdravstvenih učinkov, zato bo v prihodnje postal sestavni del meril za oceno kakovosti zraka. Zmanjševanje izpostavljenosti delcem PM lahko znatno zmanjša oksidativni stres in s tem tveganje za kronične bolezni.

Zavzemanje za čisto in zdravo okolje postaja pomembna naloga zdravnikov in zdravstvene stroke, saj svetovanje o tradicionalnih dejavnikih tveganja samo po sebi ni več dovolj za učinkovito preprečevanje bolezni sodobne dobe.

LITERATURA

1. European Environmental Agency. Air quality status report 2025. Dosegljivo 5. 10. 2025 na URL <https://www.eea.europa.eu/en/analysis/publications/air-quality-status-report-2025>
2. Uradni list Evropske unije. Direktiva (EU) 2024/2881 Evropskega parlamenta in Sveta. Dosegljivo 5. 10. 2025 na URL https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202402881

3. Agencija Republike Slovenije za okolje.. Kakovost zraka v Sloveniji v letu 2023. Dosegljivo 5. 10. 2025 na URL https://www.arso.gov.si/zrak/kakovost%20zraka/poro%c4%8dila%20in%20publikacije/porocilo_2023-FINAL.pdf
4. Agencija Republike Slovenije za okolje. Povprečne dnevne ravni delcev PM_{2,5} v letu 2024. Dosegljivo 5. 10. 2025 na URL https://www.arso.gov.si/zrak/kakovost%20zraka/podatki/PM2.5_D_dec24.pdf
5. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:689–709.
6. Long He, Ting He, Shabnam Farrar, Linbao Ji, Tianyi Liu, Xi Ma. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2017;44:532–553.
7. Wang B, Chen Q, Sha T, Zhu X, Liu H, Wang Q, Li Y. Oxidative potential of atmospheric aerosols: Research progress on pollution characteristics and mechanism. *Environ Pollut* 2025;384:127014.
8. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331–78.
9. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005;113:823–39.
10. Glojek K, Dinh Ngoc Thuy V, Weber S, Uzu G, Manousakas M, Elazzouzi R, et al. Vpliv prometa, kurjenja lesa in industrije na sestavo in toksičnost delcev PM. In: Brvar M, ed. 11. srečanje o kemijski varnosti : zdravstvena tveganja zaradi onesnaženja zraka in vode, ki jih povzročajo gospodarske javne službe in promet : zbornik prispevkov : Ljubljana, 22. november 2024. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za klinično toksikologijo: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika; 2024. p. 12–20.
11. Glojek K, Dinh Ngoc Thuy V, Weber S, Uzu G, Manousakas M, Elazzouzi R, et al. Annual variation of source contributions to PM₁₀ and oxidative potential in a mountainous area with traffic, biomass burning, cement-plant and biogenic influences. *Environ Int* 2024;189:108787.
12. Liu K, Hua S, Song L. PM_{2.5} Exposure and Asthma Development: The Key Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:3618806.
13. Kaur M, Chandel J, Malik J, Naura AS. Particulate matter in COPD pathogenesis: an overview. *Inflamm Res* 2022;71:797–815.
14. Chen CY, Huang KY, Chen CC, Chang YH, Li HJ, Wang TH, Yang PC. The role of PM_{2.5} exposure in lung cancer: mechanisms, genetic factors, and clinical implications. *EMBO Mol Med* 2025;17:31–40.
15. Scimeca M, Palumbo V, Giacobbi E, Servadei F, Casciardi S, Cornella E, et al. Impact of the environmental pollution on cardiovascular diseases: From epidemiological to molecular evidence. *Heliyon* 2024;10:e38047.
16. Krittanawong C, Qadeer YK, Hayes RB, Wang Z, Thurston GD, Virani S, Lavie CJ. PM_{2.5} and cardiovascular diseases: State-of-the-Art review. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2023;19:200217.
17. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109:2655–71.
18. Weichenthal S, Lavigne E, You H, Pollitt K, Shin T, Kulka R, et al. Daily Summer Temperatures and Hospitalization for Acute Cardiovascular Events: Impact of Outdoor PM_{2.5} Oxidative Potential on Observed Associations Across Canada. *Epidemiology* 2023;34:897–905.
19. Liviero F, Pavanello S. Epidemiological and mechanistic links between PM_{2.5} exposure and type 2 diabetes: focus on the TRPV1 receptor. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025;16:1653375.

KAJ MORA VEDETI VSAK ZDRAVNIK O BOLNIKU PRED BARIATRIČNO/ METABOLIČNO OPERACIJO IN PO NJEJ

*WHAT EVERY PHYSICIAN SHOULD KNOW ABOUT THE PATIENT BEFORE
AND AFTER BARIATRIC/METABOLICAL SURGERY*

JASNA KLEN

IZVLEČEK

Debelost je kronična bolezen z visoko prevalenco in resnimi presnovnimi ter srčno-žilnimi posledicami. Bariatrična/metabolična kirurgija je trenutno najučinkovitejša metoda za dolgoročno zmanjšanje telesne mase in izboljšanje presnovnih motenj. Perioperativna obravnava vključuje natančno oceno prehranskega in presnovnega stanja, obvladovanje komorbidnosti ter individualiziran načrt prehrane in telesne dejavnosti. Po operaciji so ključni postopna prehranska progresija, dosledno nadomeščanje mikrohranil ter dosmrtno laboratorijsko spremljanje. Zdravnik mora prepoznati opozorilne znake akutnih in poznih zapletov, kot so puščanje anastomoze, notranje hernije, dumping sindrom ter postbariatrična hipoglikemija. Bariatrična/metabolična kirurgija zato zahteva celostno in trajno multidisciplinarno sodelovanje, pri čemer je vloga zdravnika ključna v vseh fazah oskrbe.

