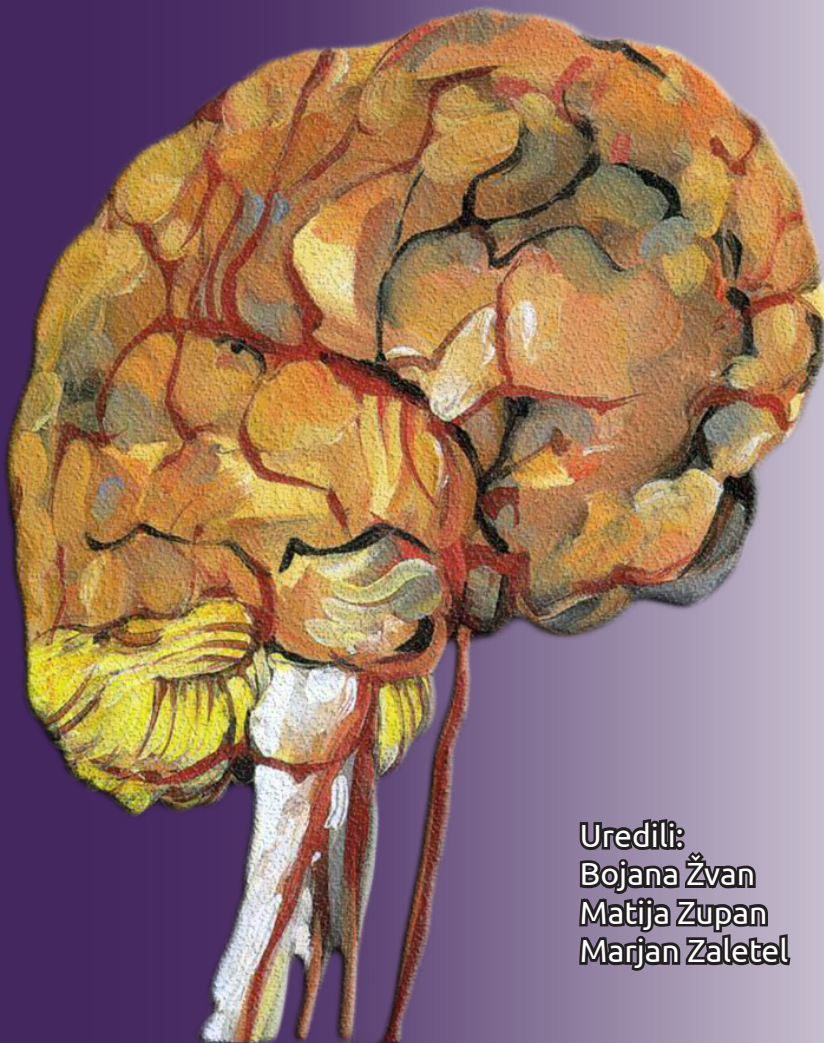


Sekcija za možganskožilne bolezni pri  
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:  
Bojana Žvan  
Matija Zupan  
Marjan Zaletel

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XII



**TeleKap**



Sekcija za možganskožilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu

**AKUTNA MOŽGANSKA KAP XII**  
zbornik poglavij strokovnega srečanja  
in  
učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente  
Medicinske in Zdravstvene fakultete

**Uredili: Bojana Žvan, Matija Zupan in Marjan Zaletel**

Ljubljana, december 2018



**TeleKap**

# AKUTNA MOŽGANSKA KAP XII

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

Uredili: **Bojana Žvan, Matija Zupan in Marjan Zaletel**

Jezikovni pregled: Nina Skube, LPI.si

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 200 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, december 2018

© Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.831-005.1(082)(0.034.2)

AKUTNA možganska kap XII [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete / uredili Bojana Žvan, Matija Zupan in Marjan Zaletel. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2018

ISBN 978-961-93772-5-3

1. Žvan, Bojana

297637376

Izdajo publikacije sta omogočila:

**Sekcija za možganskožilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu in**

**Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni**

**v sodelovanju s slovenskimi in tujimi strokovnjaki**



**TeleKap**

## KAZALO

---

|  |   |    |
|--|---|----|
| Žvan B.  | Predgovor   | 17 |
| Žvan B.  | Preface   | 19 |
| Tetičkovič E.  | Recenzija učbenika Akutna možganska kap XII   | 21 |
| Tetičkovič E.  | Review of the Acute stroke XII textbook   | 25 |
| Demarin V.   | The role of art in enhancement of stroke recovery / Vloga umetnosti pri izboljšanju okrevanja po možganski kapi   | 29 |
| Žvan B.,<br>Zupan M.,<br>Zaletel M.                                | Predstavitev nacionalne mreže TeleKap, uporabnost in vizija / Introduction of the TeleKap national network, usefulness and vision   | 39 |
| Zupan M.,<br>Štular Ž.   | Vpliv nacionalne mreže TeleKap na povečanje intravenske trombolize in mehanične revaskularizacije / The impact of the TeleKap national network on the increase of intravenous thrombolysis and mechanical revascularisation                                   | 51 |
| Hohenbichler K.,<br>Hubert G. J.,<br>Hubert N.,<br>Müller-Barna P. | Which quality measures do we need to monitor in a telestroke network? / Katere dejavnike kakovosti naj spremljamo v mreži telekap?  | 61 |
| Žvan B.  | Usposabljanje v nacionalni mreži TeleKap / Training in the TeleKap national network   | 63 |
| Müller-Barna P.,<br>Žvan B.,<br>Hubert G.                          | European recommendations on telestroke: a brief summary of the European Stroke Organisation Telestroke subcommittee recommendations / Evropska priporočila o telekapi: kratek povzetek priporočil pododbora za telekap evropske organizacije za možgansko kap | 73 |

---

|                                  |   |     |
|----------------------------------|---|-----|
| Šoštarič Podlesnik M.            | Pomen standardnih organizacijskih postopkov (SOP) v nacionalni mreži TeleKap / The importance of standard organizational procedures (SOP) in the TeleKap national network   | 79  |
| Robida A.                        | Strukturirano komuniciranje v nacionalni mreži TeleKap in njen vpliv na kakovost sistema / Structural communication in the TeleKap national network and its impact on the quality of the system                     | 85  |
| Ožek B.,<br>Rigler I.            | Celostna oskrba bolnikov z možgansko kapjo pri urgentnem transportu v terciarni center / Comprehensive care of stroke patients during urgent transportation to a tertiary center                                    | 93  |
| Müller-Barna P.,<br>Becker N.    | TeleVertigo – a new TEMPiS project / TeleVertigo – novi projekt TEMPiS  | 103 |
| Zaletel M.                       | Posnemovalke akutne ishemične možganske kapi v mreži TeleKap / Acute ischaemic stroke mimics in the TeleStroke system   | 107 |
| Arsovska A.                      | Ischemic stroke of unknown origin / Ishemična možganska kap neznanega izvora  | 119 |
| Budinčević H.                    | Kako izbrati oralno antikoagulantno zdravilo v sekundarni preventivi možganske kapi – novosti / How to choose an oral anticoagulant in the secondary stroke prevention – an update                                  | 127 |
| Avsenik J.,<br>Šurlan Popović K. | Nevroradiološke slikovne metode v nacionalni mreži TeleKap in odločitve za zdravljenje (prikaz primerov) / Neuroradiological imaging methods in the TeleKap national network and treatment decisions (case reports) | 137 |
| Milošević Z.,<br>Jeromel M.      | Mehanična revaskularizacija v nacionalni mreži TeleKap in specifični izzivi za izbiro bolnikov / Mechanical revascularization in the TeleKap national network and specific challenges for patients' selection       | 145 |



|   |   |     |
|---|---|-----|
| Velnar T.,<br>Žele T.,<br>Bošnjak R.                    | Vloga nevrokirurga in prikaz kliničnih primerov v nacionalni meži TeleKap / The role of neurosurgeon and presentation of clinical cases in the TeleKap national network (telestroke)                            | 151 |
| Kenda J.  | Primer bolnice s Fabryjevo boleznijo / Fabry disease – Patient's case   | 155 |
| Cokan Vujkovic A.                                       | Možganske kapi pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo / Ischaemic stroke in patients with Fabry disease   | 163 |
| Vujkovic B.   | Pomen nacionalnega centra za Fabryjevo bolezen v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec / Importance of the national center for Fabry disease in the General hospital Slovenj Gradec                                 | 169 |
| Zaletel M.,<br>Keček Plešec K.,<br>Pegam A.,<br>Žvan B. | Prevalenca glavobola in migrene v slovenski delovno aktivni populaciji ter njun vpliv na produktivnost / Prevalence of headache and migraine in the Slovene working population and their impact on productivity | 177 |
| Andrej Šikovec,<br>Jan Kobal                            | Karotidna endarterektomija v lokalni/ regionalni anesteziji / Carotid endarterectomy in local/regional anaesthesia  | 187 |
| Vesna Papuga,<br>Slavka Topolič                         | Akupunktura po preboleli možganski kapi / Acupuncture in stroke treatment   | 191 |



## SEZNAM AVTORJEV

---

**prof. dr. Anita Arsovska, FESO, SAFE Board member**

Ss Cyril and Methodius University in Skopje, University Clinic of Neurology,  
Bulevar Majka Tereza 17, 1000 Skopje, Macedonia  
in

Saints Cyril and Methodius University in Skopje, Medical Faculty,  
50 Divizija 6, 1000 Skopje, Macedonia  
E-pošta: anita70mk@yahoo.com

**asist. Jernej Avsenik, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana  
E-pošta: jernej.avsensnik@gmail.com

**Nina Becker**

Staedtisches Klinikum Muenchen GmbH, Department of Neurology, TEMPiS,  
Klinikum Harlaching,  
Sanatoriumsplatz 2, 81545 Munich, Germany

**prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za  
nevrokirurgijo,  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana  
E-pošta: roman.bosnjak@kclj.si

**doc. dr. Hrvoje Budinčević, dr. med.**

Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za neurologiju, Zavod za  
cerebrovaskularne bolezni i intenzivnu neurologiju, 10000 Zagreb, Croatia  
E-pošta: hbudincevic@gmail.com

**Andreja Cokan Vujkovic, dr. med.**

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za interno medicino, odsek za  
nevrologijo, Center za zdravljenje Fabryjeve bolezni,  
Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec  
E-pošta: andreja.cokan@sb-sg.si

**prof. dr. Vida Demarin, FAAN, FAHA, FEAN, FESO, Fellow of Croatian Academy  
of Sciences and Arts**

International Institute for Brain Health,  
Ulica Grada Vukovara 271, 10000 Zagreb, Croatia  
E-pošta: vida.demarin@gmail.com

**Katharina Hohenbichler, dr. med.**

Munich Municipal Hospital, Department of Neurology, TEMPiS network,  
Germany

**Gordian J. Hubert, dr. med.**

Munich Municipal Hospital, Department of Neurology, TEMPiS network,  
Germany

**Nikolai Hubert, dipl. biol.**

Munich Municipal Hospital, Department of Neurology, TEMPiS network,  
Germany

**doc. dr. Miran Jeromel, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo, Oddelek  
za diagnostično in intervencijsko nevroradiologijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

in

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za radiologijo, Oddelek za  
diagnostično in intervencijsko radiologijo,

Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

E-pošta: miran.jeromel@sb-sg.si

**Kaja Keček Plesec, mag. farm.**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,

Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

**Jana Kenda, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za  
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: jana.kenda@kclj.si

**doc. dr. Jan Kobal, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za  
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

in

Medicinski in kirurški center Avelana,

Dobrava 72, 8222 Otočec

E-pošta: jan.kobal@kclj.si

**mag. Zoran Milošević, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo, Oddelek  
za diagnostično in intervencijsko nevroradiologijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: zoran.milosevic@guest.arnes.si

**Peter Müller-Barna, dr. med.**

Munich Hospital Harlaching, Department of Neurology, TEMPiS network,  
Sanatoriumsplatz 2, 81545 Munich, Germany

E-pošta: peter.mueller-barna@muenchen-klinik.de

**Branka Ožek, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: branka.ozek@kclj.si

**mag. Vesna Papuga, dr. med.**

Splošna bolnišnica Celje,  
Oblakova ulica 5, 3000 Celje  
E-pošta: papugavesna@gmail.com

**Andraž Pegam, mag. farm.**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,  
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

**Igor Rigler, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: igor.rigler@kclj.si

**izr. prof. dr. Andrej Robida, dr. med.**

Center za izboljševanje kakovosti in varnosti zdravstvene obravnave Prosunt  
d.o.o.,  
Blejska cesta 13, 4260 Bled  
E-pošta: andrej.robida@prosunt.si

**Andrej Šikovec, dr. med.**

Medicinski in kirurški center Avelana,  
Dobrava 72, 8222 Otočec  
in  
Splošna bolnišnica Novo mesto,  
Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

**asist. mag. Marija Šoštarič Podlesnik, dr. med.**

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,  
Oblakova ulica 5, 3000 Celje  
E-pošta: manca.sostaric@gmail.com

**izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana  
E-pošta: katarina.surlan@gmail.com

**Živa Štular, dr. med.**

Zdravstveni dom Ljubljana, Splošna nujna medicinska pomoč,  
Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana  
E-pošta: zivastular@gmail.com

**prim. prof. dr. Erih Tetičkovič, dr. med., svetnik**

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

**Slavka Topolič, dr. med.**

Thermana d.d.,  
Zdraviliška cesta 6, 3270 Laško  
E-pošta: slavka.topolic@gmail.com

**doc. dr. Tomaž Velnar, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za  
nevrokirurgijo,  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

**prim. Bojan Vujkovic, dr. med.**

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za interno medicino, odsek za  
nevrologijo, Center za zdravljenje Fabryjeve bolezni,  
Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec  
E-pošta: bojan.vujkovic@sb-sg.si

**asist. dr. Tilen Žele, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za  
nevrokirurgijo,  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

**prof. dr. Marjan Zaletel, dr. med., svetnik**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Nacionalni  
center TeleKap in Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno  
nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: marjan.zaletel@kclj.si

**Vid Zgonc, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za  
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: vid.zgonc@kclj.si

**dr. Matija Zupan, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Nacionalni  
center TeleKap in Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno  
nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: matija.zupan@kclj.si



**prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., viš. svet., FESO**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Nacionalni center TeleKap in Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: [bojana.zvan@kclj.si](mailto:bojana.zvan@kclj.si)



## PREGOVOR

---

»Nič na celem svetu ni nevarnejše od iskrene nevednosti in vestne neumnosti.«  
Martin Luther King

Danes ni dvoma, da je telemedicina koristna in da jo je vredno zagotavljati na vseh strokovnih področjih medicine, kjer se soočajo s pomanjkanjem strokovnjakov. Največjo vlogo je odigrala na področjih, ki predstavljajo nujna stanja v medicini. Prav možganskožilne bolezni so ene izmed takšnih stanj, saj je za izid bolezni ključen čim krajši čas od začetka dogodka do zdravljenja. V ta namen smo v Sloveniji uresničili pomoč oddaljenim krajem preko telemedicinske mreže. Nacionalna mreža TeleKap je nov pristop k zdravljenju bolnikov z možgansko kapjo, ki vključuje specialiste s področja vaskularne nevrologije za pomoč oddaljenim bolnišnicam, kjer teh specialistov ni na voljo.

Nobene stroke ni mogoče uveljaviti niti izvajati brez ustreznega izobraževanja in usposabljanja. Izobraževanje pomeni pridobivanje znanja na splošno in je vezano na določeno področje dela ali določen poklic, na primer medicinska fakulteta je odgovorna za izobraževanje s področja medicine. Usposabljanje oziroma pridobivanje dodatnih znanj pa je proces pridobivanja, razvijanja in izboljšanja tistih sposobnosti, veščin, navad ter kompetenc zaposlenih, ki jim bodo omogočile večjo učinkovitost in s tem doseganje ciljev na nekem področju. V našem primeru to velja za področje telekapi. Da bi ohranili kakovost v nacionalni mreži TeleKap, mora biti vzpostavljen program usposabljanja za izvajalce in uporabnike telemedicinskih storitev tako v svetovalnem centru kot v oddaljenih mrežnih bolnišnicah. Strokovno izpopolnjevanje se mora stalno izvajati na področju medicinskega in tudi tehničnega ter informacijskega znanja, kar je nujno za optimalno kakovost obravnave bolnikov.

Za preživetje posameznika in družbe morajo obstajati pravila ter standardi. Pa ne samo o odnosih med ljudmi, ki določajo, katera vedenja so zaželena, katera nezaželena in katera prepovedana, oziroma sankcionirana, temveč pravila, ki veljajo za celokupnost ljudi in družbenih skupin ter njihovih medsebojnih odnosov, v okviru katerih zadovoljujejo svoje potrebe. Torej je poglobitna lastnost vsake družbe njena organiziranost, še posebej organiziranost na področju zdravstvenega varstva, kjer lahko že najmanjši spodrseljaj človeku povzroči ogromno škodo, ki jo lahko plača s poslabšanjem zdravstvenega stanja ali celo z življenjem. Ker se tega družba dobro zaveda, je vzpostavila akreditacijske standarde za zdravstvene organizacije, ki veljajo za vse zdravstvene storitve ter za vsa okolja in lokacije. Obravnavajo varnost zaposlenih, pacientov in obiskovalcev v zdravstvenih organizacijah. Izvajalci storitev uporabljajo te standarde za nenehno izboljševanje kakovosti in varnosti njihove oskrbe ter pri upravljanju učinkovitosti njihove uspešnosti in podpirajo razvoj. Standardi spodbujajo obveznost in odgovornost za kakovost in varnost storitev. Pri tem je ključno tudi doseganje moralnih standardov. Bistvo moralnosti je ponotranjenje teh standardov in pravil, ki tako postanejo



notranji etični principi posameznikov. Klinični center ima celo etična pravila za zaposlene.

Nacionalni koordinator mreže TeleKap mora biti vaskularni nevrolog, ki je, zaradi svojega znanja in izkušenj na nacionalni ravni, odgovoren za razvoj ter uspešno delovanja programa. Je ključna oseba, ki dviguje entuziazem in vzdušje ter goji dobre odnose med osebjem v mreži TeleKap. Ne samo, da se mora vodja stalno izobraževati po vnaprej določenem kurikulumu, temveč mora za vse sodelavce zagotavljati veljavne pogodbe, licence in klinična pooblastila ter urnik usposabljanj in izobraževanj osebju v vseh bolnišnicah znotraj mreže. Zagotavljati mora celostni nadzor nad programom TeleKap.

Slovenska mreža TeleKap v tem trenutku še vedno nima vzpostavljene organizacije, ki jo narekujejo ameriška ter evropska priporočila in ki je bila predstavljena na strokovnem srečanju Akutna možganska kap XI. Center nacionalnega pomena v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) po štirih letih delovanja mreže TeleKap še ni bil uresničen. Nima vodje na nacionalni ravni – nacionalnega koordinatorja – niti vodij v mrežnih bolnišnicah – mrežnih koordinatorjev –, kaj šele vodilnih medicinskih sester na vseh ravneh. Nima vzpostavljenih programov za usposabljanje in izobraževanje za vse ključne osebe v omrežju TeleKap, zato jih tudi ne izvaja. Nima vzpostavljenih kazalnikov kakovosti in standardnih organizacijskih postopkov (SOP-jev), kaj šele njihovo izvajanje in spremljanje. Nima registra bolnikov obravnavanih v mreži TeleKap in zato nimamo povratnih informacij, da bi lahko spremljali kazalnike kakovosti, zlasti izide zdravljenja. Delo v mreži TeleKap je zato tvegano tako za izvajalce kot prejemnike in ne nazadnje za bolnike, saj praktično nima vzpostavljene organizacije. Program TeleKap je ostal na tretjini predvidenega razvoja, saj ga nihče ne izvaja in nikomur v upravi UKCL niti na državni ravni zanj ni mar. Zato apeliram na vse ključne organizacije in odgovorne osebe v UKCL in državi, da prisluhnejo ter prepoznajo trenutne težave v mreži TeleKap in pomagajo vzpostaviti in uresničiti njeno delovanje po načelih ter priporočilih razvitih držav. Razlog za takšno stanje ni nevednost ali neznanje, pač pa brezbržnost odgovornih.

*Prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., višja svetnica, FESO*

## PREFACE

---

"Nothing in the world is more dangerous than sincere ignorance and conscientious stupidity" Martin Luther King

Today, there is no doubt that telemedicine is useful and that it is worth providing it in all professional fields of medicine where they face a lack of experts. Telemedicine has played the major role in the fields that represent urgent medical conditions. One of these conditions are cerebro-vascular diseases as the outcome of the disease largely depends on the shortest possible period of time from beginning of the event to the treatment. For that purpose, we implemented a help to the distant areas in Slovenia through the telemedical network. The TeleKap (telestroke) national network is a new approach to treatment of patients with stroke that includes specialists in the field of vascular neurology for helping the remote hospitals where such specialists are not available.

No profession can be implemented nor performed without proper education and training. Education means a general obtain of the knowledge and is related to a certain field of work or a certain profession, for example, Faculty of Medicine is responsible for education in the medical field. Training or obtaining additional knowledge is a process of obtaining, developing, and improving those capabilities, skills, habits, and competences of the employees that will enable them a higher efficiency and thus reaching goals in the particular field. In our case, this applies to the field of telestroke. In order to maintain quality in the TeleKap national network, we need to establish training program for performers and users of the telemedical services in advisory centre as well as remote network hospitals. Professional development shall be constantly implemented in the field of medical as well as technical and information knowledge, which is a must for optimal quality of patient's treatment.

There must be rules and standards in order for the individual and society to survive. And rules must exist not only for relationships among people that determine which behaviours are desired, which are undesired, and which are prohibited or sanctioned, but there must be rules that apply to the overall of people and social groups and their inter-relations within which they meet their needs. Thus, the main characteristic of every society is its organization, especially in the field of healthcare, where the slightest slippage can cause a huge damage resulting in deterioration of health state or even with life. As the society is well aware of this, it established accreditation standards for healthcare organizations that apply to all healthcare services and for all environments and locations. They deal with safety of employees, patients, and visitors in healthcare organizations. Service providers use these standards for continuous improvement of quality and safety of their care while managing efficiency of their performance and support development. Standards promote obligation and responsibility for quality and safety of services. The attainment of moral



standards is also a key to this. The essence of morality is internalization of these standards and rules, which in this way become internal ethical principles of individuals. The clinical Centre even has ethical rules for employees.

National coordinator of the TeleKap network must be a vascular neurologist, who is due to their knowledge and experience at national level responsible for development and successful operation of the program. They are a key person who raises enthusiasm and atmosphere and has good relationships with the personnel in the TeleKap network. The leader must not only continuously train under the predetermined curriculum, but must also provide valid contracts, licences, and clinical authorisations, as well as schedule of trainings and educations of all colleagues to the personnel in all hospitals within the network. They must provide a comprehensive control over the TeleKap program.

Currently, Slovenian TeleKap network has not yet established organization dictated by the American and European recommendations and that was presented at the expert meeting Acute Stroke XI. After four years of the TeleKap network operation, the centre of national importance has not yet been established at University Medical Centre Ljubljana (UMCL). There is no manager at national level – national coordinator and managers at network hospitals – network coordinators, nor managing nurses at all levels. There are no established programs for training and educations for all key persons at the TeleKap network, therefore, they are also not implemented. There are no quality indicators and standard organizational procedures (SPOs), let alone are they implemented and monitored. There are no records of patients treated at the TeleKap network, thus we lack feedback in order to monitor quality indicators, especially treatment outcomes. Therefore, work in the TeleKap network is highly risky for performers as well as receivers and patients as there is no organization of any kind. The TeleKap program remained at the third of the intended development as nobody is implementing it, and nobody in the UMCL administration as well as at national level cares about it. Therefore, I appeal to all key organizations and responsible persons at UMCL and at national level to listen to and recognize current problems in the TeleKap network, and help to establish and realize its operation under the principles and recommendations of the developed countries. The reason for such situation is not ignorance or lack of knowledge but indifference of the responsible persons.

*prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., višja svetnica, FESO*





(Uredniki B. Žvan, M. Zupan, M. Zaletel)

Ponovno je pred nami publikacija, že 12. učbenik s področja možganskožilnih bolezni *Akutna možganska kap XII*, ki je namenjen vsem, ki jih zanima obravnava bolnikov z akutno možgansko kapjo na daljavo s pomočjo telemedicine v nacionalni mreži TeleKap. TeleKap je slovensko telekomunikacijsko omrežje, ki ponuja 24-urno pomoč strokovnega znanja s področja žilne nevrologije in je namenjeno premagovanju težav oddaljenim predelom v državi, kjer žilnega nevrologa nimajo na voljo.

V prvem sklopu predavanj avtorji opisujejo razvoj telemedicinske mreže v Sloveniji. Predstavljeni so rezultati o uporabi intravenske trombolize v zaporednih časovnih obdobjih treh let, podani so kritična ocena o učinkovitosti mreže in predlogi za izboljšave. Slovenska mreža TeleKap bi lahko služila kot vzorčni model državam s primerljivimi razmerami, saj se je izkazala za uspešen in hkrati varen način obravnave bolnikov z možgansko kapjo. V nadaljevanju so predstavljeni izhodi po intravenski trombolizi in mehanski revaskularizaciji, ki kažejo, da je obravnava v mreži TeleKap učinkovita ter dovolj kakovostna za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi na daljavo. Primerjava z mednarodnimi raziskavami s področja mehanske tromboektomije kaže na prednost sistematske uporabe CT-perfuzije za izbiro primernih kandidatov v sistemu TeleKap. Zanimivo je poglavje nemške avtorice dr. K. Hohenbichler iz bavarske mreže TEMPis o uporabi kazalcev kakovosti pri teleobravnavi, kjer avtorica poudarja njihov pomen za izboljšanje izidov pri zdravljenju in uvajanju oziroma izboljševanju delovnih procesov. Sodobne smernice na področju telemedicinske obravnave možganske kapi so predstavljene v poglavju Kratek povzetek priporočil evropskega pododbora za telekap pri Evropski organizaciji za možgansko kap (ESO), ki so bila nedavno, v soavtorstvu prof. dr. B. Žvan, objavljena v *European Stroke Journal*. Poglavje o usposabljanju v mreži TeleKap nudi pregled trenutnega stanja izobraževanja in usposabljanja v omrežju TeleKap ter predlog priporočil ponudnikom in uporabnikom telemedicinskih storitev za merjenje ter izboljšanje izpopolnjevanja in usposabljanja v mreži. Opisane so vloge, kot so nacionalni koordinator, lokalni koordinator, konzultanti in drugo osebje v Centru TeleKap in mrežnih bolnišnicah, ki so ključnega pomena za optimalno delovanje mreže. V članku asist. mag. M. Šoštarč-Podlesnik je poudarjen pomen pravilne komunikacije med udeleženci s podporo standardiziranih operativnih postopkov (SOP-jev), saj zagotavljajo celovit niz trdnih meril, ki opisujejo korake upravljanja za en sam klinični pogoj ali vidike organizacije. Ti postopki bi se nujno morali uvajati in izvajati na vseh zdravstvenih področjih za vsakega bolnika v vsakodnevni klinični praksi, ne pa samo za posebne skupine bolnikov.

V poglavju televertigo je avtor dr. P. Müller-Barna predstavil računalniški sistem za pomoč pri ugotavljanju vzrokov vrtoglavice. Omogoča zaznavanje

subtilnih očesnih znakov, ki pomagajo ločevati med perifernimi in centralnimi vzroki vrtoglavice. Sledijo poglavja, ki obravnavajo Fabryjevo bolezen. Poudarek je na diagnostičnih postopkih pri mladih bolnikih z možgansko kapjo. Prim B. Vujkovic opisuje pomen Nacionalnega centra za Fabryjevo bolezen, ki je pomemben za celovito obravnavo teh bolnikov na osnovi multidisciplinarnega pristopa. Novost za nacionalno mrežo TeleKap bi bil razvoj sistema kakovosti, ki ga predstavlja priznani strokovnjak za kakovost prof. dr. A. Robide. Prikazana je strukturirana komunikacija v obliki zaprte pentlje in ISIOP-metode. Natančna in hitra komunikacija je namreč ključna za učinkovite postopke pri telekomunikaciji. Sklop poglavij iz tematike oskrbe, preventive in rehabilitacije bolnikov po možganski kapi ponuja poglavja o ishemični kapi neznane etiologije. Koncept embolične kapi neznanega izvora (ESUS) se je v zadnjih raziskavah pokazal kot nepopoln. Vendar prof. dr. A. Arsovska kljub temu meni, da je antikoagulantno zdravljenje smiselno pri nekaterih bolnikih, ki imajo visoko tveganje za možgansko kap. Poglavje o posnemovalkah možganske kapi prikaže dodatne diagnostične možnosti z računalniško tomografsko perfuzijo. Metoda je v sistemu TeleKap izredno koristna in uporabna, zato bi jo lahko izvajale vse mrežne bolnišnice tedaj, ko se izkaže indikacija. V poglavju o izbiri oralnih antikoagulantov gre za pregled antikoagulantnega zdravljenja pri atrijski fibrilaciji s poudarkom na novih oralnih zdravilih, ki imajo manj stranskih učinkov in so enako ali bolj učinkovita kot varfarin. V članku Celostna oskrba bolnikov z možgansko kapjo je natančen opis, kako je treba ravnati s huje prizadetimi bolniki z možgansko kapjo ob njihovi premestitvi iz mrežnih bolnišnic, ki so del sistema TeleKap, v terciarni center. Poudarjeno je, da le z usklajenim delovanjem na vseh nivojih, od sekundarne ravni v mrežnih bolnišnicah preko transporta do terciarne bolnišnice, lahko bolnikom zagotovimo optimalno zdravljenje. Poglavje akad. prof. dr. V. Demarin je namenjeno vlogi umetnosti in še posebej glasbe v rehabilitaciji bolnikov z možgansko kapjo. Splošno spoznanje je, da vsa zvrst umetnosti aktivira možgane in prispeva k obnovi po možganski kapi. V zadnjih treh poglavjih je opisana korist timskega sodelovanja z drugimi medicinskimi področji v nacionalni mreži TeleKap, še zlasti z nevroradiologi in nevrokirurgi. V poglavju o nevroradioloških slikovnih metodah in mehanskih revaskularizacijah so opisani slikovni diagnostični načini ter možnosti novejših nevroradioloških in intervencijskih metod. Vloga nevrokirurga v sistemu TeleKap je opisana v zadnjem poglavju. Avtor vidi pomen v hitrem in preprostem dostopu do podatkov, pomembnih za nevrokirurško zdravljenje, in s tem hitrejšo ter kakovostnejšo zdravstveno oskrbo.

Pravijo, da resnična ljubezen nikoli ne zamre. Verjetno je kar nekaj resnice na tem. Čeprav sem že vrsto let iz aktivnega, poklicnega dela, pa vendar mi je ljubezen do vaskularne nevrologije ostala za vedno. Zato sem tudi s ponosom in velikim veseljem sprejel povabilo za recenzijo prispevkov na Možganski kapi XII. Zelo so me razveselili, saj prinašajo vedno kakšno novo spoznanje. Ne smemo pozabiti, da je njihovo ohranjanje odraz vztrajnega strokovnega dela in iskanja novih resnic slovenskih nevroloških zagnancev ter strokovnjakov, usmerjenih v vaskularno patologijo.

Že v recenziji Akutna možganska kap VIII sem leta 2013 brez lažnega laskanja iskreno čestital in se zahvalil spoštovani prof. dr. Bojani Žvan, ki je postavila temelje slovenskemu sistemu TeleKapi. Naslednje leto sem zapisal: »Vsekakor ne moremo mimo ugotovitve, da bi bila potrebna čimprejšnja dejanska oživitvev TeleKapi, ki je nuja v sodobni nevrovaskularni medicini.«

In kje smo danes? Priznati moram, da sem razočaran prebral zadnji odstavek predgovora glavne urednice, da je program TeleKap ostal na tretjini predvidenega razvoja z vsemi neuresničenimi cilji, brez vzpostavljene organizacije, ki jo narekujejo ameriška in evropska priporočila, z vsemi navedenimi pomanjkljivostmi. Ali naši družbi resnično ni mar za program TeleKap?! Zato se iskreno pridružujem podanemu apelu vsem ključnim organizacijam v državi.

Mislím, da nas mora poslej vse voditi iskrena misel, ki jo je izrekel Frank Lloyd Wright: »Vedno se zgodi tisto, v kar resnično verjameš, in prav ta vera uresničuje stvari. Mislím, da se nič ne zgodi brez te globoke vere.« Le tako bomo dosegli tisto raven TeleKapi, ki smo si jo zastavili v dobro vseh bolnikov z akutno možgansko kapjo po vsej Sloveniji.

In kaj je lepšega za zaključek kot sicer oguljena, stokrat zlorabljená, kljub temu večna resnica, ki jo je zapisal Antoine de Saint-Exupery v Malem princu: »Kdor hoče videti, mora gledati s srcem. Bistvo je očem nevidno.«

*Prim. prof. dr. Erih Tetičkovič, dr. med., svetnik*



## REVIEW OF THE ACUTE STROKE XII TEXTBOOK

---

(Editors B. Žvan, M. Zupan, M. Zaletel)

Again, a publication is published, a 12th textbook in the field of cerebrovascular diseases *Acute Stroke XII*, which is intended to all interested in remote treatment of patients with acute stroke using telemedicine in the national TeleKap network. TeleKap is a Slovenian telecommunication network that offers 24-hour help provided by expert knowledge in the field of vascular neurology, and is designed to overcome problems in distant parts of the country where they do not have available vascular neurologist.