Ključne besede: debelost, perioperativna oskrba, bariatrična/metabolična operacija.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease with high prevalence and serious metabolic and cardiovascular consequences. Bariatric/metabolic surgery is currently the most effective method for long-term weight reduction and improvement of metabolic disorders. Perioperative management includes thorough assessment of nutritional and metabolic status, optimization of comorbidities, and an individualized plan for diet and physical activity. Postoperatively, gradual dietary progression, consistent micronutrient supplementation, and lifelong laboratory monitoring are essential. Physicians must be able to recognize warning signs of acute and late complications, such as anastomotic leaks, internal hernias, dumping syndrome, and post-bariatric hypoglycemia. Bariatric/metabolic surgery therefore requires comprehensive and lifelong multidisciplinary collaboration, with the physician playing a central role at all stages of care.

Keywords: obesity, perioperative care, bariatric/metabolic surgery.

UVOD

Epidemiologija, definicija in patogeneza ter etiologija debelosti

Svetovna zdravstvena organizacija je leta 1997 opredelila debelost kot kronično bolezen. Ta trenutno predstavlja enega največjih javnozdravstvenih izzivov sodobnega časa. Po nedavnih ocenah je v državah Evropske unije 30–70 odstotkov odraslih prekomerno prehranjenih, medtem ko je 10–30 odstotkov uvrščenih med osebe z debelostjo. Na svetovni ravni vsako leto zaradi zapletov, povezanih z debelostjo, umre približno 5 milijonov ljudi (1).

Po najpogostejše uporabljenih kliničnih kriterijih predstavlja indeks telesne mase (ITM) 25,0–29,9 kg/m² prekomerno prehranjenost, medtem ko vrednost $\geq 30,0$ kg/m² opredeljuje debelost. Vendar pa so v zadnjem času v klinično prakso vpeljeni novejši diagnostični modeli, ki temeljijo na presežku maščobnega tkiva, ki povzroča motnje v delovanju organov. Takšna sprememba osnovnega razumevanja bolezni ter razlikovanje med klinično (kadar presežek maščobnega tkiva že povzroča negativne zdravstvene učinke) in predklinično debelostjo (kadar se negativni učinki lahko šele pojavijo) lahko usmerjata strategije obravnave (2). Da bi se izognili napačni diagnozi bolezni, je priporočljivo bolnika oceniti bodisi z antropometričnimi kazalci (npr. obseg pasu, razmerje pas : boki, razmerje pas : telesna višina) ali z oceno telesne sestave, pri čemer se uporabljajo dvoenergijska rentgenska absorpcijometrija, bioimpedančna analiza ali druge metode (2,3,4). Za celostno oceno je treba upoštevati tudi dodatne dejavnike, kot so starost, spol, etnična pripadnost, pridružene bolezni in status telesnih tekočin.

Debelost opredeljujemo kot bolezen, pri kateri se prepletajo genetski, epigenetski, nevroendokrini, mikrobiomski in vedenjski dejavniki, in za katero je značilen povečan delež telesne maščobe v takšni meri, da ogroža ali okvari zdravje posameznika, navadno na ravni organske disfunkcije ali omejevanja vsakodnevnih dejavnosti (2). Znano je, da je debelost posledica neravnovesja med energijskim vnosom in porabo, pri čemer hormoni, kot so leptin, inzulin, estrogeni, androgeni in rastni hormon, vplivajo na apetit, presnovo in porazdelitev maščobnega tkiva (5). Vzroki za razvoj debelosti so večfaktorski in vključujejo biološke, okoljske, psihološke, medicinske, socialne, vedenjske ter sociodemografske dejavnike.

Etiologija debelosti je kompleksna in vključuje zapleteno prepletanje genetske predispozicije, epigenetskih sprememb ter zunanjih okoljskih vplivov. Razumevanje osnovnih vzrokov je ključno za razvoj ciljno usmerjenih preventivnih strategij ter personaliziranih terapevtskih pristopov, ki upoštevajo specifične potrebe posameznika in skupnosti.

Vloga bariatrične/metabolične kirurgije

Glavni cilj zdravljenja debelosti je zmanjšanje maščobne mase ob hkratnem ohranjanju mišične mase, saj to pozitivno vpliva tako na akutne kot tudi na kronične vidike celotnega zdravstvenega stanja. Do nedavnega je zdravljenje temeljilo predvsem na spremembah življenjskega sloga, z osredotočenostjo na prehrano in telesno dejavnost. Vendar pa so nedavni napredki uvedli dodatne terapevtske možnosti za te bolnike, ki pomembno izboljšujejo kakovost njihovega življenja (6). Primarni terapevtski pristopi k zdravljenju debelosti morajo biti multimodalni in individualizirani. Možne strategije vključujejo tri glavna področja: spremembe življenjskega sloga, farmakološko zdravljenje ter bariatrično/metabolično kirurgijo, ki je dokazano najbolj učinkovita metoda za dolgoročno zmanjšanje telesne mase in obvladovanje presnovnih bolezni, saj omogoča 15–30 odstotno izgubo telesne mase in doseganje remisije sladkorne bolezni tipa 2 (SB2) pri 40–70 odstotkih bolnikov. Poleg omejenega pa dokazano znižuje srčno-žilne zaplete in skupno smrtnost (7).