In the first part, authors describe the development of a telemedicine network in Slovenia. Results regarding the use of intravenous thrombolysis in successive time periods of three years are presented, and a critical evaluation of the effectiveness of the network and suggestions for improvements is presented. Slovenian TeleKap network could be a sampling model for countries with comparable conditions as it proved to be a successful and at the same time safe way of treatment of patients suffering from stroke. Further, outcomes after intravenous thrombolysis and mechanical revascularization are presented, which indicate that treatment in the TeleKap network is efficient and qualitative enough for distant treatment of acute ischemic stroke. Comparison with international researches in the field of mechanical thrombectomy indicated the advantage if systematic use of CT perfusion for selection of the proper candidates in the TeleKap system. There is an interesting chapter written by the German author K. Hohenbichler from Bavarian network TEMPiS on the use of quality indicators in tele-treatment, where author emphasizes their importance for improvement of outcomes in treatment and implementation or improvement of working processes. Modern guidelines in the field of telemedical treatment of stroke are presented in the chapter "Short summary of recommendations of European subcommittee for telestroke in European Stroke Organization (ESO)" that were recently published in European Stroke Journal. Co-author is prof. dr. B. Žvan. A chapter on training in the TeleKap network offers a review of the current situation of education and training in the TeleKap network, as well as a suggestion of recommendations for providers and users of telemedical services for measurement and improvement in the network. There is also a description of roles, such as national coordinator, local coordinator, consultants, and other personnel in the TeleKap Centre and network hospitals that are of a key importance for optimum network operation. In the article by mag. M. Šoštarič-Podlesnik, the importance of a correct communication among participants with a support of standardized operative procedures (SPOs) is highlighted, as they provide a comprehensive set of solid standards that describe levels of management for a single clinical condition or organization's perspectives. These procedures should be introduced and performed in all medical fields for every patient in every-day clinical practice, and not only for special groups of patients.



In the Televertigo chapter, author, dr. P. Müller-Barna, presented computer help system for help in determination of causes of vertigo. It enables detection of subtle eye signs that help to differ between peripheral and central causes of vertigo. This is followed by chapters dealing with Fabry disease. The emphasis is on diagnostic procedures in young patients suffering from stroke. Prim B. Vujkovic describes the importance of National Centre for Fabry disease that is important for a comprehensive treatment of these patients based on the multidisciplinary approach. A novelty for the national TeleKap network would be a development of quality system presented by a renowned quality expert prof. dr. A. Robida. Further, a structured communication in a form of a closed loop and ISIOP method is presented. Accurate and rapid communication is a key to efficient procedures in telecommunication. A set of chapters on the topic of care, prevention, and rehabilitation of patients after stroke offers chapters on ischemic stroke of unknown aetiology. In recent researches, a concept of embolic stroke of unknown origin (ESUS) proved as incomplete. However, despite this prof. dr. A. Arsovska believes that anticoagulant therapy is still reasonable in some patients, who have a high risk for a stroke. A chapter on stroke mimic reveals additional diagnostic options using computer tomographic perfusion. This method is extremely useful in the TeleKap system. Therefore, all network hospitals could implement it in the event of indication. In the chapter on the choice of oral anticoagulants, there is a review of anticoagulant treatment in atrial fibrillation with emphasis on new oral medicines that have less side effects and are equally or more efficient than Varfarin. In the article Comprehensive Care of Patients with Stroke, there is a detailed description on how to treat seriously affected patients with stroke at their transfer from network hospitals that are a part of the TeleKap system to tertiary centre. It is emphasized that only coordinated operation at all levels, from a secondary level at network hospitals through transport to tertiary hospital, we can guarantee a patient an optimum treatment. A chapter of acad. prof. dr. V. Demarin is dedicated to the role of art, especially music in rehabilitation of patients with stroke. A general finding is that all forms of art activate brain and contributes to renewal after stroke. The last three chapters describe the benefits of team cooperation with other medical areas in national TeleKap network, especially with neuroradiologists and neurosurgeons. A chapter on neuroradiological scanning methods and mechanical revascularisations describes imaging diagnostic ways and possibilities of modern neurocardiological and intervention methods. The last chapter describes the role of a neurosurgeon in the TeleKap system. Author sees the importance in fast and easy access to data that are important for neurosurgical treatment and thus faster and more qualitative healthcare.

They say that true love never dies. Probably, there is a lot of truth in this. Despite the fact that I have not been a part of active professional work for many years, I am still in love with vascular neurology. Therefore, I was very proud and pleased to accept invitation to write a review of the articles for the textbook Acute Stroke XII. It was pleasing to read them as they always bring some new finding. We shall not forget that their maintenance is a reflection



of persistent professional work and searching for new truth by Slovenian neurological enthusiasts and experts directed to vascular pathology.

In the review of the Acute Stroke VIII from 2013, I congratulated and thanked to the respected prof. dr. Bojana Žvan, without false flattery, for setting-up the foundations for the Slovenian TeleKap network. In the next year, I wrote the following: "We definitely cannot past the finding that actual revival of the TeleKap as soon as possible that is a necessity in the modern vascular medicine is needed."

And where are we today? I must admit I was disappointed when I read the last paragraph of the chief editor stating that the TeleKap program remained at the third of the intended development with all unrealized goals, without established organization dictated by American and European recommendations together with all the stated downsides. Our society really does not care about the TeleKap program? Therefore, I sincerely take part in the given appeal to the all key organizations in the state.

I believe that from now on we shall be guided by the sincere thought said by Frank Lloyd Wright: "The thing always happens that you really believe in; and the belief in a thing makes it happen. I believe nothing happens without this deep faith." Only in that way we will achieve the level of the TeleKap set in favour of all patients with acute stroke around Slovenia.

And what is more beautiful to conclude with than otherwise abused, one hundred times misused, yet the eternal truth written by Antoine de Saint-Exupery in Little Prince: "Whoever wants to see must look with the heart. The essence is invisible to the eyes."

*Prim. prof. dr. Erih Tetičkovič, dr. med., svetnik*



# THE ROLE OF ART IN ENHANCEMENT OF STROKE RECOVERY

## VLOGA UMETNOSTI PRI IZBOLJŠANJU OKREVANJA PO MOŽGANSKI KAPI

*Vida Demarin*

### SUMMARY

Stroke is a devastating illness with huge consequences to the quality of life, frequently causing motor, cognitive and mood impairment.

The restorative window for stroke recovery is much longer than previously thought. The optimal time for brain repair appears to be at later stage of stroke rather than the earlier stage. It is expected that these new insights will advance our understanding of stroke recovery and assist in developing the next generation of restorative approaches with enhancing and harnessing neuroplasticity by multiple actions.

Due to the mechanism of neuroplasticity, brain is capable of making new connections, activating new pathways and unmasking secondary roads. Music is a strong stimulus for neuroplasticity, thus having possibility to enhance recovery after stroke. fMRI studies have shown reorganization of motor and auditory cortex in professional musicians and other studies showed the changes in neurotransmitter and hormone serum levels in correlation to music. Results of numerous studies showed that listening to music can improve cognition, motor skills, and moods, enhancing recovery after brain injury. In the field of visual art, brain lesion can lead to the visuospatial neglect, loss of details and significant impairment of artistic work while the lesions affecting the left hemisphere reveal new artistic dimensions, disinhibit the right hemisphere, work is more spontaneous and emotional with the gain of artistic quality. All kinds of arts (music, painting, dancing etc.) stimulate the brain. They should be part of treatment processes. Work of many artists is an excellent example for the interweaving the neurology and arts.

**Key words:** arts, brain, creativity, music therapy, neuroplasticity, post stroke recovery

### POVZETEK

Možganska kap je uničujoča bolezen z velikimi posledicami za kakovost življenja, pogosto pa povzroči tudi motorične, kognitivne in razpoloženske motnje.

Okno zdravljenja za okrevanje po možganski kapi je veliko daljše, kot je bilo mišljeno v preteklosti. Zdi se, da je optimalen čas za obnovo možganov v



kasnejši stopnji možganske kapi in ne v zgodnejši fazi. Pričakujemo, da bodo ta nova spoznanja izboljšala naše razumevanje okrevanja po možganski kapi in pripomogla k razvoju naslednje generacije obnovitvenih procesov z izboljšanjem ter koriščenjem nevroplastičnosti pri več dejanjih.

Zahvaljujoč mehanizmu nevroplastičnosti so možgani sposobni tvoriti nove povezave, aktivirati nove poti in razkrivati sekundarne poti. Glasba je močna spodbuda za nevroplastičnost in ima tako sposobnost izboljšanja okrevanja po možganski kapi. Študije fMRI so razkrile reorganizacijo motorične in slušne skorje pri profesionalnih glasbenikih, druge študije pa so razkrile spremembe v serumskih ravneh nevrotransmiterjev in hormonov v povezavi z glasbo. Rezultati številnih študij so razkrili, da poslušanje glasbe lahko izboljša zaznavanje, motorične sposobnosti in razpoloženje, s čimer se izboljša okrevanje po poškodbi možganov. Na področju vizualne umetnosti lahko možganska lezija povzroči vizualno in prostorsko zapostavljenost, izgubo podrobnosti ter znatno poslabšanje umetniškega dela, medtem ko lezije, ki so prizadele levo hemisfero, razkrivajo nove umetniške dimenzije, omogočajo desno hemisfero, s pridobivanjem umetniške kakovosti pa je delo bolj spontano in čustveno. Možgane spodbujajo vse vrste umetnosti (glasba, slikanje, ples ...). Biti bi morale del procesa zdravljenja. Delo številnih umetnikov je odličen primer prepletanja nevrologije in umetnosti.

**Ključne besede:** glasbena terapija, kreativnost, možgani, nevroplastičnost, okrevanje po možganski kapi, umetnost

## **BRAIN AND ART IN HEALTH AND DISEASE**

Art is a product of human creativity. It is a superior skill that can be learned by study, practice and observation. By means of art it is possible to record or describe objects, events, and moments, but it is also possible to express feelings, opinions and attitudes. The Swiss painter Paul Klee said: "Art does not reproduce the visible; rather it makes the invisible, visible." Modern neuroscience has the privilege to investigate the processes of artistic performance in a healthy brain by means of modern techniques such as functional neuroimaging. Not so long ago, scientists could only speculate what brain functions are involved in artistic processes by observing neurological patients. In the process of explaining the secret of creativity, a simplified theory starts with the known fact of cerebral hemisphere dominance; uncreative people have marked hemispheric dominance, and creative people have less marked hemispheric dominance (1, 2). The right hemisphere is specialized, among other functions, for metaphoric thinking, for playfulness, solution finding and synthesizing. It is the centre of visualization, imagination, and conceptualization, but the left hemisphere is still needed for artistic work to achieve balance by partly suppressing creative states of the right hemisphere and for the executive part of a creative process. Numerous studies investigating the brain function during the visual art activities have shown a very specific functional organization

of brain areas. Different parts of visual cortex were activated, depending on the type of the picture viewed (colours, objects, faces, position of objects in space, motion or static pictures) (3, 4). Marked hemispheric dominance and area specialization is also very prominent for music perception (5, 6). Both brain hemispheres are needed for a complete music experience, while frontal cortex has a significant role in rhythm and melody perception. The centres for perceiving pitch and certain aspects of melody and harmony and rhythm are identified in the right hemisphere. Left hemisphere is important for processing rapid changes in frequency and intensity of tune. Several brain imaging studies have reported activation of many other cortical areas beside auditory cortex during listening to music, which can explain the impact of listening to music on emotions, cognitive and motor processes (7, 8).

Where it comes from is crucial for some product to become a piece of art: the creativity arising from artist's brain is necessary. But it is also interesting to establish why a great number of people find a particular piece of art, music, dance or a poem beautiful. The saying "The beauty is in the eye of the beholder" is known from ancient times. Recently, T. Ishizu and S. Zeki conducted a study the results of which have revealed that a beauty experience is indeed in the beholder, though not in the eye, but in the brain (9). As well as for the art experience, Zeki pointed out in his book *A Vision of the Brain* that all human experience is mediated through the brain and is not solely the product of the outside world. He says "The more important the experience, the more it can reveal about the fundamental properties of the brain." (10).

## **BRAIN AND MUSIC**

The connection between music and brain functioning is not a modern idea. An ancient Chinese book, *I Ching: The Book of Changes/Wisdom* that dates back to approximately 3000 years B.C. contains a saying: "Music has the power to ease the tension within the heart and to lessen and loosen obscure emotions." In the 6<sup>th</sup> century B.C. Pythagoras was analysing pleasant tunes and found out that they represented particular mathematical relations which he recognized as harmony and he supported using this harmonic music in an attempt to achieve harmony of bodily functions. His followers prescribed specific tunes and dances as a cure for mood disorders (11).

Using modern technology in science, as was already pointed out, allows an almost direct insight into the changes that music makes in human brain. Music stimulates specific regions of the brain and it affects processes responsible for memory, motor control, timing and language. fMRI studies have shown reorganization of motor and auditory cortex in professional musicians. There are other studies that analyse the changes in neurotransmitter and hormone serum levels in correlation to music. Based on the experience and on results of numerous studies, it is easier to understand that music is biologically a part of human life and not just aesthetically (12, 13).

Brain plasticity was mentioned for the first time over one hundred years ago by William James and Ramon y Cajal. "Every man can, if he so desires, become a sculptor of his own brain." (14, 15). After a long time, during the "Decade of the brain" scientists' interest in brain plasticity rose again and a lot of experiments have shown that brain is capable of making new connections, activating new pathways, and unmasking secondary roads. Brain is understandably adaptable during development, but neuroplasticity shows that adult brain is also adaptable, as a response to new and persistent stimuli or to a lesion (16, 17). Music is one of the most frequently investigated stimuli for neuroplasticity and undeniably, very strong connection between them exists. Many data speak in favour of the exposure of pregnant women and neonates to music promoting the development of the brain and the inner ear of child. The exposure to musical training in early life reorganizes the brain connections with consequently improved coordination and other motor skills (18). Evidences of neuroplastic capacity of adult brain were again provided by the music related studies that showed alteration of the auditory cortex after attentive listening to music for three hours a day for a longer period, superior spatial tuning in conductors and changes in motor cortical areas in adult musical learners. It was also found in injured brain (16, 19). The most prominent connection between music and enhancement of performance or changing of neuropsychological activity was shown by studies involving Mozart's music from which the theory of The Mozart Effect was derived. The basis of The Mozart Effect lies at the superorganisation of the cerebral cortex that may resonate with the superior architecture of Mozart's music (20). Other type of music, described as "brain music" that uses frequency, amplitude, and duration of musical sound similar to Chopin music is able to move the brain from an anxious state to a more relaxed state and has positive effect on insomnia and fatigue (21). The use of music as a cure showed its success in depressive patients after a stroke. Sarkamo and colleagues conducted a study involving after-stroke patients with mood disorders; one group was selected for listening to self-elected music one hour daily, one listening to language on audio books and control group without listening material. After two months in the group of the music listeners a significantly lower depression rate was registered, as well as lower irritability, inertia and fewer confusion states (22, 23). The rehabilitation of stroke patients can be improved by incorporation of music listening during the therapy; the studies show that music stimulation increases blood flow in patients suffering from acute ischaemic stroke and therefore enhances the post-stroke recovery (19). Music is beneficial not only if listened to, but also if created, especially due to the lack of boundaries such as speech, language, psychological state, or motor skills. The prospective study performed on hobby singers has shown the changes of physiologic markers of happiness during singing; the serotonin, norepinephrine, and  $\beta$  – endorphin levels were significantly higher after than before singing, and stress hormone epinephrine was reduced by singing (24). Neuroplasticity of the brain is crucial for rehabilitation of the patients after brain injury and it can be prompted by activity, but also by imaging of activity, due to activation of mirror neuron system. In the experiment of Pascal-Leone and co-workers, one group of subjects played the piano and the other one

had just to imagine that they were playing piano, with their hands being still on the table. Transmagnetic stimulation presented that the active part of the brain was becoming larger with practice and on the fifth day in both groups, the activation was similar (25). An fMRI study showed that watching dance movement stimulates activation of motor and other brain areas of all after-stroke patients, but in larger extent in patients with dancing experience (ballet or capoeira dancers) (26).

There is a growing evidence that artistic training improves attention and cognition. These insights arise from numerous studies with both children and adults participating and are based beyond simplified understanding that improvement can be expected just from periodical exposure to arts (27). The key point is again activity-dependent neuroplasticity; the focused training in any of the arts, music, dance, or drama activates attention networks that are a crucial part in learning and memory process. The attention networks are easier to activate with the type of arts that a person is interested in. Music has a superior effect on brain plasticity, active music training in children for a longer period of time revealed significantly better results on general measures of intelligence, in reading fluency and in performance in the geometry skills compared to results of children that did not receive training (28, 29). Practicing some skill increases efficiency of attention networks what besides pure cognitive improvement can enhance the executive attention skills (emotion control, empathy, impulse control etc.) which are necessary for a successful learning process.

Music can be used as a background music during physical therapy in rehabilitation centres, in hospitals as well as at home. More active approach, with playing the instrument, singing (especially for patients with speech disorders such as aphasia) or more complex activity like watching the video with dancing is even more successful. Art therapy is a complex intervention capable of addressing the diverse disabilities of stroke survivors. Case studies and a few interview studies show that stroke survivors improve use of the affected limb or learn adaptational techniques through participating in art therapy. Art therapy facilitates focused attention, social interaction, communication, and emotional expression. As the formal research evidence is rather limited, few explicit guidelines emerge for achieving the best practice in stroke survivors. Mixed-method research might provide the foundation for art therapy to become a better-recognised component within the stroke rehabilitation programs (30, 31).

## **BRAIN AND VISUAL ART**

When a person suffers a stroke, the symptoms depend on the site of injury. If there is right hemisphere lesion, impairment of spatial tasks, left-sided visuospatial neglect, impaired facial recognition and spatial organization and perspective impairment are present. In painting style, compensatory changes

develop with the creation of the wider scenery of landscapes and larger figural compositions (32). The German painter Anton Räderscheidt suffered the right hemisphere stroke after which a substantial change in his painting style is evident; noticeable is left sided hemianopia and neglect, and previously very realistically painted figures and persons after stroke are usually deformed, intense and in bright colours ([www.raederscheidt.com](http://www.raederscheidt.com)). Federico Fellini, an Italian film director, painter and cartoonist suffered a stroke at the age of 73 in the right middle cerebral artery territory with the severe left-sided motor and sensory deficits, left inferior quadrantopia, but without anosognosia, prosopagnosia or cognitive deficits. These deficits manifested on his sketches after stroke with the neglect of the left side of drawing area, but after two months the good recovery or compensation of vision is apparent in new drawings with equal amount of details on both sides of the area (33, 34).

In the left hemisphere stroke, aphasia, right sided hemiparesis and loss of executive functions are present. After starting using a non-dominant hand, artistic work of many artists becomes disinhibited, more impressionistic or more intense and expressive. Katherine Sherwood, an American painter suffered a severe dominant hemisphere stroke at the age of 44. From then she paints with her left hand and these new paintings differ significantly from pre-stroke work, she herself claims that her early work was constricted, tripped up by conscious intent and recent work unburdened, flows freely from her subconsciousness, uninhibited by consciousness. She even achieved rather more acclaim and financial success after the stroke (35, 36). After a left hemisphere stroke, the Swedish painter and sculptor Carl Fredrik Reuterswärd also experienced a more disinhibited work, which manifested as the use of brighter colours and "softer" shapes. Therefore, the effect of stroke on artistic performance depends on the site of the lesion. The right hemisphere lesion leads to the left sided visuospatial neglect, loss of details and significant impairment of artistic work while the left hemisphere lesions reveal new artistic dimensions, disinhibit the right hemisphere; work is more spontaneous and emotional with the gain of artistic quality (37, 38).

Sometimes brain and neurological illnesses itself can be an inspiration for artwork. In his book, *Brainy Drawings* the Croatian artist Ivan Šarić rises awareness of the brain complexity, neurological conditions and importance of prevention and the right treatment of brain disorders through numerous witty yet engaged sketches of the brain.

## CONCLUSION

The restorative window for stroke recovery is much longer than previously thought. The optimal time for brain repair appears to be at later stage of stroke rather than the earlier stage. It is expected that these new insights will advance our understanding of stroke recovery and assist in developing the next generation of restorative approaches with enhancing and harnessing



neuroplasticity by multiple actions and stimuli, music and visual arts being a part of them. fMRI studies have shown reorganization of a motor and auditory cortex in professional musicians and other studies showed the changes in neurotransmitter and hormone serum levels in correlation to music. Results of numerous studies showed that listening to music can improve cognition, motor skills, and moods, enhancing recovery after brain injury. In the field of visual art, the brain lesion can lead to the visuospatial neglect, loss of details and significant impairment of artistic work, while activation of neuroplasticity restore the skill and function again. All kinds of arts (music, painting, dancing etc.) stimulate the brain. They should be the part of treatment processes.

In the field of visual art, it is obvious and encouraging that a disease is not an inevitably debilitating condition. On one side, an illness can seriously restrain living activities, but on the other, the creative side gives new opportunities for something that the conscious mind is not aware of.

The connection between brain and music is strong and bidirectional. As Oliver Sacks, professor of neurology and a writer who extensively studied the effect of music on human health wrote: "We turn to the music; we need it, because of its ability to move us, to induce feelings and moods, states of mind." (39).

## LITERATURE

1. Katz AN: *Creativity and the right cerebral hemisphere: towards a physiologically based theory of creativity*. *Journal of Creative Behavior* 1978; 12:253–64.
2. York GK: *The cerebral localization of creativity*. In: Rose FC(ed): *Neurology of the arts: paintings, music, literature*. 1–9. Imperial College Press, London, 2004.
3. Zeki S: *Neural concept formation and art: Dante, Michaelangelo, Wagner*. In: Rose FC (ed): *Neurology of the arts: paintings, music, literature*, 13–41. Imperial College Press, London, 2004.
4. Kawabata H, Zeki S: *The Neural Correlates of Desire*, *PLoS ONE*, 2008.3(8): e3027.
5. Trimble M, Hesdorffer D: *Music and the brain: The neuroscience of music and musical appreciation*. *BJPsych* 2017. 14(2) 28–31
6. Zattore RJ: *Musical pleasure and reward: mechanism and dysfunction*. *Ann NY Acad Sci*, 2015. Mar, 1337: 202–11.
7. Tramo MJ, Shah GD, Braida LD: *Functional role of auditory cortex in frequency processing and pitch perception*. *J Neurophysiol* 2002; 87:122–39.
8. Janata P & Grafton ST: *Swinging in the brain: shared neural substrates for behaviors related to sequencing and music*. *Nat Neurosci* 2003; 6:682–7.
9. Ishizu T & Zeki S: *Toward A Brain-Based Theory of Beauty*. *PLoS ONE* 2011; 6(7): e21852. doi:10.1371/journal.pone.0021852.
10. Zeki S: *A Vision of the Brain*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
11. Karamanides D: *Pythagoras: Pioneering mathematician and musical theorist of ancient Greece*. Rosen Publishing, Inc. New York, 2006.
12. Bever TG & Chiarello RJ: *Cerebral dominance in musicians and nonmusicians*. *Science* 1974; 185:536–9.
13. Antić S, Jensen U, Lovrenčić Huzjan A, Vuković V, Mukhtarova R, Ferreira Sao Silva Sant SV et al.: *Changes of cerebral hemodynamics during music perception: a functional transcranial Doppler study*. *Acta Clin Croat* 2006; 45: 301–307.

14. James W: *The principles of psychology*. Holt, New York, 1890.
15. Y Cajal SR: *Histologie du systeme nerveux de l'homme & des vertebres*. Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Instituto Ramon y Cajal, 1955.
16. Johansson BB: Music and brain plasticity. *European Review* 02/2006; 14: 49–64.
17. Levitin D: *This is your brain on music*, Dutton Penguin 2006.
18. Schlaug G: Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. *Prog Brain Res* 2015; 217:37–55.
19. Antić S, Morović S, Bašić Kes V, Zavoreo I, Jurašić M.J, Demarin V: Enhancement of stroke recovery by music. *Period biol* 2012; 114: 397–401.
20. Don Campbell: *The Mozart Effect*. Harper Collins, 2009.
21. Sihvonen AJ, Särkämö T, Leo V, Tervaniemi M, Altenmueller E, Soninila S: Music-based interventions in neurorehabilitation, *The Lancet Neurology* 2017. 16(8), 648–660
22. Särkämö T, Tervaniemi M, Laitinen S, Forsblom A, Soinila S, Mikkonen M et al.: Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain* 2008; 131:866–76.
23. Särkämö T, Ripolles T, Vepsäläinen H, Autti T, Silvennoinen HM, Salli E, Laitinen S, Forsblom A, Soinila S, Rodriguez-Fornells A: Structural changes induced by daily music Listening in the recovering brain after middle cerebral artery stroke: a voxel-based morphometry study. *Front Hum Neurosci* 2014, Apr 17, 8245
24. Biegl T: *Glücklich singen – singend glücklich? Gesang als Beitrag zum Wohlbefinden. Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Beta-Endorphin als psychophysiologische Indikatoren*. Diplomarbeit, Wien, 2004.
25. Pascal-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB: The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28:377–401.
26. Calvo-Merino B, Glaser DE, Grezes J, Passingham RE, Haggard P: Action observation and Acquired motor skills: an fMRI study with expert dancers. *Cerebral Cortex* 2005, Aug 15 (8) 1243–9.
27. Schellenberg EG: Music lessons enhance IQ. *Psychol Sci* 2004; 15:511–4.
28. Hyde KL, Lerch J, Norton A, Forgeard M, Winner E, Evans AC et al.: Musical training shapes structural brain development. *J Neurosci* 2009; 29: 3019–25.
29. Posner MI & Patoine B: How arts training improves attention and cognition/ [www.dana.org](http://www.dana.org), Cerebrum, 2009.
30. Reynolds F: Art Therapy after Stroke: Evidence and a need for further research. *The Arts in Psychotherapy* 2012; 39(4) 239–244.
31. Zhang Y, Cai J, Zhang Y, Ren T, Zhao M, Zhao Q: Improvement in Stroke-induced Motor Dysfunction by Music-supported Therapy: A Systemic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2016, 6, 38521
32. Bänzner H & Hennerici MG: Painting after Right-Hemisphere Stroke -Case Studies of Professional Artists. In: Bogousslavsky J, Hennerici MG (eds.): *Neurological Disorders in Famous Artists – Part 2*. Front Neurol Neurosci. Karger, Basel, 2007, 22: 1–13.
33. Cantagallo A & Della Sala S: Preserved insight in an artist with extrapersonal spatial neglect. *Cortex* 1998; 34:163–89
34. Dieguez S., Assal G., Bogousslavsky J: Visconti and Fellini: from left social neorealism to right-hemisphere stroke. *Frontiers of Neurology and Neuroscience* 2007, 22: 44–74.
35. Sherwood K: How a Cerebral Hemorrhage Altered My Art. *Frontiers in Human Neuroscience* 2012; 6:55.
36. Petcu EB, Sherwood K, Popa-Wagner A, Buga Am, Aceti L, Miroiu RI: Artistic Skills Recovery and Compensation in Visual Artists after Stroke. *Front Neurol*.2016, May, doi:10.3389/fneur.2016.00076
37. Bolwerk A, Mack-Andrick J, Lang FR, Dorfler A, Maihofner C: How art changes your brain: Differential effects of visual art production and cognitive art evaluation on functional brain connectivity. *PLoS One*, 2014 Jul 1; 9(7):e101035.

38. Vartanian O, Skov M. Neural correlates of viewing paintings: evidence from quantitative meta-analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Brain Cong.* 2014 Jun; 87:52–6.
39. Sacks O: The power of music. *Brain* 2006; 129:2528–32.



# PREDSTAVITEV NACIONALNE MREŽE TELEKAP, UPORABNOST IN VIZIJA

## INTRODUCTION OF THE TELEKAP NATIONAL NETWORK, USEFULNESS AND VISION

*Bojana Žvan, Matija Zupan, Marjan Zaletel*

### POVZETEK

Uporaba telemedicine za oskrbo bolnikov z možgansko kapjo na oddaljenih področjih, kjer ni na voljo dovolj strokovnega znanja in izkušenj, se je izkazala za varno metodo. Model vozlišča in krakov je najpogosteje uporabljena struktura po svetu z enim ali dvema svetovalnima centroma ter različnim številom mrežnih bolnišnic. Ta model smo uporabili tudi pri načrtovanju slovenske nacionalne mreže za TeleKap. Strokovno znanje je ključnega pomena za pravočasno in primerno intravensko trombolizo (IVT) ter pomembno vpliva na uporabo IVT. V naši retrospektivni opazovalni raziskavi smo primerjali število bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo in uporabo IVT v prvih treh zaporednih letih delovanja slovenske mreže TeleKap. Ugotovili smo, da TeleKap izboljša uporabo IVT, ne glede na strokovno znanje in izkušnje na terenu. Kljub optimističnim rezultatom je nacionalni projekt TeleKap iz različnih in nepotrebnih razlogov zastal nekje na tretjini svoje poti razvoja. Nacionalna mreža TeleKap se je izkazala za učinkovito, zato bi lahko služila kot model za obravnavo bolnikov z možgansko kapjo tudi v drugih, podobnih državah.

**Ključne besede:** ishemična možganska kap, organizacija, TeleKap, tromboliza

### SUMMARY

The use of telemedicine to provide neurological care for stroke patients in remote areas where there is lack of expertise has been proven to be a safe method. The hub and spoke model is the most commonly used structure worldwide with one or two network centres and a variety of spokes. This model was also used during planning of the Slovenian telestroke network – TeleKap. Expertise is the key to timely and appropriate intravenous thrombolysis (IVT) and has a significant effect on the IVT use. In our retrospective observational study we compared the number of acute ischemic stroke patients and the use of IVT during the first three consecutive years of operating of the Slovenian telestroke network. TeleKap enhanced IVT use regardless of on-site neurologic expertise. Despite the optimistic results, the national project TeleKap stagnated for a third of its development path for various and unnecessary reasons. The national TeleKap network has proven efficient and could therefore serve as a model of telestroke care for other similar countries.

**Key words:** ischaemic stroke, organisation, telestroke, thrombolysis



## UVOD

Uporaba telemedicine za oskrbo bolnikov z možgansko kapjo (MK) se je v svetu izkazala za varno metodo (1). Nanaša se na uporabo telekomunikacijske tehnologije za zagotavljanje zdravstvene oskrbe na daljavo. Leta 1999 sta Levine in Gorman uvedla izraz »telestroke« (telekap) za uporabo telemedicine, s pomočjo katere zagotavljamo nevrološko svetovanje za bolnike z MK v bolnišnicah, v katerih nimajo dovolj strokovnega znanja (1). Od poznih 90. let do danes so po vsem svetu razvili več projektov telekapi za obravnavo bolnikov z MK, predvsem v zahodnih državah. Študije so pokazale, da se je s pomočjo telemedicine povečala stopnja intravenske trombolize (IVT) pri zdravljenju akutne ishemične MK (IMK) brez bistvenih razlik v varnosti ali učinkovitosti (2, 3, 4). Telemedicina je povečala z dokazi uveljavljeno zdravljenje MK in ga hkrati omogočila bolnikom na širšem območju države ter pri tem zajela tudi tista področja z nizko gostoto prebivalstva, oziroma geografsko težje dostopne in oddaljene predele.

Strokovno znanje je ključnega pomena za začetek IVT pri bolnikih z akutno IMK in odločilno vpliva na hitrost zdravljenja. Rezultati pomanjkanja strokovnjakov s področja MK, tj. vaskularnih nevrologov, so pokazali, da je bilo še nedavno veliko področij na podeželju Slovenije brez oskrbe za bolnike z MK. Zagotavljali so jo v redkih bolnišnicah, saj so pri nas v večini bolnišnic nevrologi na voljo le v rednem delovnem času pet delovnih dni v tednu (8/5) ali pa jih sploh ni (0/0). Tudi v bolnišnicah, kjer so nevrologi na voljo neprekinjeno (24/7), je pogosto potrebno drugo mnenje žilnega nevrologa. Pred septembrom 2014 so v Sloveniji obstajale le tri specializirane enote za zdravljenje bolnikov z MK (enota za možgansko kap – EMK). V drugih bolnišnicah so obravnavali bolnike z MK na oddelkih intenzivne nege ali pa so jih premestili v eno izmed bolnišnic, ki je imela neprekinjeno nevrološko zdravstveno varstvo, to pa so bile samo štiri bolnišnice v državi. Tako je Univerzitetni klinični center Ljubljana (UKCL) sprejemal in zdravil bolnike iz Primorske, Goriške, Notranjske in Gorenjske, Splošna bolnišnica (SB) Celje del bolnikov iz Štajerske in Koroške, UKC Maribor (UKCM) iz Prekmurja ter iz dela Štajerske in Koroške, SB Novo mesto pa bolnike iz Dolenjske. S takšno organizacijo je veliko bolnikov z akutno IMK zamudilo časovno okno za zdravljenje z IVT, saj je bil v tedanjem obdobju delež IVT nizek in je dosegal < 3 % (5).