Najpogostejše vrste bariatričnih/metaboličnih operacij so:

- želodčni obvod pri katerem se oblikuje majhen želodčni žep, ki se anastomozira z jejunumom v konfiguraciji po Rouxu. Poseg združuje restriktivni učinek (zmanjšanje volumna želodca) in malabsorptivni učinek (izključitev proksimalnega tankega črevesa iz prebave);
- vzdolžna resekcija želodca, pri kateri se odstrani večji del velike krivine, kar povzroči tubularno obliko želodca z zmanjšano kapaciteto. Poseg je predvsem restriktiven, hkrati pa vpliva na hormonsko regulacijo apetita (znižanje grelina);
- vzdolžna resekcija želodca z duodenoilealnim obvodom, pri čemer skupni krak ne sme biti krajši od 300 cm je novejša varianta, ki omogoča izgubo 15–30 odstotkov telesne mase in doseganje remisije SB2 pri 40–70 odstotkih bolnikov (8).

PREDOPERATIVNA OBRAVNAVA

Sodobne smernice poudarjajo, da je temelj uspeha bariatrično/metabolične operacije skrbna priprava bolnika (9, 10). Vedno je nujna temeljna klinična ocena, ki vsebuje pogljobljeno in natančno anamnezo, pri kateri obravnavamo pomembna vprašanja, kot so dinamika telesne mase, predhodni poskusi hujšanja, prehranski vzorci, uživanje alkohola, prepovedanih substanc ter kajenje, redna terapija, zdravila brez recepta, alergije, pridružene bolezni (GERB, apneja v spanju, srčno-žilne bolezni, prediabetes/SB2, primarna arterijska hipertenzija, dislipidemija, jetrna bolezen, ledvično popuščanje, psihiatrična obolenja – lahko uporabimo orodja za presejanje depresije/anksioznost ali motenj hranjenja), fertilitetnost in kontracepcija. Pri pregledu izvedemo antropometrične meritve, kot sta ITM, obseg pasu, ocenimo telesno sestavo s pomočjo bioimpedance (BIA) ali z vektorsko analizo (BIVA) in dvoenergetsko rentgensko absorpcijometrijo (DXA), izmerimo moč stiska roke z dinamometrom ter funkcijsko kapaciteto (npr. 6-minutni test hoje). Pomembno je, da pri vsakem bolniku izračunamo tudi tveganje za nastanek venske tromboembolije (VTE) s pomočjo npr. točkovnika Caprini in naredimo načrt tromboprotekcije. Prav tako morajo bolnice opraviti test nosečnosti, sestavimo kontracepcijski načrt; razmislek o začasni ukinitvi estrogenov 2–4 tedne pred posegom pri visokem tveganju VTE (individualizirano). Posebej pa je treba poudariti, da bolniki prenehajo kaditi in sicer 4 tedne pred operacijo (9,10).

Naslednji korak pri obravnavi bolnika z debelostjo pred operativnim posegom je tudi odvzem krvi za laboratorijske preiskave, kot so:

- popolna krvna slika (Hb, MCV/MCH, levkociti, trombociti), železo, feritin, sat transferrina (sideropenija je pogosta; pomembna za načrt nadomeščanja);
- biokemija: glukoza na tešče, HbA1c (izhodišče za perioperativno vodenje in optimizacijo terapije, pozor pri zaviralcih SGLT-2 in agonistih receptorjev GLP-1), sečnina, kreatinin, oGF, elektroliti (Na, K, Cl), bikarbonat, jetrni encimi, bilirubin, albumin (tudi za prehranski status, poleg presnovne in hepatobiliarne ocene), lipidogram – vse frakcije, CRP in po potrebi fibrinogen (subklinično vnetje, izhodiščna referenca);
- testi koagulacije: pč/INR, včasih tudi D-dimer, če je klinično indicirano;
- hormoni ščitnice: TSH, pT3, pT4 (pogosta komorbidnost);
- mikrohranila in vitamini (pomembno za želodčni obvod in malabsorptivne posege): vitamin D (25-OH-D), Ca, Mg, PTH (sekundarni hiperparatiroidizem), vitamin B12, folat, tiamin (B1) pri tveganih (bruhanje, hitra izguba telesne mase), elementi v sledovih – izborno (cink, baker, selen) in tudi vitamini A, E, K;
- inzulinska rezistenca: inzulin na tešče, pri sumu na NAFLD/NASH sočasno jetrni encimi in neinvazivni fibrotični indeksi;

- Cushingov sindrom (pri kliničnem sumu): 1 mg deksametazonski supresijski test;
- PCOS pri ženskah: testosteron, SHBG, LH/FSH, prolaktin (klinično vodeno);
- hipogonadizem pri moških: jutranji celokupni testosteron $\pm$ LH/FSH;
- β -hCG (test nosečnosti) pri vseh ženskah v reproduktivni dobi;
- urin;
- psihološka ocena: za prepoznavo motenj hranjenja, depresije, anksioznosti, odvisnosti, usposobljenost za sodelovanje, razumevanje stanja po operaciji;
- ezofagogastroduodenoskopija (EGDS): pred želodčnim obodom in pri ulkusni anamnezi/hematezi/disfagiji ali GERB, visoka prevalenca *H. pylori* (eradikacija), eventuelna pH metrija/manometrija;
- ultrazvok trebuha: zaradi tveganja za pojav žolčnih kamnov in nealkoholne zamaščenosti jeter;
- infekcijski presejalni testi;
- srčno-žilna, pulomološka ter nefrološka ocena (11).