Za rešitev problema obravnave bolnikov z MK je bil edini izhod telemedicina, saj so v nekaterih centrih v tujini dokazali, da lahko s pomočjo telemedicine pomembno povečajo stopnjo IVT (6). V Sloveniji je edini celovit terciarni center z multidisciplinarnim timom, vključno z žilnim nevrologom, nevrokirurgom, intervencijskim nevroradiologom, nevrološkim oddelkom intenzivne medicine in žilnim kirurgom, ki je dostopen 24 ur sedem dni v tednu, UKCL. Ta je hkrati tudi v geografskem središču Slovenije. Žal UKC Maribor (UKCM) ne nudi 24-urne dosegljivosti intervencijskega radiologa. Pri načrtovanju organizacije zdravljenja bolnikov z MK s pomočjo telemedicine v Sloveniji smo izbrali vzorec po principu vozlišča in krakov, kjer glavni konzultacijski center mreže

predstavlja vozlišče, mrežne bolnišnice pa krake. Večino bolnikov z MK bi torej zdravili v matičnih bolnišnicah, v terciarni center pa bi premestili le tiste, ki bi potrebovali napredno zdravljenje, bodisi mehansko revaskularizacijo (MeR) pri akutni zapori velikih znotrajlobanjskih arterij ali druge načine znotrajžilnih posegov, oziroma nevrokirurško zdravljenje ali zdravljenje z žilno kirurgijo. Z implementacijo tega projekta bi omogočili zdravljenje bolnikom z MK praktično po vsej državi. Projekt in kasneje nacionalno mrežo za zdravljenje MK smo poimenovali TeleKap (7).

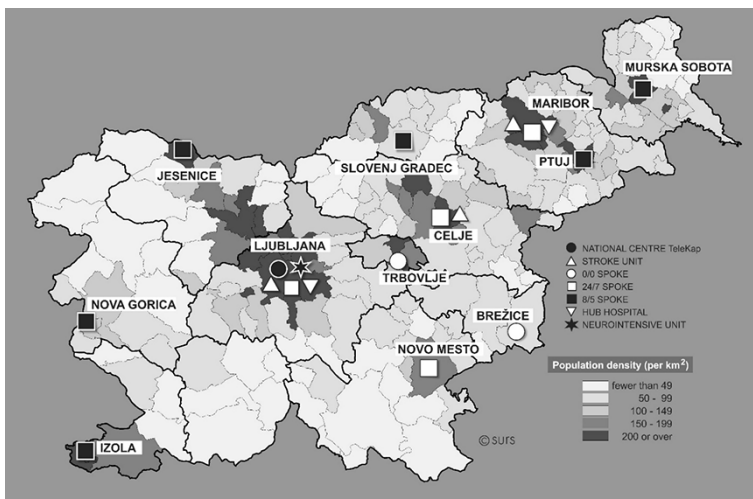
## **NAMEN ORGANIZACIJE TELEKAPI V SLOVENIJI**

V letih med 2012 in 2014 smo avtorji projekta predvidevali, da bi TeleKap lahko izboljšala celostno oskrbo bolnikov z MK, povečala število bolnikov, zdravljenih z IVT, skrajšala čas od možganskožilnega dogodka do IVT in omogočila večjemu številu bolnikov napredna zdravljenja v terciarnih centrih (8).

## **INFRASTRUKTURA**

Slovenija je večinoma podeželska država z dvema milijonoma prebivalcev in pokriva površino 20.273 km<sup>2</sup>. Gostota prebivalstva je zelo spremenljiva, v razponu od 1000/km<sup>2</sup> v Ljubljani do le 5/km<sup>2</sup> v nekaterih alpskih regijah. Ker je Slovenija majhna država, smo želeli vzpostaviti telemedicinski sistem za obravnavo bolnikov z MK, ki pokriva celotno državo. Mreža TeleKap je začela delovati 15. septembra 2014, pred tem pa so jo odobrili ustrezni organi. Storitve delovanja nacionalne mreže v celoti povrne Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Zemljevid nacionalne mreže TeleKap je prikazan na sliki 1.

Mrežne bolnišnice smo razvrstili glede na razpoložljivost nevrologov. Le v štirih bolnišnicah je nevrolog prisoten neprekinjeno 24 ur sedem dni v tednu (24/7), to je v UKCL in UKCM ter v SB Celje in SB Novo mesto. V šestih mrežnih bolnišnicah so nevrologi prisotni osem ur pet dni v tednu (8/5). Zunaj rednega delovnega časa imajo te mrežne bolnišnice dostop do nevrologa samo preko telemedicine. V mrežo sta vključeni tudi dve bolnišnici brez prisotnosti nevrologa (0/0), ki sta popolnoma odvisni od nevrološkega svetovanja preko telemedicine. UKCL je glavna terciarna bolnišnica, ki pokriva celotno državo in nudi bolnikom z MK 24-urno celostno oskrbo, vključno z endovaskularnim zdravljenjem. Poleg tega ima UKCL edino enoto nevrološke intenzivne terapije v državi, 24-urno nevrokirurško strokovno pomoč in EMK. Zanimivo je, da je tudi urgentna nevrološka ambulanta (UNA) v UKCL ena od uporabnikov mreže TeleKap, zlasti če je v ambulanti prisoten mlajši nevrolog ali specializant. Na žalost UKCM v mreži sodeluje le občasno. Trenutno so v Sloveniji samo tri EMK, samo ena izmed njih pa zunaj obeh UKC, in sicer v SB Celje.



Slika 1. Nacionalna mreža TeleKap v Sloveniji (prilagojena iz [www.stat.si](http://www.stat.si))

Legenda: National centre TeleKap – nacionalna mreža TeleKap; Stroke unit – enota za možgansko kap; 0/0 spoke – mrežna bolnišnica brez nevrologa; 24/7 spoke – mrežna bolnišnica, kjer je nevrolog prisoten 24 ur 7 dni v tednu; 8/5 spoke – mrežna bolnišnica, kjer je nevrolog prisoten 8 ur 5 dni v tednu; hub hospital – vozlišče – konzultacijski center; neurointensive unit – enota intenzivne nevrološke terapije; Population density (per km<sup>2</sup>) – gostota prebivalcev (na km<sup>2</sup>); fewer than – manj kot.

Tehnična oprema v Centru TeleKap je sestavljena iz posebne delovne postaje z visoko zmogljivo (HD) videokamero in visokokakovostnim mikrofonom (Polycom RealPresence), ki omogočata dvosmerno telekonzultacijo. Mobilne delovne postaje (z vgrajeno HD-videokamero in mikrofonom) omogočajo posvetovanje od doma z enako kakovostjo kot videokonferenca iz centra TeleKap. Mrežne bolnišnice so opremljene z mobilnim telemedicinskim vozičkom, ki ga sestavljajo HD-videokamera, ki jo je mogoče upravljati in nadzirati na daljavo iz centra, HD-zaslon ter mikrofoni (Polycom RealPresence). Videokonferenco omogočena visoka ločljivost, najmanj 720 p HD. Strežniki in programska oprema, ki jih uporabljamo v omrežju, so del slovenske zdravstvene mreže »eZdravje«. Varnost in zaupnost podatkov sta zagotovljena s pomočjo varnih povezav prek zaprtega omrežja Z-NET, ki je sestavni del eZdravja. Pregledovanje nevro-radioloških slik v formatu DICOM (XERO Viewer, Agfa HealthCare) omogoča poseben računalniški operacijski sistem.

## POTEK DELA V NACIONALNEM CENTRU IN MREŽNIH BOLNIŠNICAH

Omrežje TeleKap deluje po principu 24/7/365, torej neprekinjeno vsak dan. Mreža obsega telefonski stik med vaskularnim nevrologom v svetovalnem centru TeleKap in zdravnikom v mrežni bolnišnici, prenos digitalnih radioloških slik (sistem omogoča, da jih pregleda tudi intervencijski nevro-radiolog/ nevrokirurg, če obstaja indikacija za napredno zdravljenje) ter klinično



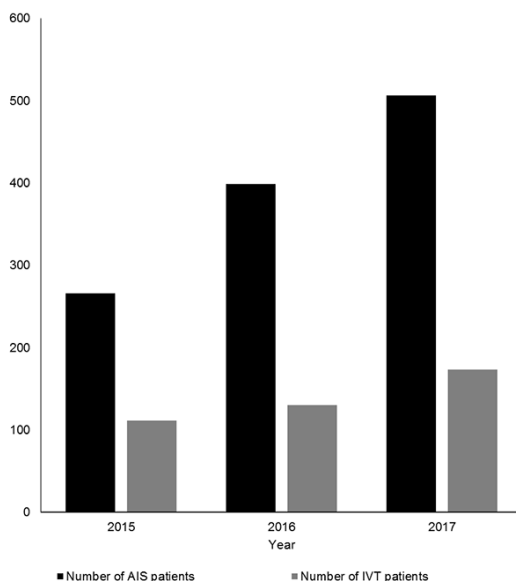
preiskavo bolnikov s pomočjo videokonference v realnem času. Zdravnik v mrežni bolnišnici ima pravico (vendar ni obvezno), da po svoji presoji zaprosi za telekonzultacijo. Žal za delo v mreži TeleKap ne prejme dodatnega plačila, da bi tako spodbudili pogostejšo uporabo telemedicinskega sistema (npr. dodatno financiranje za vse bolnike, ki so bili obravnavani s pomočjo TeleKapi), temveč je plačan v okviru neprekinjenega zdravstvenega varstva v matični bolnišnici. Vsaka mrežna bolnišnica lahko zagotovi hiperakutno oskrbo bolnikov z akutno IMK (npr. omogoči telemedicinski kontakt, opravi CT/CTA/CTP in izvede IVT) ter tem bolnikom omogoči nadaljnjo zdravstveno oskrbo. Za spremljanje bolnika, obravnavanega v mreži TeleKap, lahko mrežna bolnišnica zaprosi kadar koli v času njegove bolnišnične obravnave.

## Zbiranje podatkov in statistična analiza

Za časovno obdobje od 1. januarja 2015 do 31. decembra 2017 smo analizirali podatke bolnikov, zdravljenih v mreži TeleKap. Za določitev trendov v opazovanem obdobju smo uporabili linearno regresijo. Stopnjo IVT smo izračunali kot razmerje med absolutnim številom pacientov, zdravljenih z IVT, in absolutnim številom bolnikov z akutno IMK v določenem letu. Razlike med skupinami smo testirali s Studentovim t-testom. Statistično značilnost smo upoštevali pri  $p < 0,05$ .

## Rezultati

V opazovanem obdobju smo skupno zdravili 2224 bolnikov. V podskupini 1911 bolnikov je bilo 56 % starejših od 70 let. Skupno 242 bolnikov (15 % vseh bolnikov z akutno IMK) je imelo različne vrste možganskih krvavitev. Z nevaskularnimi nevrološkimi stanji smo skupno zdravili 591 bolnikov (26,6 %), med katerimi prevladujejo posnemovalci MK (npr. migrena, postiktualni nevrološki izpadi in možganski tumorji). Akutno IMK je utrpelo 1316 bolnikov (59,2 %). Ta številka vključuje tudi bolnike s prehodnim ishemičnim napadom – TIA. Od vseh bolnikov z akutno IMK jih je 508 (38,6 %) prejelo IVT. V letu 2015 smo z IVT zdravili 142 bolnikov, v letu 2016 smo zdravili 158 bolnikov, v letu 2017 pa je prejelo IVT 208 bolnikov. Absolutno število bolnikov z akutno IMK in bolnikov, ki smo jih zdravili z IVT, se je v opazovanem obdobju povečalo (slika 2). Linearna regresija je pokazala statistično značilno pozitivne trende v absolutnem številu bolnikov, zdravljenih z IVT, in absolutnem številu bolnikov z akutno IMK ( $p = 0,010$ ). Trend stopnje IVT je bil številčno negativen (43,5 % leta 2015, 37,3 % leta 2016 in 36,7 % leta 2017), čeprav ni bil statistično značilen ( $p = 0,302$ ).

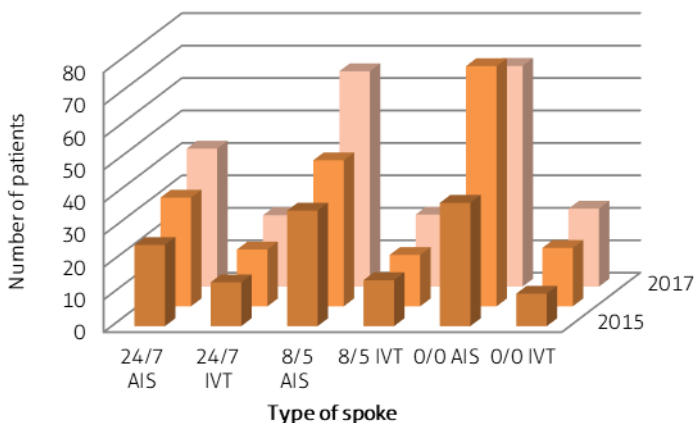


**Slika 2. Absolutno število bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo (AIS) in bolnikov, ki so bili zdravljeni z intravensko trombolizo (IVT), od leta 2015 do leta 2017**

Analizirali smo trend IVT pri bolnikih v različnih vrstah mrežnih bolnišnic (slika 3). V naši najpomembnejši mrežni bolnišnici, ki ima organizirano 24-urno neprekinjeno zdravstveno varstvo, SB Celje, smo ugotovili statistično pomembne pozitivne trende v absolutnem številu bolnikov z akutno IMK ( $p = 0,022$ ) in absolutno število bolnikov z IVT ( $p = 0,011$ ). Vendar se stopnja IVT v SB Celje ni spremenila dovolj, da bi dosegla statistično pomembnost (54,0 % leta 2015, 52,2 % leta 2016 in 51,8 % leta 2017,  $p = 0,204$ ).

V mrežnih bolnišnicah 8/5 smo ugotovili statistično pomembne pozitivne trende v absolutnem številu bolnikov z akutno IMK ( $p = 0,048$ ) in absolutnem številu bolnikov z IVT ( $p = 0,036$ ). Stopnja IVT med mrežnimi bolnišnicami, ki imajo na razpolago nevrologa 24/7 in 8/5, ni pokazala statistično značilnosti trenda (39,8 % leta 2015, 35,2 % leta 2016 in 33,4 % leta 2017,  $p = 0,249$ ). Ugotovili pa smo statistično pomembno razliko v stopnji IVT med mrežnimi bolnišnicami 24/7 in 8/5 ( $p = 0,007$ ).

V mrežnih bolnišnicah, kjer nimajo nevrologa (0/0), smo ugotovili mejno statistično značilne pozitivne trende v absolutnem številu bolnikov z IVT ( $p = 0,052$ ). Vendar pa trendi absolutnega števila bolnikov z akutno IMK ( $p = 0,433$ ) in stopnje IVT niso dosegli statistično pomembnih razlik (26,3 % v letu 2015, 24,3 % v letu 2016 in 35,3 % leta 2017,  $p = 0,442$ ). Razlika v stopnji IVT med bolnišnicami 24/7 in 0/0 je bila statistično značilna ( $p = 0,016$ ). Statistično značilne razlike v stopnji IVT med mrežnimi bolnišnicami 8/5 in 0/0 nismo dokazali ( $p = 0,144$ ).



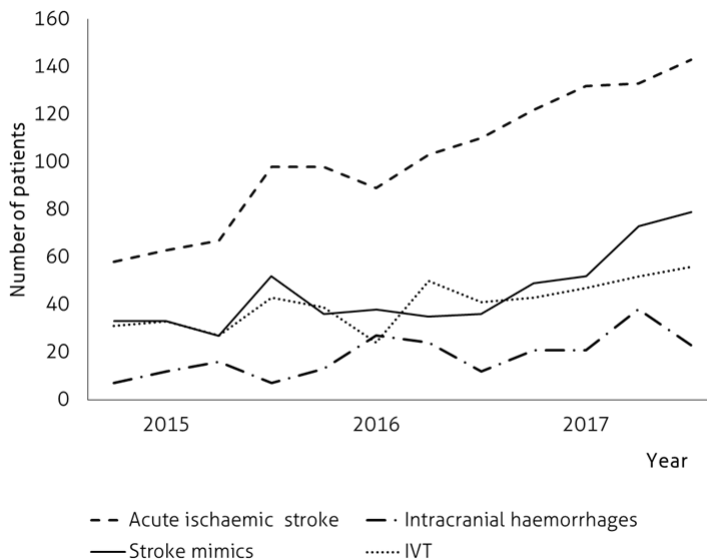
**Slika 3.** Povprečno število bolnikov z akutno ishemično kapjo in povprečno število bolnikov, ki se zdravijo z intravensko trombolizo (IVT) v mrežnih bolnišnicah 24/7, 8/5 ter 0/0

Legenda: Number of patients – število bolnikov; Type of spoke – tip mrežne bolnišnice; AIS – akutna ishemična kap; IVT – intravenska tromboliza.

V SB Celje je absolutno število bolnikov, ki so prejeli IVT v obdobju po implementaciji slovenske mreže TeleKap leta 2015, kazalo trend naraščanja, ki se je leta 2016 še povečeval v primerjavi z leti pred uvedbo mreže. Trend je skoraj dosegel statistično značilnost ( $p = 0,05$ ). Trend absolutnega števila pacientov, ki so prejeli IVT znotraj mreže TeleKap, je bil pozitiven in je dosegel statistično pomembno razliko ( $p = 0,02$ ). Pred letom 2015 v SB Celje ni bilo naraščajočega trenda ( $p = 0,38$ ).

V UKCL se absolutno število bolnikov, zdravljenih z IVT, v opazovanem obdobju ni bistveno spremenilo ( $p = 0,33$ ). Podobno se tudi absolutno število pacientov, zdravljenih s pomočjo telemedicine pri bolnikih z IVT med letoma 2015 in 2017, ni bistveno razlikovalo ( $p = 0,18$ ). Stopnja IVT je bila 57,1 % v letu 2015, 40,0 % v letu 2016 in 47,4 % leta 2017. Trendi stopenj IVT v bolnišnici UKCL se niso bistveno razlikovali od mrežne bolnišnice Celje, ki ima prav tako organizirano 24-urno neprekinjeno nevrološko varstvo ( $p = 0,46$ ).

Glede na celotno mrežo TeleKap je naša analiza pokazala pomembne pozitivne trende v absolutnem številu bolnikov z akutno IMK ( $p < 0,001$ ) in v absolutnem številu bolnikov z znotrajlobanjskimi krvavitvami ( $p = 0,010$ ). Tudi v absolutnem številu bolnikov z IVT ( $p = 0,003$ ) je bil trend pozitiven, prav tako pa pri drugih diagnozah, predvsem pri posnemovalcih IMK ( $p = 0,003$ ) (slika 4).



**Slika 4. Trendi v absolutnem številu bolnikov z akutno ishemično kapjo, bolnikov, ki so bili zdravljeni z intravensko trombolizo (IVT), znotrajlobanjsko krvavitvijo in posnemovalci ishemične možganske kapi**

Legenda: Number of patients – število bolnikov; Acute ischaemic stroke – akutna ishemična kap; intracranial haemorrhages – znotrajlobanjske krvavitve; Stroke mimics – posnemovalci ishemične možganske kapi; IVT – intravenska tromboliza.

## RAZPRAVA

Glavna ugotovitev naše raziskave je stalno, postopno povečevanje absolutnega števila bolnikov, zdravljenih z IVT, v mreži TeleKap. Poleg tega smo ugotovili značilno postopno povečevanje absolutnega števila bolnikov z akutno IMK. Hkrati nismo opazovali pomembnih razlik v stopnji IVT. Analiza je pokazala pomembno povezavo s telemedicinsko obravnavo in zdravljenjem z IVT. Število telekonzultacij bi lahko odražalo število prepoznanih kandidatov za IVT s strani zdravnikov v mrežnih bolnišnicah. Naša mreža omogoča vsaj začasno izobraževanje vseh udeležencev v mrežnih bolnišnicah in zagotavlja povratne informacije glede kakovosti komunikacije. Visoka stopnja uporabe IVT v mreži TeleKap verjetno odraža dejstvo, da TeleKap ne vključuje vseh bolnikov v državi, zdravljenih z IVT, saj za zdaj v mreži obravnavamo le manjše število bolnikov. To dejstvo je glavni razlog, da je stopnja IVT pri nas tako visoka, kar je v nasprotju z bavarsko mrežo TEMPiS, kjer je po zadnjih podatkih stopnja IVT 16,7 % (6).

Ker v Sloveniji še ni nacionalnega registra MK, naši podatki temeljijo le na ocenah, iz katerih izhaja, da na nacionalni ravni prejme IVT le 8,6 % vseh

bolnikov z akutno IMK. Vendar se zavest strokovne in laične javnosti, da sodi akutna MK med temeljna urgentna medicinska stanja, opazno izboljšuje. Na ta način se povečuje število bolnikov z MK znotraj 4,5-urnega časovnega okna, kar omogoča zdravljenje z IVT.

V skladu s priporočili (9) in našimi pričakovanji smo upravičili uporabnost ter korist nacionalne mreže TeleKap, saj se je stopnja IVT v državi pomembno povečala (8).

Naš model centra in mrežnih bolnišnic smo zasnovali tako, da v primeru 8/5 mrežne bolnišnice same zagotavljajo IVT v rednem delovnem času, izven rednega delovnega časa pa jim storitve zagotavlja Center TeleKap s telesvetovanjem. Kljub temu, da imajo v Sloveniji štiri mrežne bolnišnice 24-urno prisotnost nevrologa (24/7), lahko te bolnišnice uporabijo mrežo TeleKap za drugo mnenje, tako kot je že praksa v bavarski mreži TEMPiS (6).

Absolutno število bolnikov z IVT v mrežnih bolnišnicah, kjer nimajo nevrologa (0/0), kaže pozitivne trende z močnejšim učinkom na zdravljenje z IVT kot v drugih vrstah mrežnih bolnišnic. Ta učinek bi lahko bil posledica boljšega prepoznavanja kandidatov za IVT zaradi izobraževanja medicinskega osebja, ki ga zagotavlja TeleKap. Pozitiven trend je mogoče pripisati tudi izboljššanemu bolnišničnemu zdravljenju bolnikov z akutno IMK, kar je bil eden pomembnejših ciljev pri vzpostavitvi mreže. Specialisti interne medicine v mrežnih bolnišnicah 0/0 skozi telemedicino bolje spoznavajo obravnavo akutne IMK. V mreži TEMPiS v vseh bolnišnicah obravnavajo bolnike z akutno IMK v rednem delovnem času nevrologi (6), vendar se je v mreži TeleKap izkazalo, da je lahko obravnava v bolnišnicah brez nevrologov prav tako zelo učinkovita.

V mrežnih bolnišnicah 8/5 smo opazili zmerno povečanje uporabe IVT, medtem ko je bila v bolnišnicah 24/8 uporaba IVT večja. To razliko lahko pripišemo boljšemu strokovnemu znanju v 24-urnih bolnišnicah. Boljše rezultate v bolnišnicah 8/5 bi lahko dosegli z dodatnim izobraževanjem klasičnih nevrologov tam, kjer nimajo na razpolago vaskularnih. Prav zato je izobraževanje znotraj mreže TeleKap pomemben dejavnik v izboljššanju rezultatov zdravljenja bolnikov z IVT. Zanimivo je, da nismo opazovali razlik v trendu večje uporabe IVT med mrežnimi bolnišnicami 8/5 in tistimi, kjer nevrologa sploh nimajo (0/0).

Nekatere mrežne bolnišnice v Sloveniji kažejo manjšo uporabo IVT, zato medicinsko osebje nima dovolj izkušenj. Prav TeleKap lahko omogoča izmenjavo izkušenj med vaskularnim nevrologom v centru in urgentnimi zdravniki v mrežnih bolnišnicah, kar bi lahko prispevalo k bolj optimalni oskrbi bolnikov z akutno MK. Pomembno je spoznanje, da mreža omogoča varno in učinkovito zdravljenje z IVT v mrežnih bolnišnicah, ki je primerljivo z zdravljenjem v terciarnem centru. Poleg tega sistem identificira paciente z večjo verjetnostjo zapletov, ki jih je treba premestiti v terciarno ustanovo ali v

mrežno bolnišnico z boljšimi izkušnjami in znanjem (npr. iz mrežne bolnišnice O/O v mrežno bolnišnico 24/7).

V mreži TeleKap smo obravnavali tudi bolnike, ki niso imeli diagnoze MK, vključno s posnemovalci MK. Naraščajoči trend teh bolnikov je bil statistično pomemben. V mreži TeleKap je bilo namreč > 25 % vseh telekonzultacij namenjenih nevaskularnim bolnikom, kar pomeni, da bi vsaj v rednem delovnem času morale mrežne bolnišnice imeti zaposlenega nevrologa (10).

Težave se pojavijo v mrežnih bolnišnicah O/O in v bolnišnicah 8/5 izven rednega delovnega časa. Zato moramo oceniti raven strokovnega znanja s področja MK za vsakega bolnika individualno in se na osnovi ocene odločiti o morebitni premestitvi bolnika v center ali 24-urno mrežno bolnišnico.

## SKLEPNO RAZMIŠLJANJE

Nacionalna mreža TeleKap je okrepila uporabo IVT pri bolnikih z akutno IMK v Sloveniji. Izboljšanje opazujemo v vseh vrstah mrežnih bolnišnic. Projekt TeleKap, ki smo ga avtorji začeli načrtovati že leta 2012, se je izkazal kot učinkovit sistem pri obravnavi bolnikov z MK v celotni državi. Mreža TeleKap predstavlja posebnost na področju telekapi, saj pokriva celotno državo in omogoča zdravljenje možganske kapi vsem prebivalcem v Sloveniji, hkrati pa je verjetno prva v klinični praksi delujoča mreža za telekap v vzhodnoevropskih državah. Zato bi lahko slovenska mreža TeleKap predstavljala model za obravnavo bolnikov z MK v državah, kjer se soočajo s pomanjkanjem strokovnjakov s področja vaskularne nevrologije.

Kljub optimističnim rezultatom je nacionalni projekt TeleKap iz različnih in nepotrebnih razlogov zastal nekje na tretjini svoje poti razvoja. V prihodnje moramo v Nacionalni mreži TeleKap še marsikaj postoriti:

- 1) Ustanoviti nacionalni center za TeleKap in postaviti ustrezno organizacijsko ter strokovno strukturo.
- 2) Povečati stopnjo IVT z dosedanjih 8,6 % vsaj na 18 % (10).
- 3) Povečati stopnjo mehanskih revaskularizacij z dosedanjih 3,1 % na vsaj 5 % (11).
- 4) Izvajati neprekinjeno izobraževanje tako v Centru za TeleKap kot v mrežnih bolnišnicah vseh tipov in za ves medicinski kader na vseh zdravstvenih ravneh (od primarnega do terciarnega) ter ne nazadnje celotnega prebivalstva.
- 5) Vzpostaviti in izvajati kazalnike kakovosti.
- 6) Upoštevati priporočila odbora za telekap Evropske organizacije za možgansko kap o vzpostavitvi mrež telekap v Evropi (12).
- 7) Implementirati še drugi svetovalni center v UKCM za severovzhodni del države.
- 8) Povečati število EMK z dosedanjih treh vsaj na šest (10), optimalno pa na 9.

- 9) Vzpostaviti in izvajati nacionalni register za možgansko kap, ki ga bi nadziral skrbnik na državni ravni.

## LITERATURA

1. Levine SR, Gorman M. "Telestroke": the application of telemedicine for stroke. *Stroke*. 1999 Feb; 30 (2): 464–9.
2. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, et al. Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke*. 2006 Jul; 37 (7): 1822–7.
3. Wang S, Gross H, Lee SB, et al. Remote evaluation of acute ischemic stroke in rural community hospitals in Georgia. *Stroke*. 2004 Jul; 35 (7): 1763–8.
4. Carmen Jiménez M, Tur S, Legarda I, et al. The application of telemedicine for stroke in the Balearic Islands: the Balearic Telestroke project. *Rev Neurol*. 2012 Jan 1; 54 (1): 31–40.
5. Žvan B. Kako izboljšati mrežo za obravnavo bolnikov z akutno možgansko kapjo v Sloveniji. In: Žvan B, ed. *Akutna možganska kap VI. Učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2011: 39–48.
6. Hubert GJ. TEMPiS. Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Süd-Ost-Bayern. 2016 [cited 2017 Nov 2]. Attainable at: <http://www.tempis.de/index.php/component/jdownloads/finish/3-jahresberichte/1070-jahresbericht-2016.html>.
7. Žvan B. Organizacija nacionalnega centra in mreže TeleKap – Ali lahko vizija postane realnost?/Organization of the national centre and TeleKap network – Can a vision become a reality? In: Žvab B, Zaletel M, Zupan M, eds. *Akutna možganska kap XII*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 57–74.
8. Zupan M, Žvan B. Analiza podatkov bolnikov z možgansko kapjo, obravnavanih v mreži TeleKap/Data analysis of patients with stroke treated in the TeleKap network. In: Žvab B, Zaletel M, Zupan M, eds. *Akutna možganska kap XII*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 81–76.
9. Moynihan B, Davis D, Pereira A, et al. Delivering regional thrombolysis via a hub-and-spoke model. *J R Soc Med*. 2010; 103 (9): 363–369.
10. Paul CL, Ryan A, Rose S, et al. How can we improve stroke thrombolysis rates? A review of health system factors and approaches associated with thrombolysis administration rates in acute stroke care. *Implement Sci*. 2016; 11: 51.
11. De Sousa DA, von Martial R, Abilleira S, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *ESJ* 2018; 0 (0): 1–16.
12. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, et al. Recommendations on telestroke in Europe. *ESJ* 2018; 0 (0): 1–9.





# VPLIV NACIONALNE MREŽE TELEKAP NA POVEČANJE INTRAVENSKÉ TROMBOLIZE IN MEHANIČNE REVASKULARIZACIJE

## THE IMPACT OF THE TELEKAP NATIONAL NETWORK ON THE INCREASE OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MECHANICAL REVASCULARISATION

*Matija Zupan, Živa Štular*

### POVZETEK

Od začetka delovanja do 30. 9. 2018 smo v TeleKapi obravnavali 3021 bolnikov. Število mesečno obravnavanih bolnikov je naraščalo od začetka delovanja do vključno leta 2017, v letu 2018 pa stagnira. Mrežne bolnišnice letno predstavijo med 45 (SB Ptuj) in 160 bolnikov (SB Nova Gorica). V celotnem času smo obravnavali 1807 bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo (AIMK) (60 % vseh obravnav), od katerih so prejeli intravensko trombolizo (IVT) 703 bolniki (38,9 %), mehanično revaskularizacijo (MER) pa 124 bolnikov (6,9 %). Največji delež IVT je v SB Celje (59 %), najnižji pa v SB Brežice (28 %). Čas bolnišnične obravnave bolnikov z AIMK se je od začetka delovanja TeleKapi do vključno leta 2016 podaljševal, od leta 2017 pa blago upada. Glede na to, da letno v Sloveniji utrpi AIMK več kot 4600 bolnikov, v TeleKapi obravnavamo le okoli 13 % teh bolnikov. Od 400 IVT letno na nacionalni ravni jih v TeleKapi opravimo dobro polovico, od 142 MER pa eno četrtno. Obravnavali smo 346 bolnikov (11,5 % vseh obravnav) z znotrajlobanjsko krvavitvijo in 785 bolnikov (26 % vseh obravnav) z drugimi akutnimi nevrološkimi stanji. Med 77 bolniki, ki so prejeli MER, je imelo ugoden izid zdravljenja ob odpustu (po modificirani Rankinovi lestvici (mRS) 0–2) 30 % bolnikov, smrtnost je znašala 6 %. Med 146 bolniki, ki so prejeli IVT, je imelo tri mesece po odpustu ugoden izid zdravljenja (mRS 0–2) 50 % bolnikov, smrtnost pa je znašala 30 %. V mrežo TeleKap moramo zajeti večji delež bolnikov z AIMK, kar bo terjalo drugačno organizacijo dela. Če želimo doseči 18-% delež IVT in 5-% delež MER pri AIMK na nacionalni ravni, moramo vnovič vzpostaviti izobraževanje sodelavcev TeleKapi ter okrepiti nevrološke oddelke mrežnih bolnišnic, ustanoviti tri dodatne enote za možgansko kap in vzpostaviti drugi popolni nevrovaskularni center v UKC Maribor.

**Ključne besede:** akutna ishemična možganska kap, intravenska tromboliza, mehanična revaskularizacija, TeleKap, telemedicina

### SUMMARY

Since its inception until 30 September 2018, we treated 3021 patients in the TeleKap network. The number of patients treated monthly was increasing until 2017, but in 2018, it has been mildly stagnating. Network hospitals present annually between 45 (GH Ptuj) and 160 patients (GH Nova Gorica). A total of

1,807 patients with acute ischaemic stroke (AIS) (60% of all treatments) were treated, of whom 703 (38.9%) received intravenous thrombolysis (IVT) and 124 patients (6.9%) mechanical recanalization (MER). The largest share of IVT is in GH Celje (59%), while the lowest is in GH Brežice (28%). Considering that over 4,600 patients suffer from AIS annually in Slovenia, only about 13% of these patients are treated in the TeleKap network. Out of 400 IVTs annually at the national level, over a half of them are carried out in the TeleKap. Out of 142 MERs annually, a quarter is carried out in TeleKap. The in-hospital delay of AIS treatment was increasing until 2016, but from 2017 onwards it has been declining slightly. We treated 346 patients (11.5% of all treatments) with intracranial haemorrhage and 785 patients (26% of all treatments) with other acute neurological conditions. Among the 77 patients who received MER, 30% had a favourable outcome (defined as modified Rankin scale (mRS) 0-2), whereas mortality was 6% at discharge. Among 146 patients who received IVT, 50% had a favourable outcome (mRS 0-2) after 3 months and mortality was 30%. In the TeleKap network, we have to include a larger proportion of patients with AIS in Slovenia, which will require a different organisation of work. If we want to achieve an 18% share of IVT and a 5% share of MER at the national level, we must re-establish the education and strengthen neurological departments in network hospitals, establish three additional stroke units and another complete neurovascular centre at UMC Maribor.

**Key words:** acute ischaemic stroke, intravenous thrombolysis, mechanical revascularisation, TeleKap, telemedicine

## UVOD

Čas so možgani. V eni minuti ishemije pri tipični akutni ishemični možganski kapi (AIMK) propadeta skoraj dva milijona živčnih celic. Prej ko dosežemo rekanalizacijo zaprte arterije, večja je verjetnost uspešne reperfuzije in dobrega kliničnega izida. Več bolnikov se lahko vrne v svoje okolje brez pomembne oviranosti, potreba po finančno potratni in dolgotrajni rehabilitaciji ter institucionalizaciji pa se zmanjša. Žilna nevrologija je v osnovi preprosta, organizacija urgentne oskrbe bolnikov z AIMK pa v večini držav predstavlja velik izziv, saj vzpostavljeni sistemi niso prilagojeni hitri in učinkoviti oskrbi bolnikov. V Sloveniji smo se na državni ravni izredno zanemarjene žilne nevrologije lotili na začetku tega desetletja z vzpostavljanjem nacionalne mreže TeleKap, ki neprekinjeno deluje od 15. 9. 2014. Predstavlja prvo tovrstno telemedicinsko rešitev v državah za nekdanjo železno zaveso in pokriva ozemlje celotne države. Kljub številnim težavam, nerazumevanju, odkritemu nasprotovanju, blatenju, grožnjam in »vojvodstvu« vsakokratnih vodstev te in one ustanove pa se v njej še vedno trudimo zagotavljati čim bolj kakovostno ter enotno oskrbo vsem žrtvam akutne možganske kapi na ozemlju Slovenije.

Po razpoložljivih podatkih, ki jih navajam v prispevku, se uporaba intravenske trombolize (IVT) in mehanične revaskularizacije (MER) pri bolnikih z AIMK v

mreži TeleKapi povečujeta. Glede na to, da v TeleKapi letno obravnavamo samo okoli 13 % vseh bolnikov z AIMK v Sloveniji, je vpliv mreže na povečanje IVT in MER na nacionalnem nivoju še vedno premajhen. Zajeti moramo torej večji delež bolnikov, tako da spodbujamo kolege interniste in nevrologe v mrežnih bolnišnicah k pogostejši uporabi konzultacij TeleKapi. Hkrati moramo na nacionalni ravni poskrbeti za okrepitev nevroloških oddelkov mrežnih bolnišnic in vzpostaviti več enot za možgansko kap (EMK). V prispevku prikazujem rezultate TeleKapi od začetka delovanja do konca septembra 2018.

## REZULTATI

Od začetka delovanja do 30. 9. 2018 smo obravnavali 3021 bolnikov. Obravnavali smo 1807 bolnikov z AIMK, od katerih so prejeli IVT 703 bolniki (38,9 %), MER pa 124 bolnikov (6,9 %). Obravnavali smo 346 bolnikov (11,5 % vseh obravnav) z znotrajlobanjsko krvavitvijo in 785 bolnikov (26 % vseh obravnav) z drugimi akutnimi nevrološkimi stanji, kot so nežilne posnemovalke AIMK (migrena, epilepsija, sinkopa itd.). Število mesečno obravnavanih bolnikov je naraščalo od začetka delovanja do vključno leta 2017, letos pa stagnira, kar je razvidno iz preglednice 1. Od začetka delovanja TeleKapi do 31. 8. 2017 smo na Nevrološko kliniko iz mrežnih bolnišnic sprejeli 256 bolnikov (13 % vseh obravnav). Največ jih je prispelo iz SB Celje (77), SB Novo mesto (47) in SB Nova Gorica (34), najmanj pa iz UKC Maribor (1) ter SB Ptuj (5). Iz SB Trbovlje v tem obdobju ni bil premeščen noben bolnik. Najpogostejši razlog premestitve je bila MER pri AIMK.

*Preglednica 1. Povprečno število obravnavanih bolnikov mesečno (AIMK – akutna ishemična možganska kap, IVT – intravenska tromboliza, MER – mehanična revaskularizacija)*

| Leto        | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 (do 30. 9.) |
|-------------|------|------|------|------|------------------|
| Vsi bolniki | 22   | 47   | 58   | 80   | 79               |
| AIMK        | 15   | 27   | 33   | 47   | 48               |
| IVT         | 8    | 12   | 13   | 17   | 18               |
| MER         | 2    | 2    | 3    | 3    | 3                |

Bolniki z AIMK predstavljajo 60 % vseh obravnav. Delež bolnikov z AIMK, ki so prejeli IVT, je bil 38 % za bolnike iz mrežnih bolnišnic in 46,3 % iz Urgentne nevrološke ambulante UKC Ljubljana (UNA, UKCL). Število obravnavanih bolnikov z AIMK, število bolnikov, ki so prejeli IVT, in število bolnikov, ki so prejeli MER, so od začetka delovanja TeleKapi naraščala, kot kaže preglednica 2.

Čas bolnišnične obravnave bolnikov z AIMK (V-T, vrata-tromboliza) se je od začetka delovanja TeleKapi do vključno leta 2016 podaljševal, od leta 2017 pa blago upada v mrežnih bolnišnicah. Pomembno krajše čase bolnišnične obravnave beležimo v UNA, UKCL, kjer pa ni ugotoviti razlik v primerjavi z mrežnimi bolnišnicami glede časa od začetka simptomov do trombolize (Z-T) oz. je ta celo daljši v UNA, UKCL. Podrobnosti prikazuje preglednica 3.

*Preglednica 2. Število bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo (AIMK), intravensko trombolizo (IVT) in mehanično rekanalizacijo (MER) po letih*

| Leto | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 (do 30. 9.) |
|------|------|------|------|------|------------------|
| AIMK | 58   | 310  | 434  | 585  | 433              |
| IVT  | 29   | 146  | 158  | 211  | 164              |
| MER  | 8    | 23   | 30   | 35   | 29               |

*Preglednica 3. Časi obravnave vrata-tromboliza (V-T) in začetek simptomov-tromboliza (Z-T) v mrežnih bolnišnicah ter Urgentni nevrološki ambulanti Nevrološke klinike, UKC Ljubljana (UNA, UKCL)*

| Leto                | 2014      |            | 2015 |     | 2016 |     | 2017 |            | 2018 |            | Od začetka delovanja |     |
|---------------------|-----------|------------|------|-----|------|-----|------|------------|------|------------|----------------------|-----|
| Čas v min (mediana) | V-T       | Z-T        | V-T  | Z-T | V-T  | Z-T | V-T  | Z-T        | V-T  | Z-T        | V-T                  | Z-T |
| Mrežne bolnišnice   | 60        | <b>165</b> | 65   | 143 | 70   | 151 | 65   | <b>140</b> | 57   | 150        | 65                   | 150 |
| UNA, UKCL           | <b>38</b> | 148        | 45   | 153 | 51   | 133 | 38   | 140        | 54   | <b>158</b> | 46                   | 150 |

Mrežne bolnišnice letno predstavijo med 45 (SB Ptuj) in 160 bolnikov (SB Nova Gorica). Največji delež IVT je v SB Celje (59 %), najnižji pa v SB Brežice (28 %). Podatkov za UKC Maribor in SB Trbovlje ne prikazujem, ker se bolnišnici v zadnjem letu nista vključevali v delovanje mreže TeleKap. V preglednici 4 so prikazane podrobnosti obravnave bolnikov v posameznih mrežnih bolnišnicah.

*Preglednica 4. Povprečno število vseh obravnavanih bolnikov, število bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo (AIMK) in delež bolnikov z AIMK ter število bolnikov z intravensko trombolizo (IVT) in delež IVT v posameznih bolnišnicah letno*

| Mrežna bolnišnica | Število letno obravnavanih | Število AIMK letno | Delež AIMK v % | Št. IVT letno | Delež IVT od AIMK v % |
|-------------------|----------------------------|--------------------|----------------|---------------|-----------------------|
| SB Nova Gorica    | <b>160</b>                 | <b>82</b>          | 51             | 24            | 29                    |
| SB Brežice        | 113                        | 57                 | 50             | 16            | <b>28</b>             |
| SB Jesenice       | 105                        | 62                 | 59             | 18            | 29                    |
| SB Celje          | 78                         | 51                 | 65             | 30            | <b>59</b>             |
| SB Slovenj Gradec | 53                         | 38                 | 72             | 15            | 39                    |
| UNA, UKCL         | 46                         | 34                 | 74             | 16            | 47                    |
| SB Novo mesto     | 46                         | <b>24</b>          | 52             | 10            | 42                    |
| SB Izola          | 52                         | 31                 | 60             | 11            | 35                    |
| SB Murska Sobota  | 54                         | 40                 | 74             | 16            | 40                    |
| SB Ptuj           | <b>45</b>                  | 35                 | 78             | 20            | 57                    |
| Skupaj            | 752                        | 453                | 60             | 175           | 39                    |

Čase obravnav pri AIMK v posameznih mrežnih bolnišnicah prikazujem v preglednicah od 5 do 13 (V-T, čas od vrat do intravenske trombolize; Z-T, čas od začetka simptomov do intravenske trombolize).

*Preglednica 5. Časi obravnav v SB Celje*

| Mediana v min. | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 48   | 45   | 70   | 56   | 45             |
| Z-T            | 173  | 118  | 142  | 145  | 150            |

*Preglednica 6. Časi obravnav v SB Novo mesto*

| Mediana v min. | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 60   | 40   | 55   | 20   | 25             |
| Z-T            | 115  | 124  | 180  | 95   | 98             |

*Preglednica 7. Časi obravnav v SB Slovenj Gradec*

| Mediana v min. | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 90   | 80   | 70   | 60             |
| Z-T            | 158  | 145  | 159  | 196            |

*Preglednica 8. Časi obravnav v SB Izola*

| Mediana v min. | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 65   | 72   | 88   | 75   | 66             |
| Z-T            | 179  | 150  | 185  | 150  | 159            |

*Preglednica 9. Časi obravnav v SB Ptuj*

| Mediana v min. | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 60   | 60   | 50   | 44             |
| Z-T            | 122  | 125  | 128  | 130            |

*Preglednica 10. Časi obravnav v SB Jesenice*

| Mediana v min. | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 35   | 65   | 68   | 59   | 80             |
| Z-T            | 148  | 135  | 160  | 120  | 150            |

*Preglednica 11. Časi obravnav v SB Murska Sobota*

| Mediana v min. | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 60   | 67   | 97   | 92   | 68             |
| Z-T            | 174  | 165  | 165  | 170  | 148            |

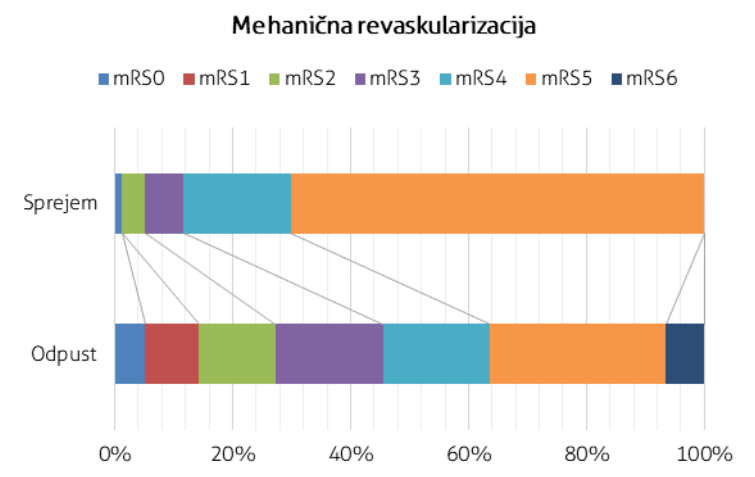
*Preglednica 12. Časi obravnav v SB Brežice*

| Mediana v min. | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 45   | 75   | 63   | 60   | 65             |
| Z-T            | 190  | 159  | 153  | 125  | 170            |

**Preglednica 13. Časi obravnave v SB Nova Gorica**

| Mediana v min. | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Do 30. 9. 2018 |
|----------------|------|------|------|------|----------------|
| V-T            | 80   | 65   | 70   | 78   | 80             |
| Z-T            | 190  | 143  | 150  | 172  | 148            |

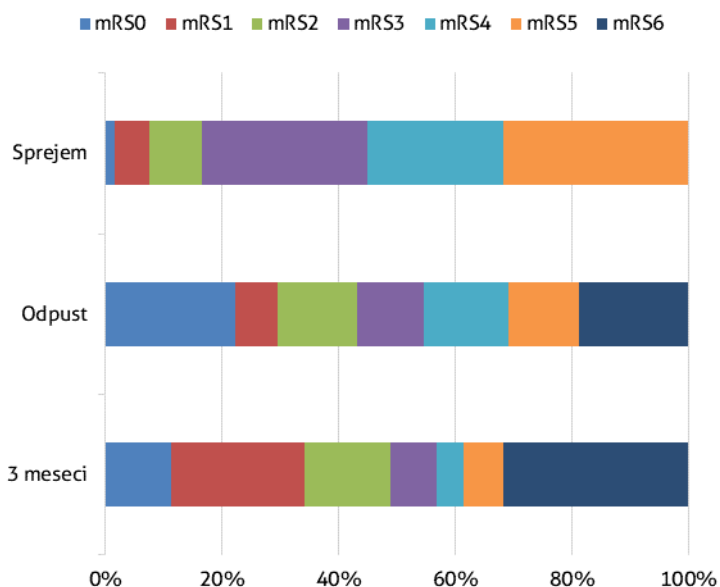
Podatki o uspehu zdravljenja so nepopolni, saj register bolnikov z možganskožilnimi boleznimi (MŽB) še ni vzpostavljen. Na voljo so podatki o 77 bolnikih z AIMK, ki so od začetka delovanja TeleKapi do 31. 8. 2017 prejeli MER na Nevrološki kliniki UKCL. Ugoden izid zdravljenja ob koncu hospitalizacije, definiran kot ocena funkcionalnega statusa po modificirani Rankinovi lestvici (mRS) 0–2, je doseglo skoraj 30 % bolnikov, smrtnost pa je znašala 6 %. Podrobnosti prikazuje slika 1.



**Slika 1. Izid zdravljenja 77 bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo z mehanično revaskularizacijo ob koncu hospitalizacije**

Podatki o izidu zdravljenja bolnikov z AIMK, ki so v mrežnih bolnišnicah prejeli IVT, so še bolj nepopolni kot pri MER. Na sliki 2 prikazujem izid zdravljenja pri 146 bolnikih z AIMK, ki so od 1. 8. 2016 do 31. 8. 2017 prejeli IVT. Razbrati je, da je imelo ob koncu hospitalizacije ugoden izid zdravljenja, definiran z oceno mRS 0–2, dobrih 40 %, tri mesece po odpustu pa skoraj 50 % bolnikov. Smrtnost ob koncu hospitalizacije je znašala slabih 20 %, tri mesece po odpustu pa dobrih 30 %.

## Intravenska tromboliza



Slika 2. Izid zdravljenja 146 bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo z intravensko trombolizo ob koncu hospitalizacije in po treh mesecih

## RAZPRAVA

Število obravnavanih bolnikov je do vključno leta 2017 naraščalo, letos pa stagnira, kar daje misliti, da smo s trenutnim načinom dela mreže TeleKap dosegli plato. Izobraževanja zdravstvenih delavcev v mrežnih bolnišnicah namreč v zadnjem letu dni ni bilo, razvoj ter usmeritev mreže TeleKap pa sta odvisna predvsem od vsakokratnega vodstva KO za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo (KOVNINT) na UKCL. V času od začetka delovanja TeleKapi se je vodstvo KOVNINT zamenjalo že tretjič. Kontinuitete vodenja ni, prav tako se znotraj KOVNINT zelo razlikujejo pogledi na umestitev Nacionalnega centra TeleKap in način dela. Zanemarjamo osnovno poslanstvo mreže, da je namreč mreža TeleKap nacionalnega pomena, zagotavljati mora ustrezno obravnavo bolnikov z akutno možgansko kapjo v mrežnih bolnišnicah, ne pa da je kritično odvisna od enega kliničnega oddelka v državi. Mnenje avtorja prispevka je, da bi morala mreža TeleKap delovati po podobnih principih, kot deluje mreža Slovenija Transplant, oz. po zgledu mreže TEMPiS na Bavarskem (1).

Delež bolnikov z AIMK, ki prejmejo IVT, ostaja visok, kar odraža le dejstvo, da so bolniki, ki jih obravnavamo v TeleKapi, visoko selekcionirani. V primerljivi bavarski mreži TEMPiS je delež IVT precej nižji, kar odraža le dejstvo, da je v obravnavo zajet bistveno višji delež vseh bolnikov, ki utrpijo AIMK (2). V

TeleKapi letno obravnavamo približno 750 bolnikov, od katerih jih le 60 % utrpi AIMK, v Sloveniji pa letno utrpi AIMK več kot 4600 bolnikov (3). Kako to, da jih v petem letu delovanja mreže obravnavamo torej manj kot 15 %? Tudi v zadnjem letu nismo slišali nobenega (glasnega) razmišljanja o finančnih stimulacijah za mrežne bolnišnice, da bi se pogosteje odločale za konzultacije TeleKapi. Če se bo delež zajetih bolnikov z AIMK v TeleKapi sčasoma povečeval, pričakujemo znižanje deleža IVT pri bolnikih z AIMK, kar bo bolj odražalo resnično stanje, vrednosti pa bodo bolj podobne tistim v primerljivih mrežah.

Delež bolnikov z AIMK, ki v TeleKapi prejmejo MER, ostaja okoli 7 %, kar je dokaj veliko, a je podatek za nacionalno raven varljiv, saj v TeleKapi ne obravnavamo vseh bolnikov, ki prejmejo MER. Veliko težavo namreč še vedno predstavlja odsotnost zakonsko obveznega registra bolnikov z MŽB. Avtorju ni znano, da bi potekale kakšne aktivnosti glede implementacije registra na ravni ustanove oz. širše v Sloveniji. Register »Registry of Stroke Care Quality (RES-Q)«, ki ga kot iniciativo toplo priporoča projekt ESO-EAST pri »European Stroke Organisation (ESO)« (4), pa pri nas ni zaživel. V mnogih primerljivih državah je zapolnil vrzel pomanjkanja lastnih registrov, kar bi lahko predstavljalo rešitev tudi za Slovenijo, saj se slovenski nevrologi nismo zmožni dogovoriti niti o tem, katere najnujnejše podatke bi zbirali v njem.

Čas bolnišnične obravnave bolnikov z AIMK (V-T) se je od začetka delovanja TeleKapi do vključno leta 2016 podaljševal, od leta 2017 pa blago upada v mrežnih bolnišnicah, kar je ugodno. Še vedno pa je odločno predolg, saj v večini SB še vedno presega 60 minut, čas Z-T pa še vedno presega 150 minut. Pozitivna zgleda sta SB Novo mesto z medianim V-T 25 minut in Z-T 98 minut ter SB Ptuj z V-T 44 minut in Z-T 130 minut. V mreži TEMPiS je bil čas Z-T, izražen v mediani, že leta 2013 le 115 minut, V-T pa že leta 2015 le 20 minut v mnogih klinikah bavarske mreže (2). Načeloma so zakasnitve pri obravnavi krajše v tistih bolnišnicah, v katerih je neprekinjena dostopnost nevrologa, kar ne preseneča, saj se nevrologi večinoma dobro zavedajo pomena krilatic: »Čas so možgani.«

V mreži TeleKap je popolnoma zamrlo izobraževanje deležnikov v mrežnih bolnišnicah, kar je nedopustno in tudi popolnoma nerazumljivo. Standardnih operativnih postopkov (SOP) ne uvajamo, delo se je končalo z napol zaključeno klinično potjo, ki je ne dograjujemo. Kazalnikov kakovosti nismo opredelili. To je v očitnem nasprotju z nedavno objavljenimi evropskimi smernicami za telekap (5).

Po ocenah nedavno objavljene evropske raziskave o obravnavi AIMK v evropskih državah (3) v Sloveniji letno zdravimo 4629 bolnikov z AIMK, pri katerih opravimo okoli 400 IVT (193,5 na milijon prebivalcev) in 142 MER (69,2 na milijon prebivalcev). Delež bolnikov z IVT je na nacionalni ravni 8,6 %, delež bolnikov z MER pa 3,1 % (3). Delež bolnikov z IVT je na Češkem višji kot pri nas, saj dosega 12,3 %, v Avstriji pa celo 18,4 % (3). Slovenski delež bolnikov z MER je primerljiv s češkim (3,4 %), a manjši od avstrijskega (4,0 %)



ali nemškega (5,2 %) (3). Poseben problem so v Sloveniji EMK, saj ostajajo le tri, kar predstavlja 1,5 EMK na milijon prebivalcev. Po tem kazalniku so nas prehiteli tudi Hrvati, ki imajo 4,2 EMK na milijon prebivalcev, Slovaki pa celo 6,6 EMK na milijon prebivalcev (3).

Priporočila za Slovenijo, ki jih izpostavljajo v tej publikaciji, so ustanovitev treh novih EMK (v bolnišnicah, ki letno obravnavajo vsaj 200 bolnikov z akutno možgansko kapjo), ustanovitev enega dodatnega popolnega nevrovaskularnega centra (kakopak, v UKC Maribor), zdravljenje 433 dodatnih bolnikov letno z IVT, da bi na nacionalni ravni dosegli cilj 18-% deleža IVT pri AIMK, in dodatnih 89 bolnikov letno z MER, da bi na nacionalni ravni dosegli cilj 5-% deleža MER pri AIMK (3). Priporočila so jasna in komentarji odveč.

Podobno kot v predhodnem prispevku lahko tudi tokrat ugotovimo, da se pri uvajanju nevrorehabilitacijskih timov v mrežnih bolnišnicah v zadnjem letu dni ni spremenilo – nič (6). Mreža TeleKap sploh nima vizije razvoja hospitalne nevrorehabilitacije kot izjemno pomembnega deležnika v obravnavi bolnikov z akutno možgansko kapjo. V mrežnih bolnišnicah mreže TeleKap so bolniki po začetnem ustreznem zdravljenju pogosto prepuščeni stihiji obsoletnih principov, ko popolnoma v nasprotju s sodobnimi pogledi tedne dolgo ne vstanejo iz postelje, zaradi pomanjkljivega zaznavanja motenj požiranja s strani negovalnega osebja razvijejo pljučnico in po nepotrebnem zagotovo tudi umirajo zaradi zapletov, ki bi v letu 2018 smeli biti le še grenak spomin na preteklost.

Trenutno imamo na voljo vsaj nekaj podatkov o izidu zdravljenja z IVT in MER pri bolnikih z AIMK v TeleKapi. Izidi so dokaj ugodni, zlasti smrtnost pri MER ob odpustu, ki je precej nizka (6 %) (7) v primerjavi z raziskavo MR CLEAN, kjer je znašala 21 %, a po treh mesecih (8). Manj ugodni so podatki za IVT, kjer smo po treh mesecih ugoden izid ugotavljali pri polovici bolnikov, v raziskavi ECASS III pa je bilo takih kar 70 % (9). Razliko razlagamo zlasti s precej bolj nadzorovanimi razmerami v raziskavi, kot so v vsakdanji klinični praksi.

## **SKLEPNE MISLI – SPOROČILO ZA DOMOV**

V mreži TeleKap obravnavamo le manjši del bolnikov z AIMK v Sloveniji, približno 13 % letno. TeleKap prispeva k povečanju uporabe IVT in MER pri AIMK, a je njen doseg omejen. Da bi izraziteje prispevala k povečanju rabe IVT in MER na nacionalni ravni, bi morali obravnavati precej večji delež bolnikov z AIMK v Sloveniji. Časi obravnave bolnikov z AIMK v TeleKapi so kljub nekaterim izjemam še vedno predolgi. Takoj moramo vzpostaviti redno izobraževanje vseh deležnikov v mrežnih bolnišnicah, dopolniti klinično pot, se lotiti razvoja SOP in opredeliti kazalnike kakovosti. Mrežne bolnišnice TeleKapi moramo jasneje razdeliti glede na raven ekspertize. Avtor v trenutni organizaciji in umeščenosti TeleKapi ne vidi možnosti za implementacijo teh predlogov. Na nacionalni ravni moramo ustanoviti tri dodatne EMK v večjih bolnišnicah in

razviti UKC Maribor kot popolni drugi nevrovaskularni center, če želimo doseči priporočeni 18-% delež IVT in 5-% delež MER pri AIMK. Spodbuditi moramo nastanek nevrorehabilitacijskih timov v mrežnih bolnišnicah in vzpostaviti register bolnikov z MŽB.

## LITERATURA

1. Müller-Barna P, Hubert GJ, Boy S, et al. TeleStroke units serving as a model of care in rural areas: 10-year experience of the TeleMedical project for integrative stroke care. *Stroke* 2014; 45 (9): 2739–44.
2. Hubert G. TEMPiS. Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Süd-Ost-Bayern. 2016 [citirano 2 Nov 2017]. Dosegljivo na: <http://www.tempis.de/index.php/component/jdownloads/finish/3-jahresberichte/1070-jahresbericht-2016.html>.
3. De Sousa DA, von Martial R, Abilleira S, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *ESJ* 2018; 0 (0): 1–16.
4. RES.Q. Registry of stroke care quality. [citirano 3 Nov 2018]. Dosegljivo na <https://www.qualityregistry.eu/>.
5. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, et al. Recommendations on telestroke in Europe. *ESJ* 2018; 0 (0): 1–9.
6. Zupan M, Žvan B. Analiza podatkov bolnikov z možgansko kapjo, obravnavanih v slovenski mreži TeleKap. V: Žvan B, ed. Akutna možganska kap XI. Učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 81–96 (USB-ključ).
7. Štular Ž, Žvan B. Korist zdravljenja bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo z mehansko revaskularizacijo v mreži TeleKap/The benefit of treating patients with mechanical revascularization for acute ischemic stroke in the TeleKap network. V: Žvan B, Zaletel M, Zupan M, eds. Akutna možganska kap XI. Učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 205 (USB-ključ).
8. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372 (1): 11–20.
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359 (13): 1317–29.



## WHICH QUALITY MEASURES DO WE NEED TO MONITOR IN A TELESTROKE NETWORK?

### KATERE DEJAVNIKE KAKOVOSTI NAJ SPREMLJAMO V MREŽI TELEKAP?

*Katharina Hohenbichler, Gordian J. Hubert, Nikolai Hubert, Peter Müller-Barna*

#### INTRODUCTION

Levine and Gorman have introduced the term “telestroke” in 1999. It defines the use of telemedicine to provide neurological consultation for patients with stroke (1). Since then multiple telestroke networks have developed mainly in the western world, and several studies have demonstrated increasing thrombolysis rates as well as improved patient outcome in hospitals participating in telestroke networks (2, 3). Since the 1950s, data on stroke care has been collected, and stroke registries have evolved all over the world, mostly in form of national and regional registries. The aim of these registries is to monitor and improve the quality of care among all patients with acute stroke (4).

#### THE GOAL OF QUALITY MONITORING IN TELESTROKE NETWORKS

Telestroke networks aim to extend qualified stroke care from comprehensive stroke centres (CSS) to primary stroke centres (PSC) and ensure equal quality of care in both. The key goals for telestroke networks should include:

- Providing high quality teleconsultations,
- Administering appropriate treatment in a fast and safe manner,
- Reducing the risk of a new stroke,
- Ensuring good patient outcome.

In order to assess the current state and monitor changes in treatment/processes, representative parameters – so called „Quality indicators“ - have to be identified and monitored.

#### QUALITY INDICATORS

Choosing quality indicators plays a key role in quality monitoring. To qualify as a “Quality indicator” a parameter has to fulfil certain criteria. It should:

1. Measure a quantifiable outcome,
2. Be reliable over time and groups,
3. Be easy to collect and unambiguous,
4. Align with best practice recommendations and current clinical practice priorities,
5. Lead to clear consequences on how to improve the quality of care.

For each quality indicator, a target reflecting “good quality” should be defined. For each of the above-mentioned goals in stroke care, appropriate quality indicators should be monitored, as shown in table 1.

*Table 1. Quality indicators in a telestroke network*

| GOAL   | QUALITY INDICATOR                                     | TARGET   |
|--|---|--|
| <b>High quality teleconsultations</b>              | Teleconsultation rates                                | Not defined  |
|  | Rate of stroke mimics                                 | Not defined  |
|  | Connection  | VPN, Connection speed >1Mbps, Advanced Encryption Standards (AES) up to 256 bit. |
| <b>Administer appropriate acute treatment</b>      | Rate of thrombolysis                                  | Not yet defined in Germany, in Canada IVT>21%                                    |
|  | Rate of thrombectomy                                  | MT>10%   |
| <b>Administer acute treatment in a safe manner</b> | Number of secondary bleeding                          | Not defined  |
| <b>Administer acute treatment in a fast manner</b> | Door – needle   | < 45 minutes   |
|  | Door – videoconference                                | Not defined  |
|  | Duration of videoconference                           | Not defined  |
|  | Videoconference – decision thrombolysis               | Not defined  |
|  | Videoconference – decision thrombectomy               | Not defined  |
|  | If transfer: door in-door out                         | < 45 minutes   |
| <b>Reduce the risk of secondary stroke</b>         | Stroke unit stay                                      | > 85%  |
|  | Secondary prevention started during stroke unit stay: |  |
|  | • Antithrombotic treatment,                           | > 95%  |
|  | • Anticoagulation in patients with AF,                | > 80%  |
|  | • Statins,  | > 80%  |
| • Antihypertensive treatment.                      | > 80%   |  |
| <b>Ensure good patient outcome</b>                 | Mobilisation within 24h                               | > 90%  |
|  | screening for dysphagia                               | > 90%  |
|  | pneumonia rates                                       | < 5%   |
|  | rehabilitation within 24h                             | > 80%  |

## LITERATURE

1. Levine SR, Gorman M, Telestroke. *The application of telemedicine for stroke. Stroke* 1999; 30; 464–469.
2. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, et al. *Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. Stroke.* 2006 Jul;37(7):1822–7
3. Müller-Barna P, Schwamm LH, Haberl RL. *Telestroke increases use of acute stroke therapy. Curr Opin Neurol.* 2012 Feb; 25(1):5–10.
4. Cadilhac DA, Kim J, Meretoja A. *National stroke registries for monitoring and improving the quality of hospital care: A systematic review. Int J Stroke.* 2016 Jan; 11(1):28–40.

# USPOSABLJANJE V NACIONALNI MREŽI TELEKAP

## TRAINING IN THE TELEKAP NATIONAL NETWORK

*Bojana Žvan*

### POVZETEK

Nevrološke bolezni in tudi možganska kap so globalni vzrok onesposobljenosti. Trenutno stanje nevrološke oskrbe je slabo, saj veliko predelov v svetu nima dostopa do ustrezne nevrološke obravnave. Do nedavnega smo se s pomanjkanjem vaskularnih nevrologov soočali tudi v Sloveniji, zato smo uresničili pomoč oddaljenim krajem, kjer niso mogli zagotoviti zadovoljive oskrbe bolnikom z možgansko kapjo, preko telemedicinske mreže.

Vse ključne osebe, ki sodelujejo v slovenski mreži TeleKap, morajo biti ustrezno izobražene in usposobljene.

Namen tega članka je pregledati trenutno stanje izobraževanja in usposabljanja v omrežju TeleKap ter zagotoviti priporočila ponudnikom in uporabnikom telemedicinskih storitev za merjenje ter izboljšanje izobraževanja in usposabljanja v mreži. Ob upoštevanju priporočil bomo lahko bistveno izboljšali izide zdravljenja v nacionalni mreži TeleKap.

**Ključne besede:** ishemična možganska kap, izobraževanje, TeleKap, usposabljanje

### SUMMARY

Neurological disorders and also stroke are the leading cause of global disability. However, for most of the people around the world, current neurological care is poor. Until recently, the lack of vascular neurologists has also been faced in Slovenia that is why we implemented remote consultations via telemedicine to distant areas where we had no guaranteed of stroke patients' care.

All key persons involved in the TeleKap network must be properly educated and trained.

The purpose of this article is to review the current status of education and training in our TeleKap network and to provide recommendations for the telestroke providers and users of this service to measure and improve education and training in the network. Taking into account this recommendations, we can significantly improve the treatment outcomes in the National TeleKap network.