Ključni člen pri obravnavi bolnika z debelostjo je klinični dietetik, ki vzame podrobno prehransko anamnezo s poudarkom na vnosu makro- in mikrohranil ter vzorcih prehranjevanja vključno z nočnim hranjenjem. Sestavi natančen načrt predoperativne prehrane, ki naj traja optimalno 2–4 tedne pred operacijo. Navadno svetuje zelo nizkokalorično ali nizkokalorično (800–1200 kcal/dan) visokobeljakovinska dieto (1,2–1,5 g/kg idealne telesne mase/dan), s katero zmanjšamo intraabdominalno maščevje do 17 odstotkov za lažjo izvedbo laparoskopske operacije, hkrati pa zmanjšamo volumen jeter tudi do 19 odstotkov in izboljšamo celotni presnovni profil. Prav tako priporoči nadomeščanje mikrohranil na podlagi dokumentiranih pomanjkanj, natančno se pogovori o telesni dejavnosti (150 minut/teden – ERAS) (10). Predoperativno da svoje mnenje tudi anesteziolog, ki bolnika uvrsti v razrede po klasifikaciji ASA, oceni tudi dihalno pot.

Urejanje komorbidnosti pred operacijo

- Sladkorna bolezen: cilj HbA1c < 7 %, glukoza < 8,3 mmol/l
- Hipertenzija: nadaljevanje z antihipertenzivi; prilagoditev diuretikov
- OSA (obstruktivna apneja v spanju): priporočeno presejanje s polisomnografijo, saj znatno poveča perioperativno tveganje (10)

POSEBNOSTI PO BARIATRIČNI/METABOLIČNI OPERACIJI

Bolniki po omenjeni operaciji ostajajo vse življenje v stiku z zdravstvenim sistemom – v primarni oskrbi, pri specialistih interne medicine, kirurških ali drugih subspecialnostih –, zato je nujno poznavanje:

1. anatomsko-fizioloških sprememb po posegu (spremenjena absorpcija, omejitve vnosa hrane),
2. pogostih prehranskih pomanjkljivosti (železo, vitamin B12, vitamin D, kalcij, folati, tiamin),
3. priporočenega spremljanja vključno z laboratorijem,
4. opozorilnih znakov resnih zapletov, ki zahtevajo urgentno ukrepanje,
5. posebnih okoliščin, kot so nosečnost, psihološka ranljivost in dolgoročna farmakološka terapija.

Pooperativna prehrana

Faze prehranske progresije

Po operaciji je nujno postopno uvajanje hrane, da se zaščiti anastomoza, zmanjša tveganje za zaplete in omogoči prilagoditev prebavil. Posebna pozornost mora biti namenjena vnosu beljakovin velike biološke vrednosti, in sicer 60–100 g/dan, pri visoko tveганиh tudi $\geq 1,5$ g/kg/dan, kar je nazorno prikazano v tabeli 1. Zaradi spremenjene absorpcije alkohola hitreje dosežemo višje koncentracije, kar hitro vodi v zasvojenost (10).

Tabela 1. Prehranski režim po bariatrični/metabolični operaciji

Faza prehrane	Časovni okvir	Primeri dovoljenih živil	Glavni cilji
Bistre tekočine	1. do 7. dan	Voda, nesladkan čaj, bistra juha	Preprečitev dehidracije, zaščita šiva
Tekočine z nizko vsebnostjo maščob	2. do 3. teden	Mleko, proteinski napitki, juhe	Beljakovinska podpora, več kalorij
Pire oz. kašasta hrana	3. do 4. teden	Pire, meso, ribe, mehka zelenjava	Prehod na gosto hrano, trening počasnega žvečenja
Mehka hrana	5. do 8. teden	Mehko meso, kuhane jedi	Povečanje teksture in volumna obrokov
Trdna hrana	≥ 8 . teden	Raznolika, uravnotežena prehrana	Dolgoročna prehranska stabilnost

Postoperativno obstaja tudi možnost dumping sindroma, ki zahteva multidisciplinarno obravnavo in se pojavi kmalu po posegu in nastane zaradi pospešenega iztoka želodčne vsebine v tanko črevo, kar imenujemo zgodnji sindrom, in/ali zaradi relativne hipoglikemije, ki jo uvrščamo v pozni sindrom. Zgodnji sindrom nastane zaradi hiperosmolarne vsebine v tankem črevesu → intravaskularnega premika in vagalno/vasomotorne reakcije navadno 10–30 minut po zaužitju hrane in se kaže s simptomi v gastrointestinalnem traktu, kot so slabost, krči, driska, ali pa z vazomotornimi v smislu palpitacije, omotice, oblivov (12). Mehaničen za nastanek poznega dumping sindroma je najverjetneje inkretinski in tudi nevrohumoralni odziv v smislu pospešenega inzulinskega odgovora, predvsem po visokokaloričnih obrokih in se kaže s simptomi, kot so lakota, tremor, znojenje, zmedenost, sinkopa. Vendar moramo biti pri klinični oceni omenjenega zelo previdni, saj ni nujno, da gre za hipoglikemijo, lahko nastane tudi postprandialna hipotenzija. Pri simptomih moramo vedno izmeriti glukozo v krvi in ustrezno ukrepati. Lahko pa opravimo tudi oralni glukozni tolerančni test, in sicer 50 g ali pa test mešanih obrokov (13), prav tako lahko bolnikom namestimo senzorje za kontinuirano merjenje glukoze v medceličnini (12,14,15).