**Key words:** education, ischaemic stroke, telestroke, training



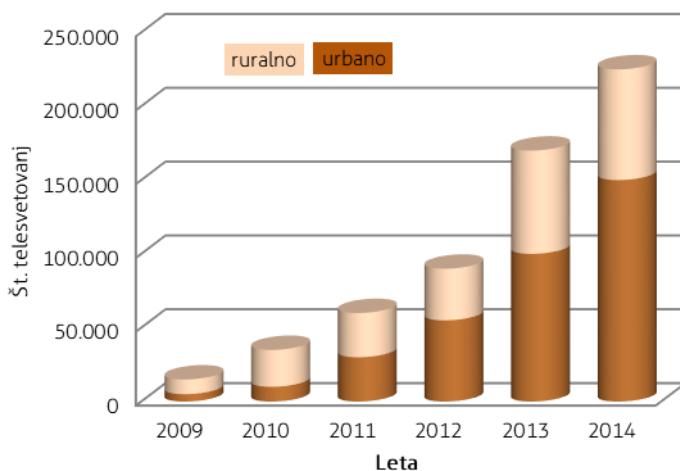
## UVOD

Trenutno stanje nevrološke oskrbe je slabo, saj veliko predelov v svetu nima dostopa do ustrezne nevrološke obravnave (1).

V Indiji skoraj ena milijarda ljudi živi v regijah, kjer nimajo nevrologa. Arabski svet ima samo enega nevrologa na vsakih 300.000 posameznikov, v 23 afriških državah pa razpolagajo samo z enim nevrologom na pet milijonov ljudi. Celó v državah z visokimi dohodki je dostop do nevrološke oskrbe omejen. Pogosto pa tam, kjer imajo dostop do nevrološke oskrbe, ta ni varna, je prekasna, neprimerna in neučinkovita (1). V poročilu iz leta 2015 ugotavljajo, da je nevrološka oskrba znotraj nacionalnega zdravstva v Angliji razdrobljena in slabo koordinirana, tako da pacienti z nevrološkimi stanji le redko vidijo nevrologa (2).

Že leta 1999 sta Levine in Gorman predstavila koncept telekap kot model telenevrologije, ki uporablja telemedicinsko tehnologijo za omogočanje nevrološke oskrbe bolnikom z možgansko kapjo (MK) v oddaljenih predelih, kjer nimajo na razpolago strokovnjakov s področja MK (3).

Tudi v Sloveniji smo se še nedavno soočali z majhnim številom nevrologov, zlasti strokovnjakov s področja vaskularne nevrologije. Rezultat tega je bila neustrezna obravnava bolnikov z MK, zlasti prevelike zakasnitve za zdravljenje z intravensko trombolizo (IVT), zato smo lahko ponudili ustrezno zdravljenje le majhnemu številu teh bolnikov (4).

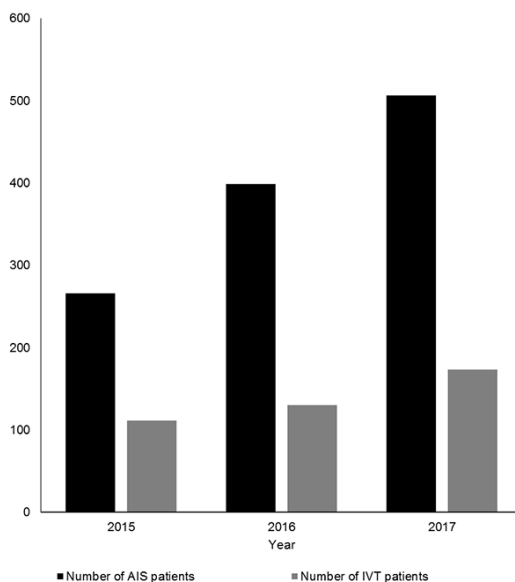


*Slika 1. Povečevanje števila telesvetovanj od leta 2009 do leta 2014 v ruralnih in urbanih predelih Kanade (1). Rast ponazarja hitro sprejeto uporabo telemedicinske tehnologije predvsem v urbanih območjih, čeprav narašča tudi v predelih z nizko gostoto prebivalstva*

Leta 2014 smo uresničili nacionalno mrežo TeleKap, ki se je osredotočila na oddaljeno zdravstveno oskrbo bolnikov z MK s pomočjo telemedicine. Od takrat opravljamo urgentno delo za bolnike z MK na nacionalni ravni. V mrežo je danes povezanih 12 bolnišnic skupaj s svetovalnim centrom v ljubljanskem univerzitetnem kliničnem centru (UKCL) (5).

Petnajst let kasneje po prvih zametkih je telekap postala v svetu in tudi pri nas običajna praksa (6, 7).

Na sliki 1 je prikazano naraščanje števila telesvetovanj od leta 2009 do 2014 v ruralnih in urbanih predelih Kanade (1), slika 2 pa prikazuje povečevanje števila bolnikov z ishemično MK (IMK) s pomočjo telesvetovanj v slovenski mreži TeleKap ter posledično naraščanje zdravljenj bolnikov z akutno IMK z intravensko trombolizo (IVT) (7).



*Slika 2. Povečevanje absolutnega števila bolnikov z akutno IMK in bolnikov, ki so bili zdravljeni z intravensko trombolizo (IVT) od leta 2015 do leta 2017 v slovenski mreži TeleKap (7)*

Legenda: AIS – akutna ishemična možganska kap (IMK); Year – leto; Number of AIS patients – število bolnikov z akutno IMK; Number of IVT patients – število bolnikov z akutno IMK, zdravljenj z intravensko trombolizo.

Danes ni dvoma, da je telemedicino koristno implemetirati na vseh strokovnih področjih medicine, največjo vlogo pa je odigrala na področjih, ki predstavljajo nujna stanja. Prav možganskožilne bolezni so ene izmed tistih stanj, pri katerih je za izid bolezni ključen čim krajši čas od začetka dogodka do zdravljenja.

Nobene stroke ni mogoče uveljaviti niti izvajati brez ustreznega izobraževanja in usposabljanja. Izobraževanje pomeni pridobivanje znanja na splošno in je vezano na določeno področje dela ali določen poklic, na primer medicinska fakulteta na področju medicine. Usposabljanje je proces pridobivanja, razvijanja in izboljšanja tistih sposobnosti, veščin, navad ter kompetenc zaposlenih, ki jim bodo omogočile večjo učinkovitost in s tem doseganje ciljev na nekem področju, kar v našem primeru velja za telemedicino. Usposabljanje lahko razumemo kot vmesno etapo med izobraževanjem in delom ali kot dodatni trening tistih znanj, sposobnosti ter navad, ki so potrebni za opravljanje določenega dela v okviru celote neke dejavnosti (8).

## LICENCIRANJE, BOLNIŠNIČNA POOBLASTILA IN USPOSABLJANJE

### Licenciranje

Medicinsko licenciranje in bolnišnična pooblastila za delo v telemedicini so mnogi izvajalci ter uporabniki storitev opredelili kot oviro za uvedbo telemedicine (9). Vendar je zagotavljanje kvalifikacije (usposobljenosti) izvajalcev telemedicinskih storitev bistvenega pomena za zagotavljanje kakovosti pri oskrbi bolnikov obravnavanih v omrežju TeleKap (9, 10).

Pomen usposabljanja izvajalcev telemedicinskih storitev je poznan že vsaj dve desetletji (10). Aprila 2014 je ameriška zveza državnih medicinskih odborov predstavila model za ustrezno uporabo telemedicinskih tehnologij v medicinski praksi (11). Namen je bil zagotoviti ustrezno regulativo in smernice na področju telemedicine državnim zdravniškim odborom. Glede licenciranja je državna zveza ameriških zdravstvenih zavarovanj določila, da je podelitev licence zdravnikom v pristojnosti zdravstvenih odborov posameznih držav, kjer je bolnik. To pomeni, da se mora zdravnik, ki izvaja storitve s pomočjo telemedice, podrediti pravilom tiste države, kjer je bolnik.

V Sloveniji izdaja licence za opravljanje zdravstvene dejavnosti za vse medicinske specialnosti Zdravniška zbornica Slovenije. Zdravnik v Sloveniji sme samostojno opravljati zdravniško službo, če poleg pogojev, določenih z delovnopravnimi in drugimi predpisi, izpolnjuje tudi posebne pogoje, ki jih določa Zakon o zdravniški službi. Ob tem mora imeti ustrezno izobrazbo in usposobljenost (kvalifikacija), biti mora vpisan v register zdravnikov, imeti mora dovoljenje za samostojno opravljanje zdravniške službe na določenem strokovnem področju. Licenca je javna listina, ki se podeli za določen čas – dobo sedmih let –, s katero zdravnik dokazuje svojo strokovno usposobljenost za samostojno opravljanje zdravniške službe na določenem strokovnem področju. Podrobnejša določila o načinu, organih, evidenci in postopku pri odločanju o podelitvi, podaljšanju ter odvzemu licence sprejme Zdravniška zbornica Slovenije v soglasju z ministrom za zdravje. Zdravniška zbornica Slovenije po uradni dolžnosti podeli licenco zdravniku specialistu, ki je pridobil kvalifikacijo za samostojno opravljanje dela, če je po zaključenem najmanj šestletnem



ali 5.500 ur trajajočem univerzitetnem študiju s teoretičnim in praktičnim izobraževanjem ter usposabljanjem na medicinski fakulteti v Republiki Sloveniji pridobil diplomu, je opravil strokovni izpit v Republiki Sloveniji in končal predpisan program specializacije v Republiki Sloveniji. V skladu z 10. členom Pravilnika o zdravniških licencah mora zdravnik za podaljšanje licence v iztekajoči dobi sedmih let kot dokaz strokovne usposobljenosti zbrati najmanj 75 kreditnih točk (strokovni dosežki kot dokaz strokovne usposobljenosti). Poleg zadostnega števila kreditnih točk mora zdravnik izpolnjevati tudi pogoj, da je v iztekajočem licenčnem obdobju opravljal zdravniško službo na strokovnem področju, za katerega mu je bila podeljena licenca (12).

## **Bolnišnična pooblastila**

Dovoljenje oziroma bolnišnična pooblastila bi morali imeti vsi žilni nevrologi, ki svetujejo v mreži TeleKap, te pa jim podeli bolnišnica, kjer je center TeleKap. To je podobno, kot podeli bolnišnica pooblastila zdravnikom za izvajanje lumbalne punkcije, intubacijo, nevrosonološko diagnostiko ter druge večine in diagnostične metode, za katera se je treba pred izvajanjem ustrezno usposobiti oziroma pridobiti dodatna znanja, ki jih na primer pri nas certificira Slovensko zdravniško društvo (SZD). Na ta način pridobljeno dodatno znanje velja za celotno državo. Na primer, če bi v nacionalni mreži TeleKap, ki je locirana v UKCL, izvajal konzultacije vaskularni nevrolog iz UKC Maribor (UKCM) ali Splošne bolnišnice (SB) Celje, bi moral, preden prične izvajati svetovalno delo v mreži TeleKap, pridobiti pooblastilo (dovoljenje) s strani vodje Nacionalnega centra TeleKap v UKCL, ali pa bi moral imeti certifikat za posebno znanje, ki mu ga je podelilo SZD na osnovi programa usposabljanja in zaključnega izpita. Žal certificiranja za dodatna znanja za področje telekapi za zdaj v Sloveniji še nimamo, zato se moramo zanašati na podeljevanja pooblastil v UKCL. V mrežnih bolnišnicah, ki so del sistema TeleKap, bi se morali zdravniki prav tako usposablјati in pridobiti pooblastilo nacionalnega koordinatorja v centru TeleKap. Trenutno se pri nas uporabniki konzultacij preko TeleKapi naslanjajo na licence in pooblastila vaskularnih nevrologov v centru, ki jim svetujejo.

## **Usposabljanje**

Da bi ohranili kakovost v sistemu telekap, mora biti vzpostavljen program usposabljanja za izvajalce in uporabnike telemedicinskih storitev tako v svetovalnem centru kot v oddaljenih mrežnih bolnišnicah. Strokovno izobraževanje se mora stalno izvajati na področju medicinskega in tudi tehničnega ter informacijskega (IT) znanja, kar je nujno za optimalno kakovost obravnave bolnikov. Žal tudi v svetu ni enotno dogovorjenih zahtev usposabljanja za klinično uporabo telemedicine (10), vendar obstajajo nekateri splošni dogovori ključnih oseb, ki so odgovorne za uspešno vzpostavitev in delovanje sistem za telekap (13, 14).

Za optimalno izvajanje programa telekap igrajo, ob medicinski stroki, bistveno vlogo podpora bolnišnične uprave, osebje za IT-podporo ter osebje za pravne in finančne zadeve. Zdravnik, ki vodi center za telekap, naj bo vaskularni nevrolog ali specialist za možgansko kap. Vodja lahko močno olajša upravno, informacijsko, pravno in finančno sodelovanje, ki so sestavni organizacijski del programa za telekap. To osebo imenujemo strokovni direktor ali koordinator za telekap in je zaradi svojega znanja ter izkušenj na nacionalni ravni odgovorna za razvoj in uspešno delovanje programa. Koordinator je tudi ključna oseba, ki dviguje entuziazem in vzdušje ter goji dobre odnose med osebjem, ki je vpleteno v izvajanje storitev v mreži telekap, tako v centru kot v mrežnih bolnišnicah. To vse optimizira oskrbo bolnikov z MK in stalno izboljšuje kakovost, kar ključno pripeva k boljšemu izidu bolezní.

### ***Vodja – nacionalni koordinator (strokovni direktor) centra za telekap***

Usposabljanje strokovnega direktorja, oziroma koordinatorja centra za telekap, mora zagotoviti zadovoljivo znanje o možganskožilnih boleznih, najnovjših načinih zdravljenja in telemedicini ter druga znanja, ki zagotavljajo strokovno in poslovno vodenje. Ameriško združenje za srce in možgansko kap ter ameriška akademija za nevrologijo ob podpori ameriškega združenja za telemedicino priporočajo ustrezno usposabljanje, ki vključuje izpopolnjevanje s področja vaskularne nevrologije ter telemedicine (pri nas posebna znanja?), in sicer udeležba na vsaj dveh strokovnih srečanjih ali tečajih s področja možganskožilnih bolezní in telemedicine minimalno enkrat na dve leti; vsaj štiri kontinuirana strokovna izpopolnjevanja, ki veljajo za licenčne točke s področja možganskožilnih bolezní in telemedicine na leto, ter druga merila, ki dokazujejo pristojnost glede na dogovorjene lokalne, nacionalne in mednarodne standarde (10). Pri razvoju kurikulumá za usposabljanje vodje bi morala sodelovati strokovna združenja, kot so Združenje za žilno nevrologijo, Združenje medicinskih sester za urgentno medicino in Združenje za telemedicino.

Poleg upravljanja centra za telekap se mora vodja – koordinator – povezovati z zdravstvenim osebjem na vseh ravneh, IT in pravno ureditvijo, tako v centru za telekap kot v mrežnih bolnišnicah. Ta oseba mora zagotavljati in skrbeti za veljavne pogodbe, licence ter klinična pooblastila, urnik usposabljanj in izobraževanj osebja v vseh bolnišnicah znotraj mreže, vključno s centrom. Vzpostaviti mora kazalnike kakovosti in merila ter standardne operacijske postopke (SOP) in nadzirati njihovo dosledno izvajanje. Skratka, zagotavljati mora celostni nadzor nad programom telekapi.

### ***Kozutanti v centru za telekap***

Usposabljanje konzultantov – vaskularnih nevrologov ali specialistov za MK v centrih za MK – mora biti usmerjeno v optimizacijo klinične obravnave

bolnikov. Poleg kliničnega znanja morajo biti konzultanti seznanjeni z uporabo izbranih tehnoloških platform in usposobljeni, da s pomočjo IT odpravijo morebitne tehnične težave. Imeti morajo tudi rezervni plan za zagotavljanje klinične obravnave v primeru, ko so tehnične težave nepremostljive. Kadar koli se uvede ali nadgradi nova strojna ali programska oprema, je treba zagotoviti usposabljanje za vse uporabnike. Konzultanti morajo poznati kadrovske zasedbe posameznih mrežnih bolnišnic. Na primer, iz mrežne bolnišnice, ki prejema storitve preko telekapi in ima na voljo dovolj svojih strokovnjakov, večine bolnikov ni treba premeščati v center, saj jih lahko obravnavajo samostojno, ob tem pa lahko uporabijo znanje centra telekap. Te enote smo v evropskih (EU) priporočilih za telekap poimenovali enote za možgansko kap, asistirane s pomočjo telemedicine (15). Na drugi strani bi morale mrežne bolnišnice, ki nimajo na voljo nevrologa ali specialista za MK, vendar uporabljajo telemedicinsko svetovanje za akutno zdravljenje MK, premestiti vse obravnavane bolnike v večji center po načelu EU-priporočil za telekap. V priporočilih smo takšne bolnišnice poimenovali teletrombolitične enote (15).

### ***Vodja – lokalni koordinator za telekap v mrežni bolnišnici***

Tudi v mrežni bolnišnici je treba imenovati vodjo, oziroma lokalnega koordinatorja za telekap. Ta mora biti usposobljen in seznanjen s kliničnimi protokoli, ki jih načrtuje center telekapi, z njegovo pomočjo pa se lahko ti izboljšujejo. Poznati mora tudi uporabo izbrane tehnološke platforme in je sposoben odpravljati tehnične težave. Ta oseba mora po akutnem zdravljenju prepoznati klinično stanje bolnikov in ugotoviti, ali jih lahko zdravijo v lokalni mrežni bolnišnici ali jih je treba premestiti v večjo bolnišnico ali center s celovito obravnavo. Vodja v mrežni bolnišnici se mora usposablјati s področja možganskožilnih bolezni, oskrbe bolnikov z akutno MK in telemedicine.

### ***Osebe v mrežnih bolnišnicah***

V mrežnih bolnišnicah, ki prejemajo telekonzultacije, se v proces usposabljanja vključujejo vsi, ki so vpleteni v obravnavo bolnikov z MK, to so urgentni zdravniki, urgentne medicinske sestre, višje medicinske sestre, specializanti, bolnišnični zdravniki, intenzivisti, administratorji in drugo osebje, ki so na kakršenkoli način vključeno v delo omrežja, katerih usposabljanje zagotavlja izboljšanje kakovosti oskrbe bolnikov z MK. Nadzor kakovosti vključuje pregled akutnih kliničnih primerov z MK, obravnavanih v mreži, in sicer pravočasnost diagnoze v urgentni ambulanti, ustreznost zdravljenja ter oskrbe po urgentni obravnavi za tiste, ki niso premeščeni v večji center. Zdravniki, ki uporabljajo telekonzultacije, morajo prav tako dokazovati ustrezno bazično znanje za obravnavo akutne MK ter to znanje ohranjati z obiski strokovnih srečanj, ki zagotavljajo licenčne točke (12).

## **Medicinske sestre**

Urgentne medicinske sestre v mrežnih bolnišnicah so pretežno prvo medicinsko osebje, ki pride v stik z bolnikom z akutno MK. Zato imajo te medicinske sestre ključno vlogo pri hitrem prepoznavanju bolnikovega stanja, triaži, oceni in zdravljenju. Urgentne medicinske sestre je treba usposobiti za prepoznavanje MK, za hitro oceno bolnikovega stanja in vpliva akutnega zdravljenja MK na izidi bolezni. Tudi one morajo dokazovati ustrezno bazično znanje s področja akutne MK ter to znanje ohranjati z ustreznim licenciranjem, ki velja za medicinske sestre.

### **Predlogi za usposabljanje udeležencev v mrežah telekap (v Sloveniji TeleKap) (licenciranje, klinična pooblastila in usposabljanje)**

- 1) Manjše ali slabše opremljene bolnišnice v mreži telekap bi se lahko naslonile na procese podeljevanja licenc specialistom v celovitih konzultacijskih centrih za možgansko kap, ki jih lahko poimenujemo licence po pooblaščenih. V Sloveniji so namreč v večini mrežnih bolnišnic uporabniki storitev TeleKap specialisti interne ali urgentne medicine, ki imajo licenco za svoje strokovno področje, ne pa za nevrologijo.
- 2) Ponudniki telemedicinskih storitev, celoviti konzultacijski centri za telekap, morajo ustvariti standarde usposabljanja, ki so primerni za raven mrežnih bolnišnic.
- 3) Za ponudnike telemedicinskih storitev so ključnega pomena vodja centra, tj. nacionalni koordinator; zdravniki konzultanti, to so vaskularni nevrologi (občasno tudi nevrologi in nevrokirurgi), in usmerjeni strokovni sodelavec ali administrator. Uspešen sistem telekapi bi moral tudi v vsaki mrežni bolnišnici vključiti zdravnika – vodjo –, ki ima funkcijo regionalnega koordinatorja, in vodilno usmerjeno medicinsko sestro.
- 4) Tako v konzultacijskem centru kot v mrežnih bolnišnicah je treba beležiti vsa kontinuirana izobraževanja, specifična za MK in telemedicino, ki veljajo za licenčne točke, ter vse učne delavnice o procesih in protokolih telemedicinskih sistemov za usposabljanje ter izobraževanje osebja v mreži telekap.
- 5) Zdravniki, ki nudijo storitve v sistemu telekap, morajo v rednih časovnih intervalih prejemati povratne informacije. Obnavljanje kliničnih pooblastil mora vključevati pregled stalnega izobraževanja, specifičnega za MK in telemedicino, preglede vseh neželenih dogodkov in izidov zdravljenja ter preverjanje medsebojnih komunikacij v sistemu telekapi.
- 6) Sprotno tehnično in klinično usposabljanje, ki je specifično za zdravstveno ter drugo ključno osebje, je bistvenega pomena za delovanje omrežja telekap.

## SKLEPNE MISLI

Slovenska mreža TeleKap je nov pristop k zdravljenju bolnikov z MK, ki vključuje specialiste s področja vaskularne nevrologije za pomoč oddaljenim bolnišnicam, kjer teh specialistov ni na voljo. Čeprav je veliko dokazov, da je obravnava bolnikov s pomočjo telemedicine enakovredna obravnavi na licu mesta, je treba delo v razvijajočih sistemih, kot je na primer slovenska mreža, še natančno definirati in stalno izpopolnjevati. Vzpostavitev in kontinuirano spremljanje kazalnikov kakovosti ter nadzor nad njihovim izvajanjem sta izjemnega pomena za izboljšanje sistema in dobre izide zdravljenja. Nacionalni center TeleKap mora v sodelovanju z mrežnimi bolnišnicami izdelati ustrezne protokole (SOP-je) in jih dosledno izvajati. Pri svojem delu moramo nujno upoštevati in izvajati tudi smernice za zdravljenje MK in telekap (15).

Da bi ohranili in izboljšali kakovost v nacionalni mreži TeleKap, mora biti vzpostavljen program usposabljanja za izvajalce in uporabnike telemedicinskih storitev tako v svetovalnem centru kot v mrežnih bolnišnicah. Strokovno izobraževanje in usposabljanje se morata stalno izvajati na področju medicinskega in tudi tehničnega ter informacijskega znanja. Zdravnik, ki vodi Center za TeleKap, tj. nacionalni koordinator, mora biti vaskularni nevrolog, ki je, zaradi svojega znanja in izkušenj na nacionalni ravni, odgovoren za razvoj in uspešno delovanje programa. Je ključna oseba, ki dviguje entuziazem in vzdušje ter goji dobre odnose med osebjem v mreži telekap. Ne samo, da se mora vodja stalno izobraževati po vnaprej določenem kurikulumu, temveč mora za vse sodelavce zagotavljati veljavne pogodbe, licence in klinična pooblastila ter urnik usposabljanj in izobraževanj osebam v vseh bolnišnicah znotraj mreže. Zagotavljati mora celostni nadzor nad programom telekapi.

Slovenska mreža TeleKap v tem trenutku še vedno nima vzpostavljenih organizacij, ki jo narekujejo ameriška in evropska priporočila (10, 15) in ki je bila predstavljena na lanskoletnem strokovnem srečanju Akutna možganska kap (AMK) XI (5). Center nacionalnega pomena v UKCL še ni bil uresničen. Nima vodje na nacionalni ravni, tj. nacionalnega koordinatorja, niti vodij v mrežnih bolnišnicah, tj. mrežnih koordinatorjev, kaj šele vodilnih medicinskih sester na vseh ravneh. Nima vzpostavljenih programov za usposabljanje in izobraževanje za vse ključne osebe v omrežju TeleKap, zato jih tudi ne izvaja. Nima vzpostavljenih kazalnikov kakovosti in SOP-jev, kaj šele njihovo izvajanje in spremljanje. Nima registra bolnikov obravnavanih v mreži TeleKap in zato nimamo povratnih informacij, da bi lahko spremljali izide zdravljenja. Delo v mreži TeleKap je zato tvegano tako za izvajalce kot prejemnike in ne nazadnje za bolnike, saj praktično nima vzpostavljenih organizacij. Program TeleKap je ostal na tretjini predvidenega razvoja, saj ga nihče ne izvaja in nikomur v upravi UKCL niti na državni ravni zanj ni mar. Zato apeliram na vse ključne organizacije in odgovorne osebe v UKCL in državi, da prisluhnejo trenutnim težavam mreže TeleKap in pomagajo vzpostaviti ter uresničiti njeno delovanje po načelih in priporočilih razvitih držav.

## LITERATURA

1. Dorse ER, Glidden AM, Holloway MR, et al. *Teleneurology and mobile technologies: the future of neurological care*. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14: 285–97.
2. Rashid W, Munro N, Allen S, et al. *Recommendations for improving neurological care*. NHS South East Clinical Networks, 2015 [cited 2018 Oct 31]. Available from: [http://www.secn.nhs.uk/files/6014/4171/2203/Reccomendations\\_for\\_improving\\_neurology\\_care\\_in\\_the\\_south\\_east\\_-\\_August\\_2015.pdf](http://www.secn.nhs.uk/files/6014/4171/2203/Reccomendations_for_improving_neurology_care_in_the_south_east_-_August_2015.pdf).
3. Levine SR, Gorman M. "Telestroke": the application of telemedicine for stroke. *Stroke*. 1999; 30: 464–9.
4. Žvan B. Svetovanje pri akutni možganski kapi v sistemu TeleKap. V: Žvan B, Zaletel M, ur. *Akutna možganska VIII: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2013: p. 35–44.
5. Žvan B. Organizacija nacionalnega centra in mreže TeleKap – Ali lahko vizija postane realnost?/Organization of the national centre and TeleKap network – Can a vision become a reality? In: Žvan B, Zaletel M, Zupan M, eds. *Akutna možganska kap XII*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: p. 57–74.
6. Hess DC, Audebert HJ. The history and future of telestroke. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9: 340–50.
7. Zupan M, Žvan B. Analiza podatkov bolnikov z možgansko kapjo, obravnavanih v mreži TeleKap/Data analysis of patients with stroke treated in the TeleKap network. In: Žvan B, Zaletel M, Zupan M, eds. *Akutna možganska kap XII*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: p. 81–76.
8. Svetlik I, Zupan N. Management človeških virov. Ljubljana: Fakulteta za družbene vede, 2009 [cited 2018 Nov 12]. Available from: [https://sl.wikipedia.org/wiki/Usposabljanje#cite\\_ref-Svetlik\\_5-0](https://sl.wikipedia.org/wiki/Usposabljanje#cite_ref-Svetlik_5-0).
9. Weinstein RS, Lopez AM, Joseph BA, et al. Telemedicine, telehealth, and mobile health applications that work: opportunities and barriers. *Am J Med*. 2014; 127: 183–7.
10. Wechsler LR, Demaerschalk BM, Schwamm LH, et al. Telemedicine quality and outcomes in stroke. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47: e1–e23.
11. Federation of State Medical Boards. Model policy for the appropriate use of telemedicine technologies in the practice of medicine. 2014 [cited 2018 Nov 11]. Available from: [www.fsmb.org/Media/Default/PDF/FSMB/Advocacy/FSMB\\_Telemedicine\\_Policy.pdf](http://www.fsmb.org/Media/Default/PDF/FSMB/Advocacy/FSMB_Telemedicine_Policy.pdf). Accessed July 30, 2015.
12. Zdravniška zbornica Slovenije. Licence [cited 2018 Nov 11]. Available from: <https://www.zdravniskazbornica.si/karierni-razvoj/licence>.
13. Demaerschalk BM, Miley ML, Kiernan TE, et al. STARR Coinvestigators. Stroke telemedicine [published correction appears in *Mayo Clin Proc*. 2009; 84: 53–64].
14. Fisher M. Developing and implementing future stroke therapies: the potential of telemedicine. *Ann Neurol*. 2005; 58: 666–71.
15. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, et al. Recommendations on telestroke in Europe. *ESJ*. 2018; 0 (0): 1–9.

# EUROPEAN RECOMMENDATIONS ON TELESTROKE: A BRIEF SUMMARY OF THE EUROPEAN STROKE ORGANISATION TELESTROKE SUBCOMMITTEE RECOMMENDATIONS

## EVROPSKA PRIPOROČILA O TELEKAPI: KRATEK POVZETEK PRIPOROČIL PODODBORA ZA TELEKAP EVROPSKE ORGANIZACIJE ZA MOŽGANSKO KAP

*Peter Müller-Barna, Bojana Žvan, Gordian J. Hubert*

### SUMMARY

Stroke specialists are rare especially in many European rural areas. By the use of telemedicine in stroke care, large areas of low population density can be served increasingly with evidence-based therapy. This article summarizes the recommendations of the Telestroke Committee of the European Stroke Organisation on the setup of telestroke networks in Europe. They comprise recommendations for the organisation of the network, the stroke centre, telemedicine-assisted stroke units, and telemedicine-assisted telethrombolysis units.

**Key words:** acute stroke care, stroke unit, telemedicine, telestroke

### POVZETEK

Strokovnjaki za možgansko kap so redki zlasti na številnih evropskih podeželskih območjih. Z uporabo telemedicine pri zdravljenju možganske kapi je mogoče velika redko poseljena območja oskrbeti z zdravljenjem, ki temelji na dokazih. Ta članek povzema priporočila odbora TeleStroke evropske organizacije za možgansko kap glede vzpostavitve omrežja telekapi v Evropi. Sestoji iz priporočil za organizacijo omrežja, centra za kapi, enot za možganske kapi, kjer se uporablja telemedicina, in enot za teletrombolizo, kjer se uporablja telemedicina.

**Ključne besede:** enota za možgansko kap, telekap, telemedicina, zdravljenje akutne možganske kapi

### INTRODUCTION

Telestroke describes the use of telemedicine to provide neurological consultation for stroke in remote hospitals. Today, there is a wide difference in stroke care between European countries. Telestroke can bring stroke experts in rural areas virtually, and therefore help to improve stroke care in these areas. Recently, an analysis of the first 10 years of experience of the TEMPiS telestroke network in Germany demonstrated the increase of stroke patients treated in hospitals with (tele)stroke units (19% to 78%), the increase in intravenous



thrombolysis (IVT) rates (2.6% to 15.5%), and a reduction of the door-to-needle times (80 min, interquartile range: 68–101, to 40 min, interquartile range: 29–59) (1). Thus, telestroke units can provide sustained high-quality stroke care in rural areas (2). To achieve the goals of the second Helsingborg Declaration (3), and the more recent Action Plan for stroke in Europe 2018–2030 (4), main aims of telestroke are expert coverage of stroke unit care, delivery of IVT, and selection of potential candidates for endovascular treatment (EVT) across all regions and countries in Europe where onsite expertise is not available. This article summarizes most recent recommendations of the Telestroke Committee of the European Stroke Organization on the establishment of telestroke networks for the management of acute stroke patients (5).

## **HUB-AND-SPOKE TELESTROKE NETWORK**

The so-called “hub-and-spoke” model comprises up to three hospital types: 1) the network centre (hub), 2) the telemedicine-assisted stroke unit (or telestroke unit, TSU), and 3) the telethrombolysis Unit (TThU). The hub covers the full pathway of a stroke centre, including IVT, endovascular and neurosurgical interventions. TSU are capable of administering intravenous tPA with the support of a stroke specialist by the telemedicine, and provide subsequent stroke unit care. TThU are able to manage stroke patients acutely, such as administering IVT but do not provide further stroke unit care. For patients requiring more advanced procedures, such as endovascular or neurosurgical treatment, telestroke may play an important role in triaging acute stroke patients (6).

### **Network centres (hub)**

Generally, hub centres should fulfil all requirements for ESO stroke centres (7). The ESO stroke centre is a hospital infrastructure that covers the entire chain of care, including neurosurgical and endovascular interventions. In addition, the hub of a telestroke network should take the responsibility for a region-wide stroke care concept including: 1) coverage of telemedical consultations for all spoke hospitals 24h/d, 7 days/week, 2) definition of the standard operating procedures for stroke care at all participating hospitals, 3) development and maintenance of a network-wide, quality-focused stroke registry, and 4) continuous education programmes for staff of the spoke hospitals. Recommendations for the organisation of a network centre (hub) are given in the table 1.



*Table 1. Recommendations for the organisation of a network centre (hub)*

|  |
|--|
| <b>Central stroke care</b><br>The hub must be a large hospital with region-wide importance and must include all structural elements and health professionals identified in the ESO criteria for stroke centres ensuring high-level 24h/d stroke management along the entire chain of care.   |
| <b>Teleconsultation service</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• The hub should provide teleconsultations with videoconference and imaging transfer.</li><li>• Teleconsultants should be specialized in stroke care and should have been trained on a stroke unit with region-wide importance.</li><li>• Teleconsultants should be readily available (&lt; 3 minutes) at all times and should be free from other urgent care.</li></ul> |
| <b>Transfer options</b><br>The hub should provide capacity for stroke patients being secondarily transferred from spoke hospitals for more elaborate treatment, or provide cooperation with other stroke centres for this purpose.   |
| <b>Standard operating procedures</b><br>The hub should provide written protocols for all spoke hospitals addressing acute stroke processes and treatments in the following areas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pre-hospital care,</li><li>• Hyperacute in-hospital care at the emergency departments (ED),</li><li>• Multidisciplinary follow-up management in stroke units.</li></ul>  |
| <b>Professional training</b><br>The hub must offer regular multidisciplinary training for all spoke hospitals.   |
| <b>Quality monitoring</b><br>The hub and spoke hospitals (the telestroke network) must be involved in a quality improvement initiative based on regular checks of a series of the pre-established quality metrics.   |

## **The telemedicine-assisted stroke unit (TSU)**

Benefit of the organised stroke unit care covers all stroke subtypes (8). It is not surprising therefore, that the backbone of the organised stroke care is the stroke unit (9). The ESO stroke unit refers to an intermediate level of care for stroke patients that satisfies evidence-based requirements, and is organised to provide acute and post-acute care with a multiprofessional specially trained and skilled team, including: physicians, nurses, physiotherapists, speech therapists, occupational therapists, social workers, and neuropsychologists (variable). In case of staff constraints, the stroke unit will need external assistance when it comes to the decision making process in the acute stroke patient and general knowledge transfer. In this context, stroke physicians would be made available through the telemedicine. Recommendations for the organisation of the telemedicine-assisted stroke units are given in table 2.

**Table 2. Recommendations for the organisation of the telemedicine-assisted stroke units**

The TSU must include all infrastructural elements identified in the ESO stroke unit category, except for onsite 24h/7d availability of stroke physician. Instead, TSU must have a responsible physician and nurse involved in stroke care.

The TSU must be sufficiently staffed to manage acute stroke patients with telemedicine support.

Expert assessment and treatment of acute stroke patients must be provided onsite at least part-time.

The TSU should implement the written protocols, provided by the network centre addressing the following stages of acute stroke care:

- Pre-hospital care,
- Hyperacute in-hospital care at the ED,
- Multidisciplinary follow-up management in the stroke unit.

**Professional training**

- TSU must participate in the network-wide multidisciplinary training sessions

The TSU should participate in the national and network specific stroke registry.

## The telethrombolysis unit (TThU)

Defining care facilities that meet the needs of acute stroke patients living in sparsely populated areas is relevant to guarantee quality of acute care and outcomes after stroke. Hospitals and centres included in the TThU level of care would typically be small community hospitals covering distant areas and offering first line management. This unit does not cover ongoing stroke treatment, therefore after hyperacute care has been initiated, all patients must be transferred to a (tele-)stroke unit. Recommendations for the organisation of the telethrombolysis units (TThU) are given in table 3.

**Table 3: Recommendations for the organisation of the telethrombolysis units (TThU)**

The TThU must be embedded in a hospital with 24h ED, 24h CT scanning, and 24h laboratory.

ED must be sufficiently staffed to manage acute stroke patients with telemedicine support.

Expert assessment and treatment of acute stroke patients must be provided onsite based on teleconsultation.

The TThU should implement the written protocols, provided by network centre addressing the following stages of acute stroke care:

- Pre-hospital care,
- Hyperacute in-hospital care at the emergency department.

**Professional training**

- TThU must participate in the network-wide multidisciplinary training sessions.

The TThU should participate in the national and network specific stroke registry.

## TECHNICAL ASPECTS

The backbone of a high quality teleconsultation service is a stable technical system that allows instant 24h/d videoconference and rapid imaging transfer. Insufficient telesignal quality may lead to inferior quality of information. Various publications have shown that telemedicine for stroke is safe (10), but

little is known about low quality telemedical systems and their specific impact on patients' health. Therefore, one should aim for high quality systems and perform constant evaluation.

*Table 4. Technical features recommendations*

**Connection:**

- Virtual private network (VPN) connection between hospitals allows individual identification, encryptions, and data integrity;
- Connection speed above 1 Mbps;
- Advanced Encryption Standards (AES) up to 256 bit.

**Hub centre equipment:**

- Telemedicine computer, equipped with camera and microphone is not a medical device and can be placed in a normal office;
- Bidirectional audio-video streaming guarantees appropriate dialogue between hub and spoke personnel and patient;
- Audio filter for background sound and echocancelling;
- Connection of the system with the radiology information system network and/or the picture archiving and communication systems of spoke hospital for sharing brain images;
- Software for planning, documenting and storing teleconsultation reports.

**Spoke hospital equipment:**

- Remote systems, equipped with a camera, microphone, and monitor may be medical devices (type Ia since they have no direct contact with patient) (individually appointed by national health authority);
- Audio filter for background sound and echocancelling;
- Availability of a zoom (up to 20 fold) for the camera remotely controlled by the specialist. Cameras usually are robotic devices with autofocus and panning/tilting systems.

## CONCLUSION

Setup of stroke care is demanding in rural areas. Telestroke network structure can help to overcome lack of expertise in remote regions. The hub and spoke model is the most commonly used structure with one or two network centres and variable amount of participating provincial hospitals. Network centres should provide all levels of stroke care and have a district wide importance. Spoke hospitals should either be setup as telemedicine assisted stroke units, providing acute treatment including stroke unit care, or as telethrombolysis units, only providing emergency department care, including IVT and identification of candidates for thrombectomy and transfer options for all patients.

## LITERATURE

1. Müller-Barna P, Hubert GJ, Boy S, Bogdahn U, Wiedmann S, Heuschmann PU, et al. *TeleStroke units serving as a model of care in rural areas: 10-year experience of the TeleMedical project for integrative stroke care. Stroke. 2014 Sep; 45(9):2739–44.*
2. Müller-Barna P, Schwamm LH, Haberl RL. *Telestroke increases use of acute stroke therapy. Curr Opin Neurol. 2012 Feb; 25(1):5–10.*

3. Norrving B, International Society of Internal Medicine, European Stroke Council, International Stroke Society, WHO Regional Office for Europe. The 2006 Helsingborg Consensus Conference on European Stroke Strategies: Summary of conference proceedings and background to the 2nd Helsingborg Declaration. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2007 May; 2(2):139–43.
4. Norrving B, Barrick J, Davalos A et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J* 2018 Oct 29 [Epub ahead of print]
5. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, Zvan B, Tur Campos S, Alasheev A, Abilleira S, Corea F on behalf of the Telestroke Committee of the European Stroke Organization. Recommendations on TeleStroke in Europe. *Eur Stroke J*, 2018 Oct 26 [Epub ahead of print]
6. Wechsler LR, Demaerschalk BM, Schwamm LH, Adeoye OM, Audebert HJ, Fanale CV, et al. Telemedicine Quality and Outcomes in Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017; 48(1):e3–25.
7. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, Langhorne P, Leys D, Lyrer P, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke.* 2013 Mar; 44(3):828–40.
8. Terent A, Asplund K, Farahmand B, Henriksson KM, Norrving B, Stegmayr B, et al. Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Aug; 80(8):881–7.
9. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2007; 23(2–3):231–41.
10. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P, Chumbler NR, Frankel MR, George MG, et al. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2009 Jul; 40(7):2635–60.

# POMEN STANDARDNIH ORGANIZACIJSKIH POSTOPKOV (SOP) V NACIONALNI MREŽI TELEKAP

## THE IMPORTANCE OF STANDARD ORGANIZATIONAL PROCEDURES (SOP) IN THE TELEKAP NATIONAL NETWORK

*Marija Šoštarič Podlesnik*

### POVZETEK

Standardni operativni postopek (SOP) opisuje vsebino, postopke in specifične metode posameznih stopenj procesa ter načine za ocenjevanje rezultatov dela. Hkrati definira minimalne pogoje, ki morajo biti enakovredno upoštevani s strani vseh članov skupine. V obravnavi bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo SOP predstavljajo napisane natančne in ponovljive postopke, ki jih morajo izpolnjevati vsi udeleženi v sistemu TeleKap. Bavarska mreža Telestroke/TEMPiS (The Telemedical Project for integrated Stroke Care) uporablja standardne operativne postopke že od leta 2001, na osnovi pomembnih referenčnih študij pa so bili posodobljeni v letu 2011. Vsaka organizacijska struktura, kot je TeleKap, bi morala imeti SOP, s čimer bi se optimizirala obravnava bolnika z IMK.

**Ključne besede:** akutna možganska kap, standardni operativni postopek (SOP)

### SUMMARY

The Standard Operating Procedure (SOP) describes the content, procedures, and specific methods of the individual stages of the process, and the methods for evaluating the work results. At the same time, it defines minimum conditions that must be taken into account by all group members equally. In the treatment of patients with acute ischemic stroke, SOPs represent precise and replicable procedures that must be followed by all participants in the TeleKap system. The Bavarian Telestroke / TEMPiS (The Telemedical Project for integrated Stroke Care) network has been using standard operating procedures (SOPs) since 2001. These have been updated on the basis of important reference studies in 2011. Any organizational structure, such as TeleKap, should have a SOP which will make the treatment of the patient with IMK optimized.

**Key words:** acute stroke, standard operating procedure (SOP)

### UVOD

Kaj so standardni operativni postopki (SOP-ji)? To so posebni nizi postopkov, ki jih je treba implementirati in upoštevati v določenih okoliščinah.



V okviru kliničnih preskušanj je Mednarodna konferenca o usklajevanju (ICH – International Conference on Harmonisation) leta 1990 ob prizadevanju za uskladitev regulativ za zdravila opredelila SOP kot podrobno, pisno navodilo za dosego enotnega delovanja določenega procesa. To je tudi v skladu s ciljem dobre klinične prakse (1).

V današnji medicini kliniki poznajo SOP-je le za določena področja. Najbolj se zavedajo uporabe SOP-jev v okviru kliničnih preskušanj, bodisi v zvezi z delovanjem odborov za medicinsko etiko ali glede pridobivanja soglasij, pregledov, ocenjevanja in zdravljenja bolnikov v času kliničnega preskušanja. Ideja, ki se danes vse bolj uveljavlja, je uvedba SOP-jev v rutinsko klinično prakso. To ne pomeni, da se uvaja samo za posebne bolnike (npr. tiste, ki so nezavestni) ali za posebne okoliščine (npr. klinična preskušanja), temveč za vsakega bolnika v vsakodnevni klinični praksi.

Kako se SOP-ji razlikujejo od smernic za klinično prakso? Pomene SOP-jev, smernic in kliničnih poti opredeljujejo različna telesa v medicini (2).

Smernice v klinični praksi so sistematično razvita priporočila, ki pomagajo pri odločanju o ustreznem zdravljenju za posamezno bolezen (3).

SOP-ji pa so bolj specifični kot smernice in so podrobneje opredeljeni. Zagotavljajo celovit niz trdnih meril, ki opisujejo korake upravljanja za en sam klinični pogoj ali vidike organizacije (4).

Standardni operativni postopki (SOP) v vaskularni nevrologiji omogočajo optimizacijo obravnave bolnikov z ishemično možgansko kapjo (IMK) v primarnih centrih za zdravljenje MK, kar pogojuje hitrejšo in bolj indicirano obravnavo bolnikov, ki potrebujejo tudi morebitne nadaljnje postopke zdravljenja z endovaskularno terapijo zapore velikih možganskih arterij (postopek mehanske rekanalizacije – MeR). MeR se izvajajo v terciarnih ustanovah, kjer je na voljo izkušena interventna nevroradiološka služba, zato je še pomembnejša optimalna časovna oskrba takih bolnikov, ki potrebujejo premestitve iz primarnih centrov. Bavarska mreža Telestroke/TEMPiS (The Telemedical Project for integrated Stroke Care) uporablja standardne operativne postopke že od leta 2001, na osnovi pomembnih referenčnih študij pa so bili ti posodobljeni v letu 2011. Z njimi so dosegli pomembno izboljšanje časov obravnave znotraj bolnišnic in boljše izhode zdravljenja, hkrati pa sta na ta način omogočena vodenje registra obravnav posameznih primerov AMK ter primerjava med posameznimi centri.

Sistem TeleKap v slovenskem prostoru sicer deluje na osnovi veljavnih smernic zdravljenja akutne ishemične možganske kapi, vendar pa sami postopki obravnave znotraj posameznih bolnišnic še niso optimizirani preko vzpostavljenih SOP.

Študije in metaanalize so pokazale, da je izpopolnitev interdisciplinarnih postopkov pri obravnavi bolnikov z AMK pomembno izboljšala izhod bolnikov po MK, in sicer na račun pomembno skrajšanega časa kliničnega nevrološkega pregleda bolnikov, transporta znotraj bolnišnice, časa za ustrezna diagnostična slikanja ter časa do prejema specifičnega zdravila.

## **PRIMERI UPORABE SOP PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z MOŽGANSKO KAPJO**

### **SOP v bavarski mreži Telestroke/TEMPiS**

TEMPiS-standardni operativni postopki temeljijo na vsakodnevni klinični praksi, upoštevaje smernice zdravljenja akutne ishemične možganske kapi ter upoštevaje posamezne delovne skupine znotraj strukture TEMPiS-sistema. Z njihovo uporabo so v klinični praksi začeli leta 2001, leta 2003 pa so jih v mreži TEMPiS razširili na vsakodnevno uporabo, tako da so postali temelj postopkov zdravljenja AMK. Leta 2011 so bili SOP posodobljeni z novo strukturo, ki jih deli na splošni in specialni del.

Splošni del vključuje:

- SOP (temeljni) obravnave bolnika z akutnimi simptomi AIMK,
- SOP sistemske trombolize in znotrajžilnih intervencij (vključno s protokolom trombolize),
- SOP morebitne premestitve v napredni center za zdravljenje MK,
- SOP operativne dekompresijske terapije,
- SOP obravnave disfagije,
- SOP karotidne bolezni,
- SOP TIA,
- SOP sekundarne preventivne IMK.

Specialni del pa zajema:

- SOP arteriosklerotične IMK,
- SOP kardioembolične IMK,
- SOP IMK v možganskem deblu in cerebelumu,
- SOP znotrajmožganske krvavitve (ZMK),
- SOP subarahnoidne krvavitve (SAH),
- SOP disekcije precerebralnih in intracerebralnih arterij z ali brez MK,
- SOP tromboze venskih sinusov (TVS),
- SOP za IMK v povezavi z odprtim ovalnim oknom (OOO),
- SOP redkih in zelo redkih vzrokov MK.

Standardizirana priporočila ne veljajo za vse individualne situacije, ki jih je treba obravnavati vsako posebej z upoštevanjem vseh specifičnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na odločitve glede diagnostike in zdravljenja (5).

## **Učinki optimalnega postopka obravnave – študija učinkovitosti zdravljenja bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo pred uvedbo SOP in po njej**

Leta 2016 so v Nemčiji, na Univerzi v Goettingenu, izvedli študijo, v kateri so v postopke obravnave bolnikov z AIMK uvedli interdisciplinarni standardni operativni postopek (SOP), ki je pomembno vplival na hitrejšo obravnavo teh bolnikov z vnaprej optimalno zastavljeno koordinacijo med nevrologi, nevroradiologi ter anesteziologi. V prospektivni študiji so želeli ugotoviti vpliv SOP na skrajšanje časov obravnave znotraj bolnišnice in vpliv na izhod bolnikov. SOP so uvedli v klinično prakso februarja 2014, sicer pa v študiji analizirali rezultate zdravljenja omenjenih bolnikov od leta 2008 do leta 2015, tako da jih je bilo pred uvedbo SOP zdravljenih 278, nato 90 po uvedbi SOP.

Po uvedbi SOP se je čas od simptomov do reperfuzije signifikantno skrajšal ( $p < 0,001$ ), posebej na račun skrajšanega postopka izvedbe slikanja in hitrejšega transferja bolnikov do angiografskega laboratorija. Čas od sprejema v bolnišnico do punkcije femoralne arterije, torej začetka znotrajžilne intervencije, je bil razpolovljen (mediana 64 min. vs 121 min. pred SOP;  $p < 0,001$ ). Klinični izhod, ki so ga merili z mRS, je bil pomembno boljši po uvedbi SOP,  $p = 0,038$  (6).

Znotrajžilno zdravljenje akutne ishemične možganske kapi je v zadnjem desetletju postalo standard zdravljenja bolnikov z zaporo velikih možganskih arterij. Za dober klinični izid je ključna čimprejšnja vzpostavitev krvnega obtoka. Napredek tovrstnega zdravljenja je pomembno odvisen od tehničnih vidikov znotrajžilnega zdravljenja, vendar to samo po sebi ne prinaša boljšega končnega izida pri bolniku. Ključnega pomena za dober izid je čim krajši čas od simptomov do reperfuzije, zato se je treba izogniti možnim zakasnitvam vzročnega zdravljenja. Ta študija je pokazala, da je čas od sprejema v bolnico do reperfuzije (»door to reperfusion time«) glavni faktor pri zdravljenju AMK. Ta čas pa je mogoče pomembno izboljšati z uvedbo SOP, ki omogočijo boljše interdisciplinarno sodelovanje in optimalno ukrepanje vseh udeleženih (7, 8, 9, 10, 11).

## **Smernice European Stroke Organisation (ESO): standardni operativni postopki**

ESO (European Stroke Organisation) je leta 2008 objavila smernice za obravnavo ishemične možganske kapi (IMK) in tranzitorne ishemične atake, leta 2009 smernice za obravnavo intrakranialnih anevrizem in subarahnoidne krvavitve ter nedavno za znotrajmožganske krvavitve. ESO uporablja standardne operativne postopke (SOP), s pomočjo katerih se posodablajo obstoječe ali pa ustvarjajo nove smernice pri obravnavi IMK (12).



## SKLEPNE MISLI

Interdisciplinarno timsko delo in implementacija posodobljenih standardnih operativnih postopkov (ob upoštevanju sodobnih kliničnih smernic) vodita v skrajšane znotrajbolnišnične obravnave bolnikov z MK. To omogočijo skrajšani transporti in skrajšani čas nevroradioloških preiskav, kar vse prispeva k hitrejšemu vzročnemu zdravljenju. Za boljši končni izid zdravljenja bolnikov z akutno možgansko kapjo je ključnega pomena čim krajši čas od sprejema v bolnišnico do reperfuzije.

V sistemu TeleKapi v Sloveniji nimamo SOP, kar posledično zmanjšuje možnost kontrole, nadzora in primerjave nad delom med posameznimi urgentnimi centri ter ne nazadnje nacionalnega centra TeleKap. To prispeva k dejstvu, da se časi obravnav po sprejemu v bolnišnice podaljšujejo. Ob vzpostavitvi SOP bi lahko navsezadnje omogočili tudi vodenje registra bolnikov z MK, pomembno pa bi tudi prispevali k uspešnejšemu interdisciplinarnemu timske delu in s tem boljšim izidom zdravljenja bolnikov z IMK, obravnavanih v mreži TeleKap.

Naj sklenem. Vzpostavitev SOP-jev v slovenski mreži TeleKap in v vsakdanji klinični praksi ter njihova dosledna uporaba bosta dodatno optimizirali procese zdravstvene oskrbe po načelih medicine, podprte z dokazi, izboljšali finančno učinkovitost, izboljšali kontinuirano izobraževanje medicinskega osebja, uvajali v delovni proces nov medicinski kader, v vsakdanje delo integrirali nadzor kakovosti ter omogočili večjo transparentnost pri delu ter zaščito pred morebitno zlorabo. Ko bomo implementirali in izvajali SOP-je na vseh področjih TeleKapi, vključno s centrom in vsemi mrežnimi bolnišnicami, se bo kakovost oskrbe bolnikov v mreži bistveno izboljšala.

## LITERATURA

1. *International Conference on Harmonisation. [cited on 2018 Nov 2]. Available from: <http://www.ich.org/>*
2. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), England, UK. [cited on 2018 Nov 2]. Available from: <http://www.nice.org.uk>.*
3. *Field MJ, Lohr KN. From development to use. Washington DC: National Academy Press; 1992. Guidelines for clinical practice.*
4. *Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. Crit Care Med. 2006; 34: 943–9.*
5. *Standardized Optimized Procedures (SOP) in Stroke Treatment, Version 2011, compiled and regularly revised by Clinic for Neurology and Neurological Intensive Care Clinic Harlaching Stadtisches Klinikum Munchen GmbH, the Department of Neurology, University of Regensburg, the TEMPiS cooperation clinics. The Neurological Clinic, Klinikum Rechts der Isar Technical University. In the first version with the help of the Neurological Clinic, Klinikum Grosshadern Ludwig-Maximilians-Universitat. Revised for the TEMPiS network May 2011.*

6. *Effects of Workflow Optimization in Endovascularly Treated Stroke Patients – A Pre-Post Effectiveness Study.* Katharina Schregel, Daniel Behme, Ioannis Tsogkas, Michael Knauth, Ilko Maier, André Karch, Rafael Mikolajczyk, José Hinz, Jan Liman, Marios-Nikos Psychogios. Published: December 30, 2016 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169192>.
7. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 11–20. pmid: 25517348 View Article PubMed/NCBI Google Scholar.
8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015; View Article Google Scholar.
9. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med.* 2015; View Article Google Scholar.
10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2296–306. pmid: 25882510 View Article PubMed/NCBI Google Scholar.
11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2285–95. pmid: 25882376 View Article PubMed/NCBI Google Scholar.
12. *The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure.* Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, Christensen H, De Keyser J, Diener HC, Diez-Tejedor E, Ferro JM, Ford GA, Grau A, Keller E, Leys D, Russell D, Toni D, Turc G, Van der Worp B, Wahlgren N, Steiner T; European Stroke Organisation. *Int J Stroke.* 2015 Oct;10 Suppl A100: 128–35. Epub 2015 Jul 6.

# STRUKTURIRANO KOMUNICIRANJE V NACIONALNI MREŽI TELEKAP IN NJEN VPLIV NA KAKOVOST SISTEMA

## STRUCTURAL COMMUNICATION IN THE TELEKAP NATIONAL NETWORK AND ITS IMPACT ON THE QUALITY OF THE SYSTEM

*Andrej Robida*

### POVZETEK

V zdravstvu je izrednega pomena komunikacija med različnimi deležniki na ravni države in med zdravstvenimi organizacijami. Ključna za preprečevanje napak pa je komunikacija med člani zdravstvenega tima in med zdravstvenimi strokovnjaki ter pacienti. Strukturirana komunikacija v obliki komunikacije zaprte pentlje in ISIOIP-metode (identifikacija, situacija, izhodišča, ocena, priporočila) omogoča, da se informacija prenese od sporočevalca k prejemniku, njeno razumevanje pa sporočevalec tudi preveri. Na ta način se zagotavlja sporočanje vseh informacij, ki so v konkretnem primeru potrebne. Z uporabo komunikacijskega kanala TeleKap je v izogib zakasnitvam pri zdravljenju in v izogib napakam strukturirana komunikacija zelo priporočljiva.

**Ključne besede:** ISIOIP-komunikacija, TeleKap, zaprta pentlja

### SUMMARY

In healthcare, communication among different stakeholders at national level and among healthcare organisations is of utmost importance. The key to prevention of failures and errors is communication within healthcare teams and between medical professionals and patients. Structured communication in the form of check-back communications and ISBAR methods (Identification, Situation, Background, Assessment, Recommendations) allows information to be transferred from sender to the recipient and verified by the sender. It provides all the necessary information in a particular case. Structured communication through the TeleKap communication channel is highly recommended to avoid errors and delays in treatment.

**Key words:** check-back, ISBAR communication, TeleKap

### UVOD

V zdravstvu je izrednega pomena komunikacija med različnimi deležniki na ravni države, med zdravstvenimi organizacijami tako na ravni poslovnega menedžmenta kot upravljanja in menedžmenta zdravstvene prakse.



Ključnega pomena za uspešnost programa TeleKap je vljudna, popolna, jasna, jedrnata in pravočasna komunikacija s preverjanjem prejetega sporočila.

Na splošno je v zdravstvu neurejena klinična komunikacija izvor neuspešnosti, frustracije in napak. Neurejena komunikacija je na vrhu vzrokov za škodljive dogodke zaradi napak (1, 2).

Vzrokov za zlom komunikacije je kar nekaj. Najpogostejši vzroki na splošno v zdravstvu so zastarele metode komunikacije, kot sta komunikacija prek tretje osebe in iskanje pravega zdravnika, ter tudi hierarhična ureditev v zdravstvu, kjer si zlasti mlajši kolegi ali zdravstveni strokovnjaki ne upajo vedno sporočiti, kaj jih pri določenem pacientu skrbi, da ne bi bilo videti, da kakšne stvari ne vedo, ali da bi izrazili drugačno mišljenje, kot ga ima nekdo, ki je višje na hierarhični lestvici. Tako se lahko izgubijo dragocene informacije, ki vplivajo na izid zdravljenja, kar lahko vodi do napak.

Zgodi se, da morajo medicinske sestre pogledati kar na tri mesta, preden najdejo pravo številko za klic zdravnika, in ko ga končno najdejo, porabijo več minut, da razložijo, zakaj kličejo in da povedo podatke o pacientu. Ovira je tudi uporaba klicalknikov, ki predvidevajo povratni klic. Obstajajo tudi metode, kjer imajo zdravniki osebne telefonske številke za klic iz zdravstvene organizacije, ki pa jih poznajo samo nekateri od osebja. Vse večja uporaba elektronskih naprav v stilu »prinesi svoj mobilni telefon, tablico ali namizni računalnik« pripelje še do večje zmede. Veliko je tudi kršenja zasebnosti pacientov.

Neurejena komunikacija ima lahko hude posledice za pacienta. Prihaja do zakasnitev v zdravljenju in do napak.

Prednost sistema telekomunikacije, kot je sistem TeleKap, je, da je to standardiziran komunikacijski kanal, ki omogoča avdiovizualno komunikacijo med mrežno bolnišnico in centrom 24/7 vse dni v letu.

O komunikaciji je lani že bil govor na simpoziju Sekcije za možganskožilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu in omenjen je bil strukturirani protokol z angleškim akronimom SBAR (Situation, Background, Assessment, Recommendation) (3).

V tem prispevku predlagam že uveljavljeno strukturirano komunikacijo v razvitem svetu in redkeje tudi v Sloveniji, ki bi morala veljati za vso državo, sicer se informacije o pacientu lahko izgubijo ali pa se podaljša čas, preden pacient dobi ustrezno zdravljenje. Zavedam se, da je komunikacija samo pomemben del timskega dela. Pri nas tega še ne razumemo povsod prav dobro niti za timsko delo v času študija, specializacije in kasneje nismo bili trenirani. Prednost, ki jo nudi tehnološka zasnova sistema TeleKap, je v tem, da komunikacija ni samo verbalna prek telefona, ampak poteka tudi s pomočjo avdiovizualne tehnologije in se poleg osnovnih potrebnih informacij lahko tudi sprašuje in omogoča pregled pacienta, diagnostičnih preiskav ter neposreden

vizualni stik med zdravnikom in tudi pacientom. Večinoma se telemedicina uvaja tam, kjer razdalja ločuje sodelujoče v sistemu (4).

## STRUKTURIRANA KOMUNIKACIJA

### Kritične prvine uspešne komunikacije

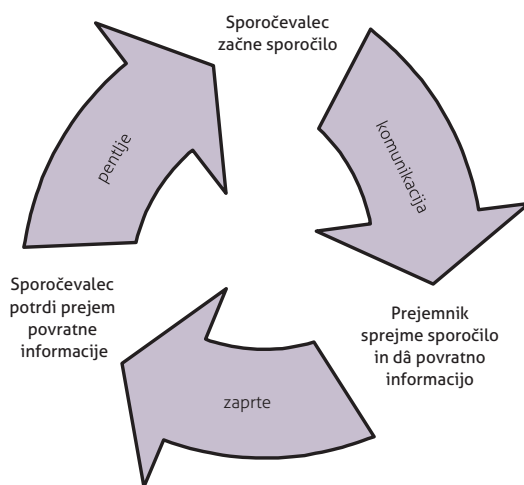
Komunikacija pomeni prenos informacij od sporočevalca k prejemniku, povratno informacijo s strani prejemnika in potrditev pravilnosti prejete informacije s strani sporočevalca (5).

Uspešna komunikacija med zdravstvenimi strokovnjaki zahteva:

- zanesljivo, zavarovano obliko komunikacije in uporabo robustne ter enotne tehnologije;
- vključevanje pacienta in svojcev z izogibanjem medicinskemu žargonu;
- izogib hierarhične ureditve v zdravstvu;
- večšine poslušanja in medsebojnega spoštovanja vseh članov tima.

Za potrebe komunikacije v sistemu TeleKap sta pomembni dve metodi strukturirane komunikacije:

1. komunikacija povratne zanke (slika 1) in
2. ISIO-komunikacija = identifikacija, situacija, izhodišča, ocena, priporočila (tabela 1).



*Slika 1. Komunikacija zaprte pentlje*

Pri komunikaciji zaprte pentlje sporočevalec začne s prenosom sporočila, prejemnik ga zapiše in ponovi, sporočevalec pa to potrdi ali popravi razumevanje svojega prvotnega sporočila.

ISIOP se je razvil v mornarici v ZDA, kjer neurejena komunikacija lahko pripelje do hudih nesreč. Ta metoda se je nato razširila tudi v zdravstvo, najprej v ZDA in nato tudi drugje, pri čemer ne poudarjajo samo tehničnih prvin zdravstva, ampak tudi sociološke elemente. V zadnjem času so jo sprejeli tudi nekateri oddelki v bolnišnicah pri nas, a se ta dobra praksa ni uveljavila povsod (6).

Pri nas sem o tej metodi prvič pripovedoval leta 2007 na magistrskem študiju zdravstvene nege na Zdravstveni fakulteti v Mariboru in pred nekaj leti tudi zdravnikom, ki so se udeležili delavnice o strukturirani komunikaciji na Zdravniški zbornici Slovenije, kjer smo izvedli tudi simulacijske scenarije. Ta metoda je univerzalna in jo posamezne stroke ter poklicne skupine priredijo za svoje vsebine in situacije.

ISIOP pomeni ogrodje strukturirane komunikacije med člani zdravstvenih timov o zdravstvenem stanju pacienta. ISIOP-metoda je lahko zapomnljiva in predstavlja praktičen mehanizem zlasti za komunikacijo kritične situacije, ki zahteva takojšnjo pozornost zdravnikov ter drugih članov zdravstvenega tima. Omogoča preprost in osredotočen način prenosa bistvenih informacij o pacientu ter postavlja pričakovanja o tem, kaj se bo sporočalo in kako med člani zdravstvenih timov. To je bistvenega pomena za oblikovanje timskega dela in spodbujanja kulture varnosti (7).

ISIOP-metoda je prožna in jo lahko priredimo za posamezne zdravstvene dejavnosti, bolezni ter komunikacijo med različnimi člani timov, kot so ISIOP med dvema zdravnikoma, med dvema medicinskima sestrama, med medicinsko sestro in zdravnikom itd.

Primeri uporabe ISIOP so predaja pacienta v izmenah, predaja pacienta dežurnemu zdravniku, klic zdravnika v pripravljenosti, klic medicinske sestre za pacienta v dežurstvu ali rednem delovnem času, premestitev pacienta iz ene enote v drugo, transport pacienta iz ene bolnišnice v drugo, transport pacienta na preiskave, transport pacienta s terena v urgentni center in podobno.

Priprava na izvedbo ISIOP je pomembna, ker je komunikacija kratka zaradi akutnosti pacientove bolezni in časovne komponente, da se lahko skrajša čas ukrepanja.

ISIOP se začne s pripravo na sporočilo in odgovori na naslednja vprašanja, pri katerih si lahko pomagamo z opomnikom:

- Ali je sistem za komunikacijo urejen in delujoč?
- Ali ga znam uporabljati?
- Ali imam pri roki anamnezo, pregled pacienta in preiskave?
- Ali imam pripravljena vsa zdravila, ki bodo morda potrebna?
- Ali imam privolitev pacienta/svojca za kontaktiranje drugega zdravstvenega strokovnjaka?
- Ali je pacient izrazil vnaprejšnjo voljo?

ISIOP-komunikacija se konča s potrditvijo prejemnika informacije, ki na vsakem koraku lahko zastavlja dodatna vprašanja. Nato gresta skupaj s sporočevalcem na naslednji korak (8).

## Uporaba ISIOP-komunikacije skupaj s komunikacijo zaprte pentlje v sistemu TeleKap

Pri možganski kapi gre glede na organizacijo sistema diagnostike in zdravljenja možganske kapi v Sloveniji za komunikacijo med zdravnikoma: na eni strani sporočevalcem, tj. zdravnikom iz ene izmed mrežnih bolnišnic, in prejemnikom sporočila, tj. zdravnikom v nacionalnem centru, ki deluje 24/7 vse dni v letu. Velikega pomena je obojesmerna videokonferenca s standardizirano tehnologijo za prenos slike in zvoka (9).

Strukturirana komunikacija v sistemu TeleKap lahko skrajša čas komunikacije med zdravnikom iz mrežne bolnišnice in nevrologom v nacionalnem centru.