Prvi terapevtski ukrep pri bolniku z dumping sindromom so planirani pogosti, majhni obroki z zmanjšano količino enostavnih ogljikovih hidratov, povečanim vnosom proteinov in vlaknin (12). V primeru, da sprememba prehrane ni zadostna, lahko poskusimo s farmakološkimi ukrepi, in sicer uvedemo alfa-glukozidazni inhibitor (akaroza), ki zmanjša pogostnost in resnost poznih hipoglikemij. V primeru neuspeha eskaliramo terapijo in uvedemo dolgodelujoči analog somatostatina, ki je učinkovit pri obeh oblikah sindroma in zmanjša izločanje inkretinskih hormonov ter upočasni praznjenje želodca (13). Pri popolnoma rezistentnih oblikah lahko posežemo po naprednih endoskopskih kirurških metodah zdravljenja (16).

NADOMEŠČANJE VITAMINOV IN MINERALOV PO OPERACIJI

Bolniki potrebujejo dosmrtno jemanje multivitaminskih in mineralnih dodatkov, saj spremembe v anatomiji in absorpciji povzročajo trajno povečano tveganje za pomanjkljivosti, kar je natančno opisano v tabeli 2 (9,10).

Tabela 2. Rutinsko nadomeščanje po bariatricni/metabolični kirurgiji.

Mikrohranilo/ nadomestek	Vdolžna resekcija želodca	Želodčni obvod po Rouxu	SADI	Opombe
Multivitamini	1-krat na dan	2-krat na dan	2-krat na dan (ojačan, z ADEK)	Mora vsebovati železo, B1, B6, cink, baker; pripravki OTC običajno niso dovolj
Železo	45–60 mg elementarnega Fe na dan	60–100 mg/ dan	≥ 100 mg /dan	Ženske v reproduktivni dobi potrebujejo več; spremljati feritin
Vitamin B12	350–1000 µg/dan peroralno ali 1000 µg im./mesec	Enako	Enako	Pri malabsorpciji raje im. oblika
Folat	400–800 µg/dan	800 µg/dan	800–1200 µg/dan	V nosečnosti ≥ 800 µg/dan (po možnosti 1 mg/dan)
Vitamin D3	2000–4000 IE/dan	3000–5000 IE/dan	≥ 5000 IE/dan	Cilj: 25(OH)D ≥ 30 ng/ ml; pogosto potrebni višji odmerki
Kalcij (citrat)	1200–1500 mg/dan (razdeljeno)	1500–2000 mg/dan	≥ 2000 mg/dan	Kalcij citrat je boljše izbira kot karbonat (absorpcija neodvisna od kisline)
Vitamin A	Ni rutinsko	Po potrebi	5000–10.000 IE/dan (oblika betakarotena)	Spremljati serumski retinol; izogibanje retinolu v nosečnosti
Vitamin E	Ni rutinsko	Po potrebi	15–50 mg/dan	Po malabsorptivnih posegih rutinsko
Vitamin K	Ni rutinsko	Po potrebi	90–120 µg/dan ali glede na INR	Ob malabsorpciji spremljati INR/protrombinski čas
Tiamin (B1)	12 mg/dan	12 mg/dan	12 mg/dan	Ob bruhanju → takoj 100–300 mg iv./im.
Cink	8–11 mg/dan	8–22 mg/dan	≥ 16–30 mg/dan	Spremljati razmerje Zn : Cu (priporočilo 8–15 : 1)
Baker	1 mg/dan	1–2 mg/dan	2–4 mg/dan	Dodajati ob višjih odmerkih cinka
Selen	55–100 µg/dan	55–100 µg/dan	100–200 µg/dan	Ni rutinsko, a priporočeno po malabsorpcijskih posegih
Beljakovine	60–80 g/dan	60–90 g/dan	≥ 90–120 g/dan	Cilj: 1,0–1,5 g/kg idealne TM/ dan

Pri nadomeščanju priporočamo uporabo lekarniških preparatov, na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo svetujemo Bariemon. Glede na to, da imajo bolniki po operaciji najpogostejše pomanjkanje železa, vitaminov B12 in D, folatov ter kalcija, svetujemo najvišje odmerke. Pri malabsorptivnih posegih moramo priporočati tudi višje odmerke vitaminov A, E, K in elementov v sledovih. Pri bruhanju nadomeščamo tiamin intravenozno, saj lahko v nekaj tednih pride do razvoja Wernickejeve encefalopatije (10).

LABORATORIJSKO SPREMLJANJE

Ker so pomanjkljivosti pogosto asimptomatske do napredovale faze, je laboratorijsko spremljanje ključno za preventivo in zgodnje zdravljenje. V tabeli 3 so prikazane priporočene laboratorijske kontrole (9).

Tabela 3. Priporočene laboratorijske preiskave krvi po bariatrični/metabolični kirurgiji.