**Tabela 1. Metoda zaprte pentlje in ISIOP-strukturirana komunikacija sporočanja pacientovih zdravstvenih problemov v sistemu TeleKap**

|          |  |
|----------|--|
| <b>I</b> | <b>Identifikacija</b> – Predstavite sebe, enoto in bolnišnico, od koder ste se povezali v sistem TeleKap.  |
| <b>S</b> | <b>Situacija</b> – Povejte pacientove ime, priimek in še en identifikator, npr. datum rojstva, Povejte, zakaj ste pacienta sprejeli. Kako je pacient prispel v bolnišnico? Kdaj se je bolezen začela? Koliko časa je preteklo od začetnih simptomov in znakov? Opišite sedanje stanje pacienta, vitalne znake, preiskave, ki ste jih naredili, slikovno diagnostiko.<br>Sledi potrditev prejemnika, tj. zdravnika v centru, ki ponovi informacijo.<br>Sporočevalec, tj. zdravnik, potrdi pravilnost razumevanja informacije. |
| <b>I</b> | <b>Izhodišča</b> – Anamneza o prejšnjih boleznih, pridruženih boleznih, jemanju zdravil, alergijah, privolitve pacienta/svojcev, izraz vnaprejšnje volje.<br>Sledi potrditev prejemnika, tj. zdravnika v centru, ki ponovi informacijo.<br>Sporočevalec, tj. zdravnik, potrdi pravilnost razumevanja informacije.  |
| <b>O</b> | <b>Ocena</b> – Kakšna je trenutna zdravstvena ocena pacienta, kakšna je vaša diagnoza in načrt nadaljnjega ukrepanja? Specifičen razlog, zakaj kličete.<br>Sledi potrditev prejemnika, tj. zdravnika v centru, ki ponovi informacijo.<br>Sporočevalec, tj. zdravnik, potrdi pravilnost razumevanja informacije.  |
| <b>P</b> | <b>Priporočila</b> – Kakšna so priporočila? Povejte, kaj potrebujete, kaj mislite, da bi bilo treba storiti, razjasnite svoja pričakovanja glede nadaljnje obravnave pacienta in kdaj lahko spet pokličete, če bo treba.<br>Prejemnik, tj. zdravnik v centru, poda navodila.<br>Sporočevalec, tj. zdravnik v bolnišnici, ponovi informacijo.<br>Prejemnik, tj. zdravnik v centru, potrdi pravilno razumevanje informacije.   |

Komunikacija se med mrežnimi bolnišnicami in nacionalnim centrom rutinsko dogaja že zdaj, a strukturirana komunikacija lahko skrajšuje čas prenosa informacij in omogoča, da so te popolne ter razumljene na obeh sodelujočih straneh. Pri pacientih, ki so doživeli možgansko kap, je čas dragocen in strukturirana komunikacija je bistvena za skrajševanje časa do odločitve o

zdravljenju ter samega začetka zdravljenja. V kombinaciji s tehnologijo, ki jo uporablja sistem TeleKap, omogoča prenos vseh informacij o pacientu.

Tabela 1 prikazuje ogrodje za uporabo metode komunikacije zaprte pentlje in ISIOP-metode.

## Izmišljeni primer

Sporočevalec: Dežurni internist v bolnišnici Janez Novak.

Prejemnik sporočila: nevrologinja v Nacionalnem centru TeleKap, Urška Podpečan.

Ura je 9.18 zvečer.

|          |   |
|----------|---|
| <b>I</b> | Kolegica Urška Podpečan, dober večer. Kličem iz splošne bolnišnice A. Sem dežurni internist Janez Novak in sem na rentgenološkem oddelku.   |
| <b>S</b> | <p>Gre za 69-letnega moškega Vaneta Smrekarja, rojenega 1. 1. 1949. Pacient je prispel pred 35 minutami ob 21.05 z reševalcem v spremstvu zdravnika in medicinske sestre v naš urgentni center. Žena pove, da je danes takoj po večerji malo pred osmo uro nenadoma padel. Ni mogel govoriti in ni mogel dvigniti desne roke. Žena je poklicala 112. Med prevozom je prejemal kisik. Internistični status je pokazal, da so vitalni znaki v redu – pulz reden 80/minuto, dihanje 12/minuto, RR 146/94 mmHg, telesna teža je 80 kg. Pacient je zmeden, agitiran, ima težave z govorom in parezo desne strani telesa. Ženo prepozna.</p> <p>Nativni CT glave smo končali ob 21.15. Pacient je še v skenerju. Od začetka simptomov je preteklo od 60 do 80 minut. S seboj imamo rtPA in pacient ima IV-kanal.</p> <p>Dr. Podpečan: Sprejeli ste pacienta Vaneta Smrekarja, rojenega 1. 1. 1949. Od začetka simptomov je po vaši oceni minilo največ 80 minut.</p> <p>Dr. Novak: Ja, tako je.</p> <p>Dr. Podpečan: Počakajte, da pregledam pacienta in nativni CT glave. Prosim, sporočite mi še, ali ima še kakšne pridružene bolezni.</p> |
| <b>I</b> | <p>Glede prejšnjih bolezni je takole:</p> <p>Pacient je bil veskozi zdrav, pred tednom dni je imel uroinfekt. Dobiva ciprofloksacin oralno 250 mg 2-krat na dan. Razen antibiotika ne jemlje drugih zdravil in tudi ne ve, da bi bil na kaj alergičen. Ne ve, da bi imel zvišan krvni tlak. Je kadilec.</p> <p>Dr. Podpečan: Prejema ciprofloksacin 250 mg 2-krat dnevno per os zaradi uroinfekta. Ne jemlje drugih zdravil. Ne ve, da bi imel zvišan krvni tlak in nima alergij.</p> <p>Dr. Novak: Ja.</p>   |
| <b>O</b> | Pacient je stabilen. Ostale preiskave bom opravil po protokolu, ko dobim vaše mnenje.   |
| <b>P</b> | <p>Dr. Podpečan: Kot vidim, na CT-slikah še ni videti demarkirane ishemične lezije, kar govori o ishemični možganski kapi v povirju leve srednje možganske arterije. Vidim tudi znak hiperdenzne a. cerebri medije. Prosim, takoj začnite s terapijo in dajte bolniku bolus rtPA 7,2 mg i. v. Nato takoj napravite še CTA in, če je mogoče, še CT (CT-perfuzijo) ter me takoj ponovno pokličite. Ker ima bolnik znak hiperdenzne medije, bi lahko bil kandidat za mehansko revaskularizacijo. V tem primeru boste morali bolnika po najhitrejši možni poti premestiti v ljubljanski UKC, kjer ga bo čakala ekipa z intervencijskim nevroradiologom.</p> <p>Dr. Novak: Začel bom z bolusom rtPA 7,2 mg. Pokličem, ko bo CTA končana, in vam sporočim uro aplikacije rtPA. Hvala za nasvet in se kmalu spet slišiva.</p> <p>Dr. Podpečan: Hvala za klic in se vidiva.</p>   |



Izkušenj v projektu TeleKap z ISIOP-metodo nimamo. Če bi se mrežne bolnišnice in enote za možgansko kap odločile, da s tem poskusijo, bi bilo to najboljše narediti s pomočjo modela za izboljšave, katerega komponenta je tudi NIPU-krog (načrtuj, izvedi, preveri, ukrepaj) (angleško: PDSA-krog), in pilotno raziskavo (10). Prednost tega je, da ne potrebujemo velikega števila pacientov, in ni treba, da sodelujejo vse mrežne bolnišnice. Rezultate nato prikažemo s statistično kontrolo procesov (11). Če bi ISIOP-metoda pokazala skrajšanje časa od prvega klica v sistemu TeleKap do začetka trombolitične terapije, bi jo veljalo standardizirati.

## **Prehod iz teorije komunikacije zaprte pentlje in ISIOP v rutinsko prakso**

Za uspešno rutinsko uporabo potrebujemo:

1. navodila za uporabo,
2. pripomočke, kot je npr. ISIOP-opomnik,
3. usposabljanje s pisnim gradivom in video posnetki ter končnim izpitom,
4. trening s simulacijo in scenariji,
5. anketni vprašalnik ter
6. kazalnike struktur, procesov, izidov, obnašanja izvajalcev in uravnotežene kazalnike.

## **ZAKLJUČEK**

V zdravstvu je zelo težko v vsakdanjo prakso uvesti metode in orodja, ki izvirajo iz drugih dejavnosti in ne poudarjajo samo tehničnih veščin, temveč veščine izboljševanja kakovosti in varnosti pacientov, čeprav so te metode ter orodja relativno preprosti. Težave imamo tudi pri širjenju dobrih praks, ki obstajajo tudi v Sloveniji, pa zanje niti ne vemo. Vsako novo metodo izboljševanja kakovosti in varnosti pacientov moramo testirati v lastnem okolju, ker je samo neposreden prenos od druge po navadi neuspešen.

Za sistem TeleKap, če bi se izkazalo, da je uspešen, je nato potrebna standardizacija te strukturirane komunikacije na nacionalni ravni in njena uporaba bi potem morala postati obvezna.

## **LITERATURA**

1. *The Joint Commission Online. Sentinel event statistics released for 2014.* [https://www.jointcommission.org/assets/1/23/jconline\\_April\\_29\\_15.pdf](https://www.jointcommission.org/assets/1/23/jconline_April_29_15.pdf) [citirano 15. 8. 2018]
2. *Robida A. Opozorilni nevarni dogodki. Zdrav Vestn. 2004; 73: 681–7.*

3. Zaletel M, Žvan B. Kako izboljšati komunikacijo v mreži TeleKap? In: Žvan B, Zupan M, Zaletel M eds. Akutna možganska kap XI: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017, december 2017, p. 75–9.
4. Hjelm NM. Benefits and drawbacks of telemedicine. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2005; 11: 60–70.
5. Shortell SM, Marsteller JA, Lin M, et al. The role of perceived team effectiveness in improving chronic illness care. *Med Care* 2004 Nov; 42:1040–8.
6. Vrankar K, Robida A. Priložnosti za izboljšave v procesu predaje pacienta. In: Skela-Savič B, Hvalič Touzery S eds. 7. mednarodna znanstvena konferenca Znanje, vrednote, prepričanja in dokazi za razvoj kakovostne zdravstvene obravnave: mesto in vloga zdravstvene nege, 12.–13. junij 2014, Bled: Visoka šola za zdravstveno nego Jesenice, 2014. p. 366–72.
7. Haig KM, Sutton S, Whittington J. SBAR: a shared mental model for improving communication between clinicians. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2006; 32: 167–75.
8. Interprofessional Education Collaborative Expert Panel. Core Competencies for Interprofessional Collaborative Practice: Report of an Expert Panel. Washington, DC: Interprofessional Education Collaborative, 2011.
9. Lawrence R. Wechsler. Telemedicine Quality and Outcomes in Stroke. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke.* 2016; 48: e3–25.
10. Langley GJ, Nolan K, Nola T. (1992). *The Foundation for improvement.* Washington: API.
11. Rožman J, Robida A. Izboljševanje procesov v zdravstvu na znanstvenih osnovah s statistično kontrolo procesov. *Zdrav Vestn.* 2014; 83:18–27.

# CELOSTNA OSKRBA BOLNIKOV Z MOŽGANSKO KAPJO PRI URGENTNEM TRANSPORTU V TERCIARNI CENTER

## COMPREHENSIVE CARE OF STROKE PATIENTS DURING URGENT TRANSPORTATION TO A TERTIARY CENTER

*Branka Ožek, Igor Rigler*

### POVZETEK

Bolniki z akutno možgansko kapjo so življenjsko ogroženi. V bolnišnicah sekundarnega nivoja v Sloveniji nimamo opreme in usposobljenega osebja za izvedbo nekaterih neinvazivnih ter invazivnih diagnostičnih preiskav, ki jih bolniki z akutno možgansko kapjo potrebujejo. Prav tako je popolna nevrokirurška oskrba terciarnega nivoja možna le v univerzitetnih kliničnih centrih v Ljubljani in Mariboru. Bolnike, ki v obravnavi in zdravljenju akutne možganske kapi potrebujejo te postopke, zato premestimo v terciarni center. Premestitev je smiselna in indicirana, če bo zdravljenje bolnika potekalo drugače kot na sekundarnem nivoju in če je dobrobit obravnave na terciarnem nivoju večja od tveganja, ki ga za bolnika predstavlja transport. Za sekundarni – to je medbolnišnični transport – uporabljamo reševalno vozilo ali helikopter. Bolnika je treba pred transportom dobro pripraviti, hemodinamsko stabilizirati, po potrebi oskrbeti dihalno pot in zagotoviti ustrezno ventilacijo ter oksigenacijo. Bolnika med transportom oskrbuje usposobljeno osebje, vsaj en zdravnik in medicinska sestra z znanjem in izkušnjami urgentne ter intenzivne medicine. Zdravljenje bolnika poteka tudi med transportom, prav tako dodatna oskrba (vključno z oživljanjem) v primeru zapletov med transportom. Zapleti med transportom lahko ogrozijo bolnika, zato jih poskušamo preprečiti s sistematičnim pristopom k pripravi in oskrbi bolnika. Le z usklajenim delovanjem na vseh nivojih od sekundarne bolnišnice preko transporta do terciarne bolnišnice lahko bolniku zagotovimo optimalno zdravljenje in mu omogočimo kar najmanj posledic možganske kapi.

**Ključne besede:** bolnik, možganska kap, nadzor, TeleKap, transport, zapleti

### SUMMARY

Patients with acute stroke are critically ill patients. At the secondary level hospitals in Slovenia, we do not have the equipment and trained personnel for the implementation of some of the non-invasive and invasive diagnostic tests, which patients with acute stroke need. A complete neurosurgical management is possible only at the tertiary level at the University Medical centres in Ljubljana and Maribor. Patients who need these special procedures in the treatment of acute stroke are therefore transferred to a tertiary centre. Transfer of a patient is reasonable and indicated only if the benefit of a treatment at the tertiary level is greater than risks of the transport. For the inter-hospital transportation, we use specially equipped ambulances or a helicopter transport. Before a transfer,

a patient needs to be prepared very well, he or she must be hemodynamically stabilized; if necessary a breathing path needs to be provided for adequate ventilation and oxygenation. Patient transport supplies trained personnel, at least one doctor and a nurse with the knowledge and experience of urgent and intensive care medicine. Treatment of a patient is also taking place during transport with additional care, including resuscitation, in case of complications during the transport. Complications during transport pose risks for patients, so we are trying to prevent them with systematic approach to the necessary preparations and care for patients. Only with coordinated action at all levels from the secondary hospitals through transport to the tertiary hospitals, we can provide optimal treatment and reduce consequences of stroke for our patients.

**Key words:** complications, monitoring, patient, stroke, TeleKap, transport

## UVOD

V Sloveniji bolnike z akutno možgansko kapjo (AMK) zdravimo na sekundarnem nivoju v splošnih bolnišnicah in v dveh terciarnih univerzitetnih kliničnih centrih v Ljubljani (UKCL) ter Mariboru. V rednem delovnem času bolnike z AMK oskrbuje nevrolog, v času dežurne službe pa za bolnike skrbijo na oddelkih in v intenzivnih enotah specialisti intenzivne medicine, interne medicine, nevrologije ter anesteziologije. Bolniki z akutno možgansko kapjo so življenjsko ogroženi in potrebujejo nujno zdravljenje ter nadzor v intenzivni enoti. Bolniki, ki so neposredno življenjsko ogroženi (odpoved dihanja, cirkulacije, motnja zavesti), potrebujejo zdravljenje v intenzivni enoti najvišje stopnje intenzivnosti. V enoti za možgansko kap, ki jo imajo ena splošna bolnišnica in oba klinična centra, se zdravijo bolniki v akutni fazi ishemične možganske kapi (IMK), tudi v času trombolitičnega zdravljenja, in bolniki v akutni fazi možganske krvavitve. V ostalih bolnišnicah te bolnike zdravijo v intenzivni enoti.

Večji delež bolnikov z akutno možgansko kapjo ima ishemično kap, približno 15–20 % kapi je hemoragičnih, gre za znotrajmožgansko krvavitev (ZMK) in subarahnoidno krvavitev (SAK).

Za posvet glede diagnostičnih postopkov in zdravljenja bolnikov z AMK je od leta 2014 v Sloveniji na voljo sistem TeleKap, ki preko video povezave in vpogleda v slikovno diagnostiko omogoča v obravnavo bolnika neposredno vključevanje nevrologa iz terciarnega centra UKCL. Primarno je bil sistem postavljen za bolnike z IMK, zdaj pa možnost prenosa slik opravljenih CT-preiskav s pridom uporabljamo tudi za bolnike z možgansko krvavitvijo. V odločanje o najboljši izbiri zdravljenja za bolnika se tako lahko vključi več specialistov na terciarnem nivoju (nevrolog, nevrokirurg, nevroradiolog, interventni nevroradiolog, intenzivist).

V primeru potrebe po dodatnih diagnostičnih preiskavah ali pa specifičnem (nevrokirurško, znotrajžilno) zdravljenju, ki v sekundarni bolnišnici ni dostopno,

se v primeru indikacij dogovorimo za premestitev v terciarno bolnišnico. Po prvotni oskrbi v splošni bolnišnici, ki v primeru IMK vključuje tudi aplikacijo trombolitika, bolnika transportiramo v spremstvu medicinske ekipe (zdravnik in medicinska sestra/tehnik).

## INDIKACIJE ZA TRANSPORT/PREMESTITEV

Razlogi za medicinski transport bolnika z AMK so nedostopnost postopkov diagnostike in terapije v bolnišnici, nedosegljivost preiskave ali posega v ustreznem času, odsotnost izkušenega kadra, ki bi poseg izvedel, in vrnitev bolnika v matično državo iz tujine. Pri odločanju za premestitev bolnika skrbno pretehtamo potencialno korist, ki jo bo bolnik imel po premestitvi na terciarni nivo, in možno poslabšanje njegovega stanja zaradi samega transporta (1). Če menimo, da bomo z dodatnimi diagnostičnimi preiskavami in intenzivnim zdravljenjem (znotrajžilni posegi, nevrokirurški posegi), ki v sprejemni bolnišnici ni dostopno, pomembno vplivali na izboljšanje bolnikove oskrbe ter prognoze, bolnika premestimo na terciarni nivo. Odločitev za transport je plod skupnega dogovora med zdravnikom, ki ima bolnika v oskrbi, in zdravniki, ki bodo za bolnika skrbeli v bolnišnici, v katero ga premeščamo. S predvidenim transportom, razlogi zanj in možnimi zapleti lečeči zdravnik še pred transportom seznanj bolnika in/ali njegove svojce.

Bolniku odvzamemo tudi osnovne krvne preiskave, vključno s testi hemostaze.

V Sloveniji vse bolnike z **anevrizmatično subarahnoidno krvavitvijo** zdravimo v terciarnih ustanovah, kjer so dostopni invazivna diagnostična obravnava z angiografijo, znotrajžilno zapiranje anevrizme in nevrokirurška oskrba (vstavev zunanje ventrikularne drenaže, vstavitev merilca znotrajlobanjskega tlaka, mikrokirurška izključitev anevrizme iz obtoka, odstranitvev hematoma). V UKCL so neposredno življenjsko ogroženi bolniki oskrbovani v enoti nevrološke intenzivne terapije, manj ogrožene pa zdravimo v intenzivni enoti nižje stopnje intenzivnosti – enoti za možgansko kap.

Bolnike z **ishemično možgansko kapjo** obravnavamo v sistemu TeleKap. Če zdravnik konzultant meni, da je bolnik kandidat za mehanično trombektomijo, bolnika **urgentno** premestimo v terciarni center. Gre za bolnike, pri katerih so z diagnostično obravnavo (CT, CTA možganskih in vratnih arterij) ugotovili, da gre za akutno zaporo notranje karotidne ali proksimalne možganske arterije, ki je dostopna znotrajžilnemu posegu. Za premestitev se je v UKCL treba dogovoriti s sprejemnim nevrologom Kliničnega oddelka za vaskularno nevrologijo (KOVNINT) in zdravnikom na Oddelku intenzivne nevrološke terapije (ONIT), če bolnik potrebuje zdravljenje v intenzivni enoti. Mehanična trombektomija je pogosto dopolnilo trombolitični terapiji, ki jo bolnik prejme že v splošni bolnišnici. Vse pogosteje jo opravimo brez predhodne trombolize, predvsem pri bolnikih s kontraindikacijami za alteplazo in tistih, ki imajo takšno morfolgijo na CTA, da je možnost učinkovanja alteplaze zelo majhna (2). Premestitev je

indicirana tudi pri izbranih bolnikih, ki zaradi zapore proksimalnega dela srednje možganske arterije utrpijo razsežno možgansko kap z razvojem obsežnega možganskega edema v prizadetem povirju (tako imenovani sindrom maligne medije) in so kandidati za dekompresivno kraniektomijo. Za premestitev se dogovarja lečeči zdravnik, odločitev o dekompresivni kraniektomiji pa sprejmejo nevrolog na KOVNINT, nevrokirurg in intenzivist ONIT, kamor je praviloma bolnik po posegu sprejet. Takšnega bolnika je treba intubirati in umetno predihavati že v splošni bolnišnici.

Bolniki z **znotrajmožgansko krvavitvijo** imajo običajno hudo klinično sliko in pogosto potrebujejo intubacijo ter umetno predihavanje že v splošni bolnišnici. Za premestitev se odločamo individualno, glede na lokalizacijo in razsežnost krvavitve ter morebitni hematomhidrocefalus. Za odločanje o bolnikovi oskrbi uporabimo sistem TeleKap, saj lahko CT-slike pregleda skupina zdravnikov (nevrokirurg, nevrolog, nevroradiolog in intenzivist). Na terciarni nivo premestimo tiste bolnike, pri katerih sta potrebni in smiselni operativna odstranitev hematoma ter vstavev zunanje ventrikularne drenaže ali merilca za invazivno merjenje znotrajlobanjskega tlaka (3, 4).

Pomen sistema TeleKap za oskrbo bolnikov z vsemi oblikami akutne možganske kapi osvetljuje tudi dejstvo, da kar 13 % obravnavanih bolnikov premestimo v UKCL (5).

## **VRSTA TRANSPORTA**

Za prevoz življenjsko ogroženih bolnikov, kamor nedvomno sodijo bolniki z akutno možgansko kapjo, imamo na voljo reševalna vozila in helikopter. Za izbiro transportnega sredstva se odločimo glede na razpoložljivost, urgentnost transporta, čas do prihoda transportnega sredstva, vremenske okoliščine, prometne okoliščine na poti in ceno transporta. Večino nujnih medbolnišničnih transportov še vedno opravimo z ustrezno opremljenimi reševalnimi vozili, ki omogočajo prevoz življenjsko ogroženih bolnikov. Prednost reševalnega vozila je tudi ta, da je hitro na voljo in na krajše razdalje transport traja manj časa. Sekundarne, to je medbolnišnične, helikopterske prevoze izvaja Helikopterska služba UKCL. Bistvena prednost helikopterskega transporta je krajši čas transporta pri daljših razdaljah, transport je do bolnika prijazen brez zaviranj in pospeševanj, medicinska ekipa je vrhunsko usposobljena. Slabe strani pa so visoka cena, ločena lokacija medicinske ekipe (v UKC) in letalske ekipe (na Brniku), od bolnišnice oddaljen heliport pa pomeni dodaten transport z reševalnim vozilom in večkratno prelaganje bolnika. Transport je vezan na svetli del dneva, v slabem vremenu polet ni mogoč. Prostora za ukrepanje je v helikopterju malo, večji posegi so težko izvedljivi, zato je izrednega pomena, da je bolnik na transport ustrezno pripravljen (1, 6, 7).

Tudi v reševalnem vozilu morata bolnika spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z oskrbo življenjsko ogroženih bolnikov, in medicinska sestra/tehnik/zdravstvenik z znanji ter izkušnjami intenzivne terapije (8).

## **PRIPRAVA BOLNIKA Z AKUTNO MOŽGANSKO KAPJO NA TRANSPORT**

Potem ko je premestitev na terciarni nivo potrjena in način transporta dogovorjen (reševalno vozilo ali helikopter), je treba bolnika za transport ustrezno pripraviti. Čeprav se s prevozom mudi, je bolnika nujno hemodinamsko stabilizirati do te mere, da bo transport varen. Intervencije so med transportom težje izvedljive in vsi zapleti med transportom lahko pomembno poslabšajo stanje bolnika.

Bolniku vstavimo vsaj dva široka venska kanala (po potrebi centralni venski kateter) in urinski kateter. Ob slabosti uvedemo nazogastrično sondo za sukucijo in apliciramo antiemetik. Z analgetiki omilimo bolečine, anksioznost in nemir zmanjšamo z bolusi nizkih odmerkov midazolama. Bolniku uvedemo infuzijo kristaloida (uporabimo le izotonične tekočine – običajno 0,9-% NaCl) za preprečevanje hipovolemije, ob vztrajanju hipotenzije dodamo inotropna zdravila ali vazopresor (1, 7). Vzdržujemo vsaj 95-% zasičenost periferne krvi s kisikom, po potrebi dodamo kisik preko nosnega katetra ali venturi maske (izogibamo se hipoksemiji in hiperoksigenciji).

Vse bolnike z motnjo zavesti, ocenjeno po Glasgowski točkovni lestvici z 8 ali manj, pričakovanim hitrim slabšanjem zavesti, motnjami dihanja (hipoventilacija, hiperventilacija) ali znaki povišanja znotrajlobanjskega tlaka (glavobol, bruhanje, hipertenzija z bradikardijo, nepravilno dihanje), moramo še pred transportom intubirati. Bolnika intubiramo po ustrezni predpripravi (morfinski analgetik, sedativ, po potrebi mišični relaksant) in umetno predihavamo. Bolnika predihavamo s parametri za vzdrževanje ustrezne oksigenacije – saturacija na pulznem oksimetru naj bo vsaj 95 %, v plinski analizi arterijske krvi pa normoksemija in normokapnija ( $p\text{CO}_2$  4,5-5,0 kPa) (9). Za intubacijo se odločimo tudi pri bolnikih, ki ne vzdržujejo proste dihalne poti ali bruhamo. Zavedati se moramo, da je intubacija med transportom v reševalnem vozilu ali v helikopterju zelo otežena in je za bolnika bolj varno, da je intubiran v splošni bolnišnici pred transportom. Med postopkom intubacije moramo biti zelo pozorni na nihanja krvnega tlaka in oksigenacije, izogniti se je treba hipo- in hipertenziji, hipoksemiji ter hiperkapniji, oziroma takoj reagirati in bolnika kar najhitreje stabilizirati. Po potrebi uvedemo inotropno in vazopresorno podporo (6).

Pri bolnikih z znaki zvišanega znotrajlobanjskega tlaka in tistih, ki imajo znake možganskega edema na slikovnih diagnostičnih preiskavah, uporabimo osmotski diuretik manitol, ki ga apliciramo v intravenski infuziji v obliki 20-% raztopine v odmerku 1,0–1,5 g/kg telesne teže (10). Za zniževanje previsokega krvnega tlaka pri vseh skupinah bolnikov z AMK uporabimo intravensko

terapijo, najpogosteje urapidil ali enalapril, lahko tudi blokatorje beta ali kalcijeve antagoniste.

Med transportom naj bolniki prejemajo analgezijo in sedacijo v kontinuirani infuziji, poleg tega lahko analgoSEDIRAN bolnik na umetnem predihavanju ob neujemanju z ventilatorjem dodatno prejme relaksant.

Poleg zgoraj naštetih splošnih načel, ki veljajo za vse bolnike z AMK, ki jih pripravljamo na transport, so v nadaljevanju razložene specifične dodatne potrebe po posameznih skupinah bolnikov.

Pri **bolnikih z ishemično možgansko kapjo**, ki so kandidati za trombolitično zdravljenje, je treba znižati krvni tlak pod 185/110 še pred aplikacijo trombolize in ga vzdrževati pod 180/105 še 24 ur po trombolizi. Enako velja za bolnike, ki prejmejo trombolizo in so nato transportirani v terciarni center za izvedbo mehanične trombektomije. Če se krvni tlak ne zniža pod zaželeno vrednost po ustrezni analgeziji in po potrebi blagi sedaciji, ga znižamo z antihipertenzivi. Če je bolnik febrilen nad 38 °C, apliciramo antipiretik (paracetamol, metamizol) (1, 2). Tistim, ki ne prejmejo intravenske trombolize, ampak jih premeščamo v terciarni center za mehansko trombektomijo, krvnega tlaka načeloma ne znižujemo, saj s tem lahko poslabšamo prekrvitev penumbre.

Bolniki z **znotrajmožgansko krvavitvijo**, ki potrebujejo operacijo za odstranitev hematoma ali vstavev zunanje ventrikularne drenaže, so pogosto zelo prizadeti in potrebujejo v večini primerov intubacijo ter predihavanje že pred transportom v terciarni center. Sistolični krvni tlak je pri teh bolnikih glede na izsledke študij (11) varno znižati pod 140 mmHg, saj imajo bolniki z znižanim krvnim tlakom pod to mejo manjše tveganje za povečanje hematoma in boljši izhod bolezni. Pri bolnikih z ZMK, ki prejemajo antikoagulantno terapijo, je treba aplicirati antidot že v splošni bolnišnici. Bolnikom, ki prejemajo kumarine in imajo ob nastopu krvavitve INR >1,4, apliciramo protrombinski kompleks in vitamin K (4, 12). Po aplikaciji protrombinskega kompleksa (učinek na znižanje INR že v nekaj minutah) se krvavitev manj poveča kot po aplikaciji sveže zmrznjene plazme. Korekcijo koagulacije tako dosežemo že do prihoda v terciarni center, kar omogoča takojšnjo kirurško oskrbo (evakuacija hematoma, vstavev zunanje ventrikularne drenaže in/ali merilca znotrajlobanjskega tlaka). Prav tako je treba aplicirati specifične antidote pri novih/neposrednih antikoagulantih. Pri dabigatranu je na voljo antidot idarucizumab, pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban ali apiksaban, pa nam je za korekcijo v pomoč visok odmerek protrombinskega kompleksa (30 IE/ kg), ker antidota v Evropi še nimamo na voljo.

Bolniki z ZMK, ki so prejeli antiagregacijska zdravila in so predvideni za nujni nevrokirurški poseg, prejmejo terapevtsko enoto trombocitov (13). Pri bolnikih z ZMK na antiagregacijski terapiji razmislimo tudi o uporabi dezmpresina (DDAVP) v odmerku 0,4 µg/kg (12, 13).



Pri bolnikih z **anevrizmatično subarahnoidno krvavitvijo** je nevarnost ponovnega razpoka aneurizme največja v prvih urah po krvavitvi. Daljši transport je neodvisen dejavnik tveganja za ponovno krvavitev (12, 14, 15). Bolniku, ki je utrpel SAK in ne vzdržuje odprte dihalne poti, hipo- ali hiperventilira, bruha, je hipoksemičen kljub dodajanju kisika ali se mu stanje zavesti slabša, je treba takoj oskrbeti dihalno pot z endotrahealno intubacijo (10). Prav tako pred transportom intubiramo bolnike, ki jim glede na razsežnost krvavitve grozi nevarnost nenadnega poslabšanja zavesti, so nemirni in se napenjajo ali imajo znake zvišanega znotrajlobanjskega tlaka. Glede korekcij antikoagulacije veljajo enaka načela, kot so naštetja v predhodnem odstavku o ZMK. Zaradi hudega glavobola je pri bolniku s SAK potrebna analgezija z morfinskimi analgetiki, ki jim dodamo antiemetik. Pri bolniku čim prej uvedemo tudi infuzijo nimodipina, ki izboljša prognozo bolnika verjetno preko celičnega nevroprotektivnega mehanizma in ne le kot preventiva vazospazma (14, 15).

**Ne pozabi:** Priprava bolnikove dokumentacije naj ne zadržuje transporta, dokončno urejena dokumentacija se lahko pošlje z zakasnitvijo. Vsekakor morajo z bolnikom potovati osnovna dokumentacija s podatki anamneze, stanja ob sprejemu in ob odhodu, laboratorijski izvidi ter slikovna diagnostika (CD), zapis terapije in ukrepov v splošni bolnišnici. Pravočasno je po telefonu treba v sprejemni terciarni center sporočiti predvideni čas prihoda in podatke o morebitni predhodni kolonizaciji bolnika z rezistentnimi bakterijami, kar bi v terciarnem centru zahtevalo izolacijske ukrepe. Med transportom izvajamo standardne higienske ukrepe.

## EKIPA IN OPREMA NA POTI

Za zagotovitev varnega transporta kritično bolnega je potrebna ustrezna **opremljenost** reševalnega vozila, bolnika spremlja **usposobljena** ekipa. Bolnika naj spremlja zdravnik z znanjem in izkušnjami pri oživljanju, oskrbi dihalne poti ter zdravljenju kritično bolnega. Najpogosteje bolnika spremlja anesteziolog, poleg njega še usposobljena medicinska sestra/tehnik zdravstvene nege. Ob spremljevalca (zdravnik in sestra/tehnik) sta med transportom ob bolniku.