Čas po operaciji	Obvezne preiskave	Referenčne vrednosti (okvirne)	Ukrep ob odstopanju
3 mesece	Hb, feritin, B12, folat, 25(OH)D, kalcij, PTH, albumin	Enako kot zgoraj	Če feritin < 30 → oralno železo; B12 < 200 → oralno/parenteralno nadomeščanje; 25(OH)D < 30 ng/ml → 2000–5000 IE/dan
6 mesecev	Kot pri 3 mesecih + HbA1c (pri diabetikih)	HbA1c < 6,5 % (pri remisiji sladkorne bolezni)	Prilagoditev antihiperglikemikov
12 mesecev	Kot pri 6 mesecih + cink, baker (posebej po želodčnem obvodu)	Cink: 8–22 μmol/l; baker: 12–25 μmol/l; razmerje Zn : Cu = 8–15 : 1	Če cink ↓ → dodaj cink + obvezno baker; če baker ↓ → dodaj baker
Letno (dosmrtno)	Hb, feritin, B12, folat, 25(OH)D, kalcij, PTH, albumin, kreatinin, hepatogram, pri malabsorptivnih posegih tudi vit. A, E, K	Vitamin A > 1,05 μmol/l; vit. E > 12 μmol/l; INR < 1,2	Če vit. A, E, K ↓ → rutinsko dodajanje vitaminov ADEK; pri INR ↑ → vitamin K ali dodatna ocena absorpcije
Posebne situacije (nosečnost, revizije, dolgotrajno bruhanje)	Kot letno + individualno (selen, magnezij, homocistein)	Selen > 0,8 μmol/l	Nosečnost: folat ≥ 800 μg/dan; ob bruhanju → iv. tiamin (100–300 mg/dan)
Vitamin A	Ni rutinsko	Po potrebi	5000–10.000 IE/dan (oblika betakarotena)
Vitamin E	Ni rutinsko	Po potrebi	15–50 mg/dan
Vitamin K	Ni rutinsko	Po potrebi	90–120 μg/dan ali glede na INR
Tiamin (B1)	12 mg/dan	12 mg/dan	12 mg/dan
Cink	8–11 mg/dan	8–22 mg/dan	≥ 16–30 mg/dan
Baker	1 mg/dan	1–2 mg/dan	2–4 mg/dan
Selen	55–100 μg/dan	55–100 μg/dan	100–200 μg/dan
Beljakovine	60–80 g/dan	60–90 g/dan	≥ 90–120 g/dan

ANTIHIPERTENZIVI IN ANTIHIPERGLIKEMIKI PO OPERACIJI

Z bariatrično/metabolično kirurgijo dosežemo ne le izgubo telesne mase, temveč tudi izboljšanje ali remisijo arterijske hipertenzije in SB2. Že v zgodnjem pooperativnem obdobju prihaja do izrazitih presnovnih sprememb s smislu izboljšanja inzulinske občutljivosti, povečanega izločanja inkretinov (GLP-1) in sprememb volumnskega statusa, negativne energijske bilance ter zmanjšanja simpatične aktivnosti, ki zahtevajo skrbno individualizirano prilagoditev antihipertenzivne in antihiperglikemične terapije zaradi tveganja za hipoglikemijo in hipotenzijo, kar je prikazano v tabelah 4 in 5 (17, 18, 19).

Tabela 4. Priporočila za antihipertenzivno terapijo v perioperativnem obdobju.

Faza	Cilj	Priporočilo/ukrep	Opombe/tveganja
Zgodnje pooperativno obdobje (dnevi 0–7)	Preprečiti hipotenzijo	Postopno zmanjšanje odmerkov antihipertenzivov, še posebno diuretikov	Intenzivno spremljanje krvnega tlaka (počitek, ležeče, stoječe)
1 do 4 tedne	Oceniti potrebo po zdravlilih	Če je krvni tlak v mejah (npr. sistolični < 140 mmHg), postopno ukinjanje enega zdravila, še vedno prilagajanje	Spremljanje pri ambulantnih merjenjih
3–12 mesecev	Konsolidacija terapije	Ciljno število zdravil in odmerkov — če je mogoče, vzdrževanje na minimalni terapiji	Pri ponovni potrebi po zdravlilih (npr. zaradi ponovnega porasta tlaka)
Dolgi rok (> 1 leto)	Ohranjanje krvnega tlaka v ciljih	Redna revizija terapije; če je krvni tlak normaliziran brez zdravil, lahko razmislek o ukinitvi	Spremljanje za recidiv hipertenzije

Tabela 5. Priporočila/protokol za antihiperglikemično terapijo v perioperativnem obdobju.

Faza	Cilj	Priporočilo/ukrep	Opombe/dodatne smernice
Predoperativna priprava (pred posegom)	Zmanjšati tveganje za hipoglikemijo, optimizirati kontrole	Če bolnik že uporablja inzulin, zmanjšati odmerek za vsaj 50 % pri dieti z nizkim vnosom kalorij, zaviralec SGLT-2 3 dni pred operacijo ukiniti, agonisti receptorja GLP-1 (odvisno od razpolovnega časa)	Pogosto spremljanje glukoze v krvi
Dan samega posega (dan 0)	Preprečiti hipoglikemijo	Ustaviti vsa antihiperglikemična zdravila (peroralna in inzulin)	Spremljanje glukoze v krvi in po potrebi inzulin
Prvi 1–3 dnevi po posegu	Nadzor glukoze v krvi v času omejenega peroralnega vnosa in stresa	Uporabiti subkutani hitro delujoči inzulin (in po potrebi bazalni inzulin, če vztrajajo visoke vrednosti glukoze v krvi)	Ciljna glukoza v krvi običajno 7,8–10,0 mmol/l
Dnevi 3–7	Uvedba zdravil, če je potrebno	Metformin se lahko ponovno uvede okoli 3. dne, če je ledvična funkcija ustrezna; inhibitorji SGLT2 – polno hranjenje (preprečiti dehidracijo, diabetična ketoacidoza (DKA), enako agonisti receptorjev GLP-1	Ostala zdravila z nizkim tveganjem za hipoglikemijo (DPP-4) se lahko ohranijo ali ponovno uvedejo
Teden 2 do 4	Stabilizacija terapije	Basalni inzulin se postopno titrira, če glukoza v krvi vztraja nad ciljem; nadaljnje prilagajanje peroralnih zdravil	Glukoza v krvi stabilna in nizka, zmanjšati odmerek ali ukiniti inzulin
1–12 mesecev po operaciji	Dolgotrajna prilagoditev terapije, spremljanje remisije/relapsa	Če bolnik doseže klinično remisijo, možno ukiniti ali zmanjšati antihiperglikemike	Pri ponovni hiperglikemiji postopno uvajanje zdravil z nizkim tveganjem za hipoglikemijo (npr. metformin, DPP-4) ali zaviralci SGLT2, agonisti receptorja GLP-1

POSEBNE SITUACIJE

Nosečnost po bariatrični/metabolični kirurgiji

- Časovni razmik: smernice priporočajo, da se nosečnost odloži 12–18 mesecev po operaciji, dokler se ne stabilizira telesna masa in optimizira prehranski status.
- Tveganja ob prezgodnji nosečnosti: intrauterina rastna zaostalost, prezgodnji porod, pomanjkljivosti mikronutrientov (železo, folati, B12, vitamin D).

- Priporočila:
 - o laboratorijske kontrole na 3 mesece (Hb, feritin, B12, folat, kalcij, 25(OH)D),
 - o dodatna folna kislina ($\geq 800 \mu\text{g/dan}$),
 - o multivitamini brez retinola (vitamin A v obliki betakarotena),
 - o skrb za zadosten vnos beljakovin ($\geq 75 \text{ g/dan}$).
- Dojenje: možno, a zahteva spremljanje hidracije, beljakovin in mikronutrientov (9).

Revizijske operacije

Revizijske operacije so pogoste pri nezadostni izgubi ali ponovni pridobitvi telesne mase, zapletih (GERB po vzdolžni resekciji želodca). Tveganje za pomanjkljivosti je večje kot pri primarnih posegih – zlasti železo, vitamin D in kalcij, zato je potrebno pogostejše laboratorijsko spremljanje in pogosto višji odmerki nadomestkov (9).

Psihološki in vedenjski vidiki

Bolniki po bariatrični/metabolični operaciji imajo povečano tveganje za motnje hranjenja (bulimija, kompulzivno hranjenje), depresijo in zasvojenosti (npr. alkohol, droge). Povečana je tudi incidenca zlorabe alkohola 2–3 leta po operaciji.

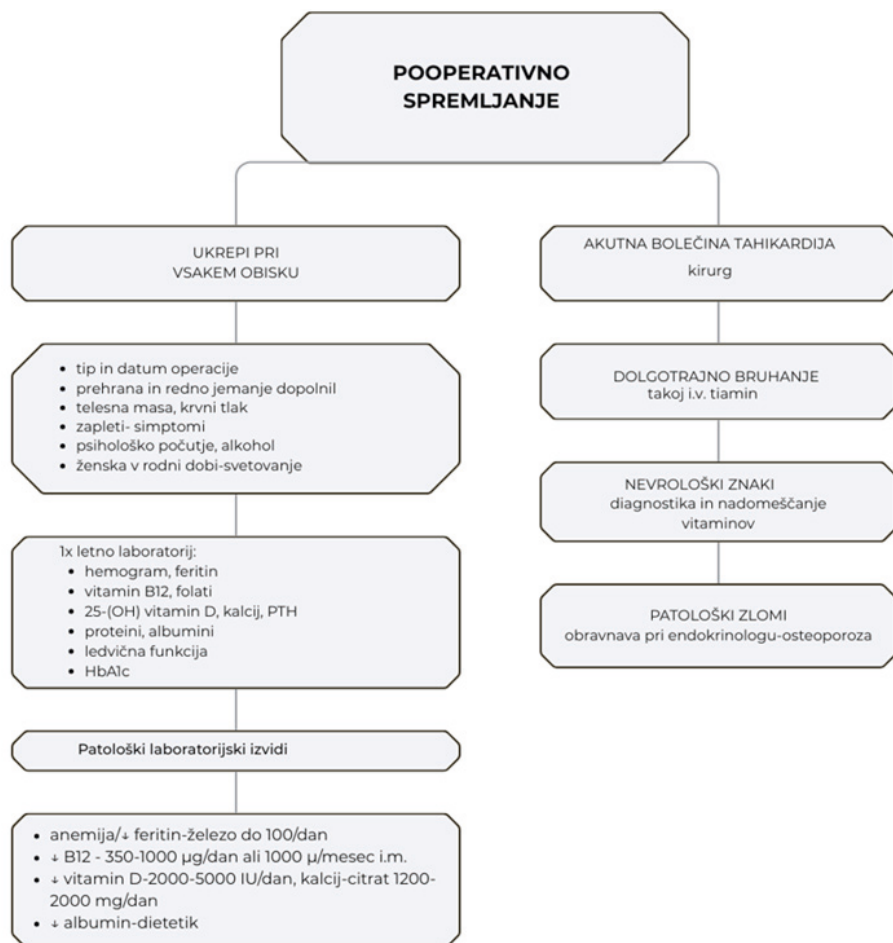
- Priporočila:
 - o redno presejanje za depresijo in zasvojenost,
 - o vključevanje psihologa/psihiatra v dolgoročno oskrbo,
 - o skupinska podpora (9).

AKUTNI IN POZNI ZAPLETI PO OPERACIJI

Dneve oziroma tedne po operaciji lahko od akutnih zapletov pričakujemo puščanje anastomoze, takrat se lahko pojavijo tahikardija, bolečine v trebuhu, vročina. Ob nenadni bolečini, napihnjenosti ali bruhanju moramo pomisliti na notranjo hernijo ali obstrukcijo. Krvavitev se kaže z meleno, hematemezo, v laboratoriju ugotavljamo znižane vrednosti hemoglobina. Zaradi vseh omenjenih stanj moramo bolnika takoj poslati na urgentni pregled h kirurgu. Subakutni zapleti se lahko razvijejo tedne in mesece po posegu in nastanejo zaradi možnih zožitev in ulkusov na anastomozi. Bolniki imajo disfagijo, bolečino po obroku in hematemezo. Pri dolgotrajnem bruhanju pa moramo vedno pomisliti na pomanjkanje tiamina in razvoj že omenjene encefalopatije s simptomi, kot so ataksija, zmedenost, nistagmus.

Kronični zapleti nastanejo v mesecih in letih po operaciji. Najpogostejši dolgoročni zaplet je anemija zaradi pomanjkanja železa, vitamina B12 in folatov. Lahko se razvije osteopenija/osteoporoza zaradi kroničnega pomanjkanja vitamina D in kalcija. Že omenjena hipoglikemija, beljakovinska malnutricija, ki je redka in resna ter zahteva hospitalizacijo in parenteralno prehrano, ter žolčni kamni zaradi hitre izgube telesne mase, zato lahko predpišemo profilaktično ursodeoksiholno kislino v prvem letu (17).

Praktična priporočila za zdravnika so nazorno prikazana v algoritmu 1.



Slika 1. Algoritem pooperativnega spremljanja.

ZAKLJUČEK

Bariatrična/metabolična kirurgija predstavlja najučinkovitejšo in dolgoročno varno metodo zdravljenja težke debelosti in njenih presnovnih zapletov. Uspeh operacije pa je odvisen od dosmrtno multidisciplinarnih oskrb. Vsak zdravnik, ki obravnava bolnika po operativnem posegu, mora razumeti, da so prehranske pomanjkljivosti pogoste in skrite, ključno je redno laboratorijsko spremljanje in ustrezno dosmrtno nadomeščanje, zavedati se mora, da obstajajo posebne situacije (nosečnost, psihološki vidiki, revizijske operacije) in da je zgodnje prepoznavanje alarmantnih znakov odločilno za preprečitev resnih zapletov.

LITERATURA

1. World Obesity Federation. WorldObesity Atlas 2024: No Area of the World is Unaffected by the Consequences of Obesity, 2024. Dosegljivo 7. 10. 2025 na URL <https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-atlas-2024>
2. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:221–62.
3. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12:40–66.
4. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22 Suppl 3:1–203.

5. Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord* 2023;24:775–93.
6. Faccioli N, Poitou C, Clément K, Dubern B. Current Treatments for Patients with Genetic Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2023;15:108–19.
7. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129:25 Suppl 2:S102–38.
8. De Luca M, Shikora S, Eisenberg D, Angrisani L, Parmar C, Alqahtani A, et al. Scientific Evidence for the Updated Guidelines on Indications for Metabolic and Bariatric Surgery (IFSO/ASMBS). *Obes Surg* 2024;34:3963–4096.
9. Benson-Davies S, Frederiksen K, Patel R. Bariatric nutrition and evaluation of the metabolic surgical patient: Update to the 2022 Obesity Medicine Association (OMA) bariatric surgery, gastrointestinal hormones, and the microbiome clinical practice statement (CPS). *Obes Pillars* 2024;13:100154.
10. Frias-Toral E, Chapela S, Gonzalez V, Martinuzzi A, Locatelli J, Llobera N, et al. Optimizing Nutritional Management Before and After Bariatric Surgery: A Comprehensive Guide for Sustained Weight Loss and Metabolic Health. *Nutrients* 2025;17:688.
11. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O’Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg* 2022;46:729–51.
12. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenus A, Siquini W, Suzuki H, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:448–66.
13. Masclee GMC, Masclee AAM. Dumping Syndrome: Pragmatic Treatment Options and Experimental Approaches for Improving Clinical Outcomes. *Clin Exp Gastroenterol* 2023;16:197–211.
14. Hazlehurst J, Khoo B, Lobato CB, Ilesanmi I, Abbott S, Chan T, et al. Society for Endocrinology guidelines for the diagnosis and management of post-bariatric hypoglycaemia. *Endocr Connect* 2024;13:e230285.
15. D’hoedt A, Vanuytsel T. Dumping syndrome after bariatric surgery: prevalence, pathophysiology and role in weight reduction – a systematic review. *Acta Gastroenterol Belg* 2023;86:417–27.
16. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2022;18:1345–56.
17. Kim TY, Kim S, Schafer AL. Medical Management of the Post Operative Bariatric Surgery Patient. 2025. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al, eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
18. Tajeu GS, Johnson E, Buccilla M, Gadegbeku CA, Janick S, Rubin D, et al. Changes in Antihypertensive Medication Following Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2022;32:1312–24.
19. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018.
20. Morgan HD, Morrison AE, Hamza M, Jones C, Cassar CB, Meek CL. The approach to a pregnancy after bariatric surgery. *Clin Med (Lond)* 2025;25:100275.