Transportno vozilo (reševalni avtomobil ali helikopter) mora imeti transportni ventilator, transportni monitor, aspirator in defibrilator. Če je bolnik že predihavan, običajno uporabimo za transport bolnišnični transportni ventilator in monitor, ki zagotavlja neprekinjeno spremljanje EKG-zapisa, invazivno merjenje krvnega tlaka, spremljanje saturacije s kisikom ter kapnometrijo v izdihanem zraku. Kadar oprema v vozilu ne zadošča za transport kritično bolnega, je treba zagotoviti dodatno potrebno opremo v bolnišnici, ki bolnika pošilja na transport. Oprema naj bo lahka, iz trpežnih materialov, odporna proti udarcem. V času transporta mora biti v vozilu zadostna količina kisika za dvojni čas predvidenega transporta, prav tako dovolj infuzijskih raztopin, intravenskih kanil, predvidenih zdravil (tudi manitol) in zdravil, potrebnih pri morebitnem oživljanju, dovolj sistemov ter črpalk/perfuzorjev, pripomočkov za intubacijo,

priključnih kablov/baterij. Baterije transportnih aparatov morajo biti pred transportom napolnjene (1, 7, 16, 17, 18, 19).

## ZAPLETI MED TRANSPORTOM

Transport je za bolnika dodatna obremenitev zaradi vibracij, premikanja, hrupa in različnih gravitacijskih sil, ki na bolnika z AMK delujejo zaradi zaviranja ter pospeševanja. Bolnik v vozilu leži z rahlo dvignjenim vzglavjem. Zaradi nihanja in gibanja lahko med prevozom čuti slabost ter bruha. V reševalnih vozilih in med prelaganjem temperatura okolice niha, kar lahko povzroči podhladitev. Transportni ventilatorji običajno ne omogočajo enakovredno naprednih oblik predihavanja kot tisti v intenzivni enoti. Nadzor nad dihanjem in cirkulacijo je med transportom otežen, ukrepi ob poslabšanjih lahko zapozneli, med transportom je osebja manj. Pri intubiranih in umetno predihavanih bolnikih spremljamo vitalne funkcije kontinuirano, krvni tlak merimo invazivno (17). Tudi manj prizadete bolnike z AMK med transportom skrbno nadzorujemo, preverjamo klinični status, kontinuirano spremljamo srčni ritem z EKG-jem in saturacijo s pulznim oksimetrom, vsaj na 15 minut izmerimo krvni tlak. Med transportom preverjamo velikost zenic in reakcijo na osvetlitev na 15 minut, da pravočasno zaznamo morebitno poslabšanje (5).

Zaradi trajanja transporta se lahko poslabša osnovna bolezen, krvavitev se lahko poveča, anevrizma lahko ponovno zakrvavi.

Zaplete, ki se pojavijo v času transporta, lahko razdelimo na več skupin (18):

- srčno-žilni: hipotenzija, hipertenzija, aritmije, srčni zastoj, smrt;
- dihalni: hipoksija, bronhospazem, ekstubacija, pnevmotoraks, hiperkapnija, neujemanje bolnika z ventilatorjem;
- podhladitev;
- nevrološki: agitacija, ponovna krvavitev, povišan znotrajlobanjski tlak;
- tehnični: okvara aparatur, prazne baterije, izpad elektrike, pomanjkanje kisika ali okvara sistema;
- zunanji: slabo vreme, zastoj na cesti, udeležba v prometni nesreči;
- človeški faktor: prepozna prepoznavna zapletov, neustrezna terapija in ukrepi.

Zapleti med transportom niso redki. V nizozemski študiji so zabeležili 34-% pojavnost zapletov (od blagih do hujših) med sekundarnim medbolnišničnim transportom. Analiza je pokazala, da je bilo 70 % zapletov posledica slabe priprave bolnika na transport, 30 % pa je bilo povezanih s tehničnimi težavami ali spremljajočo ekipo, pri čemer bi večino teh lahko preprečili (20).

## PREDAJA BOLNIKA

Ob prihodu v terciarni center spremljajoče osebje ustno preda bolnika in vso priloženo bolnikovo dokumentacijo ter CD z opravljenimi radiološkimi preiskavami. Zabeleži še morebitne dodatne ukrepe, ki so jih izvedli med transportom. Ekipa poroča tudi o poteku transporta in kliničnem stanju bolnika med transportom (21).

## ZAKLJUČEK – SKLEPNE MISLI – SPOROČILO ZA DOMOV

Bolnike z akutno možgansko kapjo več kot v desetini primerov premestimo iz sekundarne bolnišnice v terciarni center. Pri odločanju za transport pretehtamo dobrobit za bolnika, ki bo imel dostop do dodatnih diagnostičnih preiskav in terapevtskih ukrepov, ter nevarnost komplikacij, ki lahko nastanejo med transportom. Transport mora biti dogovorjen, opravljen z ustrežno opremljenim reševalnim vozilom ali helikopterjem. S skrbno pripravo in stabilizacijo bolnikov zmanjšamo tveganje za zaplete med transportom. Z usklajenim timskim pristopom številnih udeleženi v obravnavi bolnika na sekundarnem in terciarnem nivoju ter z optimalnim transportom bolniku nudimo boljšo oskrbo in možnost za boljši končni izid bolezni.

## LITERATURA

1. Warren J, Fromm RE, Orr RA. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2004; 32 (1): 256–62.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke.* 2018; 49: e46–e99.
3. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46: 2031–60.
4. Hemphill JC III, Lam A. Emergency neurological life support: intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017; 27: S89–S101.
5. Zupan M, Visočnik D, Šteblaj S. TeleKap in življenjsko ogrožen bolnik. In: Šteblaj S, Milivojević N, eds. *Bolnik z akutno prizadetostjo osrednjega živčevja v enoti intenzivne medicine/ 1. mednarodni simpozij nevrološke intenzivne terapije.* Ljubljana: Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center; 2018. p. 24–33.
6. Sethi S, Subramanian S. When place and time matter: how to conduct safe inter-hospital transfer of patients. *Saudi J Anaesth.* 2014; 8 (1): 104–13.
7. Wallace P, Ridley SA. ABC of intensive care. Transport of critically ill patients. *BMJ.* 1999; 319 (7206): 368–71.
8. Van Lieshout EJ, de Vos R, Binnekade JM, et al. Decision making in interhospital transport of critically ill patients: national questionnaire survey among critical care physicians. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1269–73.
9. Seder DB, Riker RR, Jagoda A, et al. Emergency neurological life support: airway, ventilation and sedation. *Neurocrit Care.* 2012; 17: S4–S20.

10. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R. Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care*. 2015; 23: S76–S82.
11. Anderson CS, Huang Y, Wang JG. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7 (5): 391–9.
12. Catalano AR, Winn HR, Gordon E, et al. Impact of interhospital transfer on complications and outcome after intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012; 17: 324–33.
13. Frontera JA, Lewin JJ III, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016; 24: 6–46.
14. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43: 1711–37.
15. Edlow BL, Samuels O. Emergency neurological life support: subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017; 27: S116–S123.
16. Droogh JM, Smit M, Absalom AR, et al. Transferring critically ill patient: are we there yet? *Crit Care*. 2015; 19: 62 p.1–7.
17. ESICM 2015: Transporting the ICU patient –Be risk aware. (Citirano 2018 okt. 16). Dosegljivo na: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/esicm-2015-transporting-the-icu-patient-be-risk-aware>
18. Fanara B, Manzon C, Barbot O, et al. Recommendations for the intra-hospital transport of critically ill patients. *Crit Care*. 2010; 14: R87 p. 1–10.
19. Blakeman TC, Branson RD. Inter- and intra-hospital transport of the critically ill. *Respir Care*. 2013; 58 (6): 1008–21.
20. Ligtenberg JJ, Arnolg LG, Stienstra Y, et al. Quality of interhospital transport of critically ill patients: a prospective audit. *Crit Care*. 2005; 9: R446–51.
21. Gray A, Bush S, Whiteley S. Secondary transport of the critically ill adult. *Emerg Med J*. 2004; 21: 281–5.

# TELEVERTIGO – A NEW TEMPIS PROJECT

## TELEVERTIGO – NOVI PROJEKT TEMPIS

---

*Peter Müller-Barna, Nina Becker*

### SUMMARY

Acute dizziness/vertigo is a challenging symptom at the emergency department. Stroke has to be differentiated from peripheral vestibular and systemic disease. Acute dizziness/vertigo is a frequent presentation in our stroke network, but the (telemedical) work up at the emergency department of most hospitals remains unsatisfactory. To improve diagnostic quality, we developed the project "TeleVertigo", which comprises the implementation of special video goggles in all TEMPiS hospitals, the development of standard operating procedures for acute vertigo/dizziness, a gradual system of care, and quality assurance measures.

**Key words:** acute stroke care, dizziness, system of care, telemedicine, telestroke, vertigo

### POVZETEK

Akutna omotica/vrtoglavica je zahteven simptom na urgenci. Kap je treba ločevati od periferne vestibularne in sistemske bolezni. Akutna omotica/vrtoglavica je v našem omrežju za možgansko kap pogost simptom, vendar je (telemedicinsko) delovanje na urgenci večine bolnišnic še vedno nezadostno. Da bi izboljšali diagnostično kakovost, smo razvili omrežje »TeleVertigo«, ki vključuje uporabo posebnih video očal v vseh bolnišnicah TEMPiS, razvoj standardnih postopkov delovanja za akutno omotico/vrtoglavico, postopen sistem zdravljenja in ukrepe za zagotavljanje kakovosti.

**Ključne besede:** omotica, sistem zdravljenja, telekap, telemedicina, vrtoglavica, zdravljenje akutne možganske kapi

### INTRODUCTION

Vertigo/dizziness is a common cardinal symptom at hospital emergency departments (about 3-4% of all cases) (1). There are a variety of underlying causes. In addition to the frequent peripheral causes, such as the benign positional vertigo and the neuritis vestibularis, a stroke of the brain stem and/or the cerebellum has to be taken into account. An analysis in our TEMPiS hospitals showed that about 30% of all strokes with isolated vertigo/dizziness are not recognized as stroke in the teleconsultation (2). This corresponds with the registry data from the United States stating that 35% of all strokes with isolated vertigo/dizziness are not recognized as stroke at the emergency



department (3). Therefore, at the emergency department an effective work up and triaging is needed, which requires a special expertise in examination and interpretation of subtle oculomotor signs. In regional hospitals in Germany this expertise does usually not exist adequately. An important test is the Halmagyi's head impulse test. With a special video goggles (e.g. ICS Impulse, company GN otometrics) this test can be quantified, which improves sensitivity (4).

## **CONCEPT**

Within our telemedical stroke network, we plan to integrate a step by step concept for the indication "acute stroke/dizziness". Standard Operating Procedures (SOPs) guide all involved doctors and therapists. They are consented within the whole network. The SOPs and the diagnostic procedures are educated and trained extensively. A quality registry will be established.

## **TELEMEDICAL SUPPORTED TRIAGE AT THE EMERGENCY DEPARTMENT**

In patients with acute vertigo/dizziness, the usual stroke teleconsultation will be expanded by special oculomotor tests, which can discriminate between peripheral cause and stroke accurately (5, 6). With the additional video information of the new video goggle teleconsultants can examine subtle oculomotor signs adequately. This makes possible an effective triage between stroke unit and normal ward.

## **TELEMEDICAL SUPPORTED ELECTIVE DIAGNOSTICS**

All patients with isolated dizziness/vertigo receive a standardised elective diagnostic procedure on the following working day. The interpretation is made by the neurologist in the TEMPiS hospital with telemedical support by a neurologist in the stroke centre, who is specialized in dizziness/vertigo. The diagnosis is made considering the patient's history.

## **VERTIGO/DIZZINESS CENTRE**

All patients, in whom a final diagnosis on the symptom dizziness/vertigo is not possible in this setting, an elective appointment in the outpatient clinic of a vertigo/dizziness centre will be offered.

## **CONCLUSION**

The technical implementation of the video goggles within our videoconferencing system is already completed and reliability tests showed promising results.

Standard operating procedures (SOPs) have been written and were educated in three pilot project hospitals. A quality registry will help to improve the concept. Project implementation for the 20 further TEMPiS hospitals is scheduled for spring 2019.

## LITERATURE

1. Lee H, Sohn SI, Cho YW, Lee SR, Ahn BH, Park BR, Baloh RW. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: Frequency and vascular topographical patterns. *Neurology* 2006; 67: 1178–83.
2. Schombacher Y, Boy S, Müller-Barna P, Audebert HJ, Hubert GJ, Haberl RL: Telemedical limitations in determining etiology in patients with sudden onset of dizziness. *Int J Stroke* 2015; 10(suppl. 2): 86.
3. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke* 2006; 37: 2484–7.
4. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Front Neurol* 2017; 8: 258.
5. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, et al. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology* 2008; 70: 2378–85.
6. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 986–96.





# POSNEMOVALKE AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI V MREŽI TELEKAP

## ACUTE ISCHAEMIC STROKE MIMICS IN THE TELESTROKE SYSTEM

*Marjan Zaletel*

### POVZETEK

Diagnostična obravnava akutne ishemične možganske kapi (AIMK) zahteva prepoznavo posnemovalk AIMK. To je zelo pomembno v sistemu TeleKap, ki je namenjen urgentni obravnavi AIMK z uporabo intravenske trombolize in mehanične rekanalizacije. Najpogostejši nežilni posnemovalci AIMK so epileptični napadi, migrena, somatoformne motnje in toksično-metabolni vzroki. Analiza podatkov za slovenski sistem TeleKap kaže, da se lahko obravnava tudi več kot 30 % posnemovalk AIMK. Zaradi tega bi bilo treba uporabljati način za ločevanje in hitro odločitev glede obravnave možganskih kapi. Točkovanik posnemovalk AIMK v TeleKapi je lahko koristno orodje za hitro presejanje in oblikovanje odločitve za nadaljnje preiskave v sistemu TeleKap. Slikovne nevroradiološke metode in še posebej perfuzijsko slikanje lahko nudijo koristne informacije za ločevanje posnemovalk AIMK od pravih AIMK. Kljub temu dosedANJI podatki kažejo, da je tromboliza relativno varna pri posnemovalkah AIMK.

**Ključne besede:** ishemična možganska kap, posnemovalke akutne ishemične možganske kapi, TeleKap, točkovanik posnemovalk ishemične možganske kapi

### SUMMARY

The diagnostic management of acute ischaemic stroke (AIS) requires recognition of AIS mimics. The latter is very important in the Telestroke system, which is intended for urgent treatment of AIS using intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. The most common causes of nonvascular AIS mimics are epileptic seizures, migraine, somatoform disorders and toxic-metabolic causes. Analysis of the data for the Slovene Telestroke system suggests that more than 30% of AIS mimics can be considered. It would be necessary to use a way to separate and quickly decide on the management of possible AIS. The Telestroke mimic score can be a useful tool for rapid screening and decision making for further investigation in the Telestroke system. Neuroradiological imaging and, in particular, perfusion techniques, can provide useful information for separating AIS mimics from the true AIS. Nevertheless, the data so far show that thrombolysis is relatively safe in AIS mimics.

**Key words:** ischaemic stroke, mimics of acute ischaemic stroke, TeleKap, telestroke mimic score



## UVOD

Diagnoza akutne ishemične možganske kapi (AIMK) ni vedno preprosta. Poznamo številne bolezni z nenadno nastalimi nevrološkimi izpadi, ki posnemajo AIMK. Pri posnemovalkah AIMK gre za lažno pozitivne primere AIMK. Poleg tega se moramo zavedati, da številne druge žilne okvare, kot so možganska venska tromboza, posteriorni reverzibilni vazokonstriksijski sindrom in možganska krvavitev, posnemajo AIMK. AIMK se lahko kaže z atipično klinično sliko in posnema druge nevrološke motnje. Taka stanja imenujemo kameleonni možganske kapi. Začetna diagnostika naj bi omogočila identifikacijo AIMK, poleg tega bi morala izločiti posnemovalke AIMK.

TeleKap omogoča pregled bolnikov z AIMK na oddaljenem mestu na področju Slovenije, kjer ni nevrologov ali pa ti niso delujoči 24 ur na dan, s čimer omogoča optimalno zdravljenje AIMK. Analitični modeli v zvezi z odločitvijo so pokazali, da je telemedicina možganske kapi stroškovno učinkovita in upravičena tako z družbenega kot tudi bolnišničnega vidika (1). Ocenili so, da ima 5–30 % bolnikov s sumom na AIMK v urgentni ambulanti eno izmed posnemovalk AIMK. Najpogostejše nežilne posnemovalke AIMK so epileptični napadi, migrena, somatoformne motnje in toksično-metabolni vzroki.

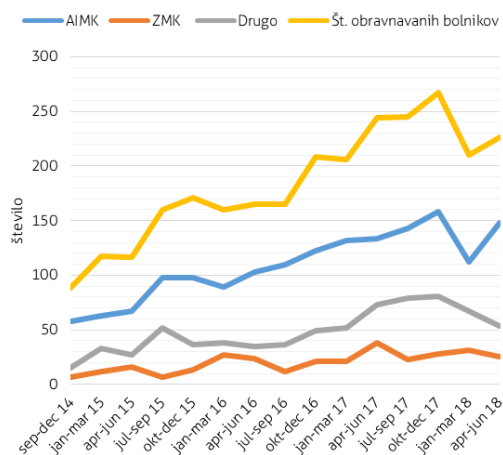
### Neželeni izidi pri posnemovalkah AIMK

Pogostnost posnemovalk AIMK v urgentni ambulanti zelo variira in po razpoložljivih podatkih predstavlja od 1 do 30 % vseh možganskih kapi v bolnišnicah z visokim izvedenskim znanjem iz vaskularne nevrologije (2). Za prepoznavo posnemovalk AIMK je nujna natančna klinična preiskava s čim bolj natančno anamnezo in nevrološkim pregledom. Poleg tega je pomembno povezati klinične podatke z laboratorijskimi. Na žalost prepogosto ne moremo pridobiti natančne anamneze, ker je preiskovanec ne zmore podati zaradi motenj govora ali spremenjenega kognitivnega stanja. Velikokrat se zgodi, da ni očitvidcev, ki bi podali heteroanamnezo. Pomemben klinični podatek je hitrost nastanka simptomov in znakov. Tipičen za nastanek AIMK je nenaden nastanek klinične slike, običajno v nekaj minutah. AIMK v vertebrobazilarnem povirju lahko imajo progresivni potek, ki traja nekaj ur. Posnemovalk AIMK ne moremo spoznati po specifičnih znakih in simptomih, ker jih ni. Motnja budnosti je z veliko verjetnostjo povezana s posnemovalko AIMK. Med taka stanja spadajo toksično-metabolne motnje, postiktalni in epileptični statusi ter infekcijska obolenja. Slikovni nevreradiološki prikaz je ključen za pravilno postavitev diagnoze AIMK in za izključitev posnemovalke AIMK. Zaradi sočasne uporabe kliničnih, laboratorijskih in nevreradioloških podatkov se je incidenca sprejemov zaradi posnemovalke AIMK zmanjšala na 4–6,5 % (3). Najpogostejše posnemovalke AIMK so funkcionalne nevrološke motnje, epileptični napadi s postiktalno parezo, toksične in metabolne motnje, infekcije ter migrena (4). Najpogosteje nas skrbi varnost pri dajanju intravenske trombolize pri bolnikih s posnemovalko AIMK, ki jo sicer opredelimo kot AIMK. Številne strokovne

analize so pokazale, da je delež znotrajlobanjskih in sistemskih krvavitev majhen ter da ni pomembne umrljivosti (5). Delež simptomatskih krvavitev pri posnemovalkah AIMK je 0–2 % in podoben kot pri intravenski trombolizi akutnega srčnega infarkta (6). V multicentrični analizi 5581 preiskovancev, ki so prejeli intravensko trombolizo, se je delež krvavitev v skupini posnemovalk AIMK gibal med 1 in 2 % ter je bil pomembno manjši kot v skupini AIMK brez smrtnih primerov (2). Zaradi natančnejšega in učinkovitejšega ločevanja med AIMK ter posnemovalkami AIMK so razvili točkovalnik za posnemovalke AIMK – točkovalnik posnemovalk AIMK v telekapi (TPT) (7).

## Posnemovalke AIMK v sistemu TeleKap v Sloveniji

V sistemu TeleKap smo analizirali število AIMK, znotrajmožganskih krvavitev in drugih kliničnih stanj, med katerimi so tudi posnemovalke AIMK. Obravnavali smo 2748 primerov, od tega 1634 AIMK (59 %), 305 znotrajmožganskih krvavitev (11 %) in 744 drugih stanj (27 %). Opravljenih tromboliz je bilo 641 (23 % od vseh obravnav in 39 % od vseh AIMK). Delež drugih kliničnih stanj glede na skupno število AIMK in znotrajmožganskih krvavitev je 38 %. Na sliki 1 je prikazan časovni potek AIMK, znotrajmožganskih krvavitev, tromboliz in drugih stanj za štirimesečna obdobja od leta 2014 do leta 2018. Ugotovili smo pozitiven trend rasti AIMK od leta 2014 do leta 2018 ( $\beta = 6,32$ ;  $p < 0,001$ ), prav tako za znotrajmožganske krvavitve ( $\beta = 1,51$ ;  $p = 0,01$ ) in druga stanja ( $\beta = 3,75$ ;  $p < 0,01$ ). Prav tako se je pomembno povečalo število tromboliz ( $\beta = 1,83$ ;  $p < 0,01$ ). Ugotovili smo pomembno pozitivno povezavo med AIMK in drugimi kliničnimi stanji ( $\beta = 0,53$ ;  $p < 0,01$ ). Delež drugih stanj glede na vsa klinična stanja se ni pomembno spreminjal ( $\beta = 0,48$ ;  $p = 0,10$ ).



Slika 1. Trendi akutne ishemične možganske kapi, znotrajmožganskih krvavitev, drugih kliničnih stanj in vseh obravnavanih bolnikov v štirimesečnih obdobjih od leta 2014 do leta 2018. AIMK = akutna možganska kap; Tromboliza = opravljena IV tromboliza; ZMK = znotrajmožganska krvavitev; Drugo = druge diagnoze razen AIMK in ZMK

Iz naših podatkov in analize je mogoče sklepati, da se je število posnemovalk AIMK v sistemu TeleKap povečalo sočasno z vsemi AIMK. Kljub temu se delež posnemovalk AIMK glede na vse obravnave ni pomembneje spreminjal. Iz tega lahko sklepamo, da je delež posnemovalk AIMK stalen in se ne spreminja. Delež posnemovalk AIMK lahko zajema več kot tretjino vseh možganskih kapi v sistemu TeleKap. Ta podatek kaže, da je treba pozornost nameniti tudi posnemovalkam AIMK v telemedicinski obravnavi možganske kapi in jih skušati čim bolj ločiti od pravih AIMK. Slednje je pomembno tudi za učinek trombolize in v izogib morebitnim stranskim učinkom trombolize, ki je v porastu.

## Točkovnik posnemovalk AIMK v TeleKapi

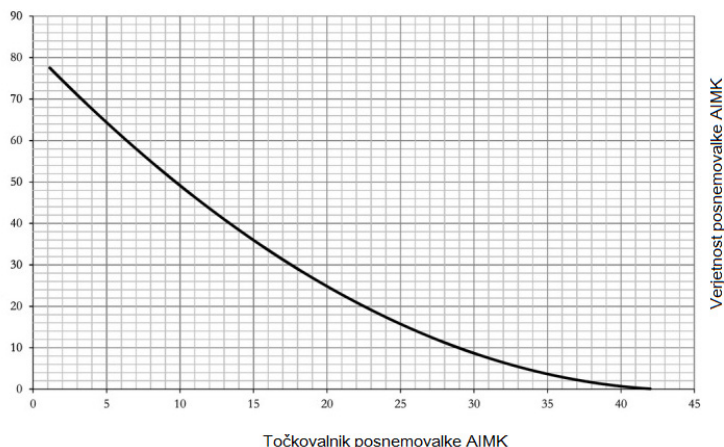
Omejili so šest spremenljivk, ki so se izkazale za pomembne v analizi logistične regresije, in sicer so bili to starost, atrijska fibrilacija, arterijska hipertenzija, epileptični napad, obrazna pareza in seštevek po NIHSS > 14 točk. Izračunali so utež vsake spremenljivke glede na vrednost beta kvocienta v logistični regresiji. Starost je bila kontinuirana spremenljivka, ostalih pet pa dihotomne. Za vsakega bolnika se spremenljivke seštejejo in dobimo totalni seštevek za TPT. S povečanjem seštevka TPT tako dobimo po stopnjah zmanjšano verjetnost za posnemovalko AIMK. TPT-seštevek se je izkazal za dobrega v statistični analizi (7). Opisani model predvidevanja predstavlja pomoč za klinično oblikovanje odločitve v realnem času glede na verjetnost posnemovalke AIMK in ni diagnostično orodje. V ta namen je potrebna posebna usposobljenost konzultantov v sistemu TeleKap.

TPT predvideva, da so bolniki s posnemovalkami AIMK mlajši in imajo manj dejavnikov tveganja za možgansko kap. Rezultati validacije so pokazali, da so bolniki s posnemovalko AIMK za 10 let mlajši s pomembno manj dejavniki tveganja za možganskožilne bolezni. Poleg tega imajo manj nevroloških znakov in nižjo mediano po lestvici NIHSS. Pomembno večji je delež epileptičnih napadov. Prepoznavna bolnikovih značilnosti je zelo uporabna, kadar želimo razlikovati AIMK od posnemovalke AIMK v času konzultacije v mreži TeleKap. Pomembna je tudi močna povezava med odsotnostjo obrazne pareze in posnemovalko AIMK. Seštevek več kot 20 močno podpira diagnozo AIMK (8).

*Tabela 1. Točkovnik posnemovalke AIMK (TPT) in način točkovanja (7)*

| Napovedovalci posnemovalke AIMK | Točke           |
|---------------------------------|-----------------|
| Starost (na leto)               | + 0,2 X starost |
| Atrijska fibrilacija            | + 6             |
| Arterijska hipertenzija         | + 3             |
| Epileptični napad               | - 6             |
| Obrazna pareza                  | + 9             |
| NIHSS > 14                      | + 5             |

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale



*Slika 2. Nomogram verjetnosti akutne ishemične možganske kapi (AIMK) glede na seštevek točkovačnika posnemovalke AIMK*

## Nežilne posnemovalke AIMK

Najpomembnejši diagnostični izziv predstavljajo poepileptično obdobje in epileptični statusi. Tako za nevrologe kot za nevroradiologe so poseben izziv nekonvulzivni epileptični statusi. Težava v diagnostičnem postopku je tudi pri prvem epileptičnem napadu, kjer ni očitvidcev. Napad se lahko pojavi v prvi uri po AIMK, lahko gre za epilepsijo po možganski kapi ali za redke inhibitorne epileptične napade. Nevrološki izpad v postiktalnem obdobje je tipično kratko trajajoč. V nekaterih primerih lahko vztraja do 48 ur po konvulzivnem epileptičnem napadu. V tem primeru je slikovna metoda ključna za postavitev pravilne diagnoze. Uporaba perfuzijskih metod lahko loči med AIMK in epileptično motnjo. Pri AIMK sta namreč tipično zmanjšana tako možganski krvni pretok kot tudi volumen.

Prehodne periiktalne nenormalnosti na magnetni resonanci (MR) glave (PPMN) so značilnosti, ki jih ugotovimo v akutnem obdobju na MR-prikazih. Gre za reverzibilne možganske okvare, ki se pojavijo med akutnim ali periiktalnim obdobjem epileptičnega napada. Pogosteje jih ugotovimo v povezavi z epileptičnim statusom. Značilno je, da take okvare niso lokalizirane v žilnih povirjih. Topografsko jih najdemo v epileptičnem žarišču in okolnem tkivu. Običajno je zajet tudi ipsilateralni talamus. PPMN-lezije so hiperintenzivne na T2-sekvenci in kažejo na citotoksični edem na sekvencah DWI-ADC. Zajemajo možgansko skorjo z istostranskim talamusom (9). Prav tako se lahko pokaže citotoksični edem subkortikalne bele substance. Perfuzijske metode kažejo tudi tipično povečanje možganskega krvnega volumna (CVB), hiperperfuzijo v epileptogenem področju med obdobjem iktusa. V posiktalnem obdobju dobimo vzorec hipoperfuzije. Pomembno je, da po normalizaciji izločimo patologijo, ki je povzročila epileptični napad.

Do 10 % posnemovalk možganske kapi predstavlja migrena. Pomembna je pri mladih bolnikih z AIMK. Pri do 25 % bolnikov z migreno, ki imajo migreno z avro in hemiplegično migreno, se lahko izrazi kot žariščni nevrološki izpad. Slednji je običajno reverzibilen (10). Patofiziologija migrene ni pojasnjena, verjetno so pomembni tako žilni kot tudi živčni dejavniki. Razširjajoča se depresija možganske skorje naj bi povzročila nevrološki izpad. Familiarna hemiplegična migrena (FHM) je redka različica migrene, ki jo izjemno težko diagnosticiramo po prvem migrenskem napadu. Značilna za FHM je hemipareza, ki je povezana z drugimi nevrološkimi simptomi, kot so motnje v vidnem polju in disfazija. Klinični sum na migreno vzbuja družinska anamneza, glavobol in starost bolnika. Na slikovnih metodah se migrena lahko kaže s področji reverzibilnega citotoksičnega edema in povečanimi vrednostmi možganskega krvnega volumna (CBV) (11). Redko bolniki z migreno utrpijo migrenski infarkt z ireverzibilnim nevrološkim izpadom. Ta predstavlja 0,5–1,5 % vseh možganskih kapi in zajema 10–14 % mladih z možgansko kapjo. Možganski infarkt je pogostejši pri bolnikih z avro in dolgotrajno migreno. Klinično se pokaže kot nereverzibilna avra, po navadi v obliki homonimne hemianopsije. Predilekcijsko mesto je zadnji možganski krvni obtok. Izhod je običajno dober in se ne ponovi (11).

Med metabolnimi motnjami, ki posnemajo AIMK, so najpogostejša nihanja v nivoju krvne glukoze. Povezana so tako s hipo- kot hiperglikemijo. Hipoglikemija je pri odrasli populaciji najpogostejša pri alkoholikih in bolnikih s sladkorno boleznijo. Simptomi se pojavijo ob padcu krvne glukoze pod 2,5 mmol/l in izzvenijo po korekciji krvne glukoze. Najpogostejše klinične manifestacije hipoglikemije so epileptični napadi, avtonomni znaki in zmanjšana budnost oziroma zavedanje. Pri manj kot 5 % primerov se kaže kot nenadno nastal žariščni nevrološki izpad, ki je posledica možganske okvare, kot so motnje vidnega polja in hemipareza z afazijo. Motnja se na slikovnih metodah lahko pokaže kot citotoksični edem, ki posnema AIMK. Med akutno fazo lahko ugotovimo kortikalno nekrozo z nabrekanjem girusov in iztisnjenimi sulkusi. Na T2-sekvenci ugotovimo ojačan T2-signal in omejeno difuzijo na sekvencah DWI-ADC. Najpogosteje se javlja v parieto-okcipitalni skorji (12). Sum na metabolno motnjo lahko postavimo, ker lezija ni v žilnem povirju in je obojestranska. Akutna hiperglikemija je povezana s hiperglikemično hiperosmolarnim sindromom in diabetično ketoacidozo. Bolniki so po navadi zmedeni z zmanjšano budnostjo in majo motnje gibanja v obliki hemihoree ter hemibalizma. Lahko se pojavijo epileptični napadi. Na slikovnem prikazu ugotovimo enostransko ali obojestransko okvaro v bazalnih ganglijih, najpogosteje v putamnu ter kavdatusu. Na CT glave so okvare blago, spontano hiperdenzne, na MR glave so okvare hiperintenzivne na T1-sekvenci in hipointenzivne na T2-sekvenci. Na DWI-ADC se pojavi restrikcija. Pri hitri korekciji hiperosmolarnega stanja se lahko pojavi osmotska demielinizacija (13).

Ostala metabolna stanja, ki lahko posnemajo AIMK, so hipo- in hipernatremija ter akutna jetrna encefalopatija. Pri bolnikih z akutno jetrno encefalopatijo se lahko pojavi akutni nevrološki izpad. Vzrok je akutna hiperamonemija, bolniki so

običajno encefalopatični. Druge klinične manifestacije so zmanjšanje budnosti, ki se stopnjuje do kome, in epileptični napadi. Na slikovnih metodah lahko ugotovimo obojestranski kortikalni edem z nabrekli mi girusi in citotoksičnim edemom. MR glave pokaže simetričen obojestranski hiperintenziven signal na sekvenci T2/FLAIR v predelu insule, girusa cinguli in bazalnih ganglijev. Okcipitalni predeli, perirroladično področje in subkortikalna bela substanca so tipično ohranjeni (14).

Mitohondrijska encefalopatija z laktacidozo je pomembna posnemovalka možganske kapi pri mladih odraslih in otrocih. Značilno za te bolnike je, da imajo številne lezije, ki so v predelu bazalnih ganglijev in v možganski skorji. Prizadeti so predvsem temenski in zatilni predeli. Lezije se širijo v spodaj ležečo belo možganovino. Pojavita se edem in nabrekanje s povečanim signalom na T2- ter FLAIR-sekvenci. Na DWI je prikaz različen. Pojavijo se lahko ojačane strukture s kontrastom v predelu možganske skorje in mehke možganske ovojnice. Običajno ni krvavitev (15). Spremembe na DWI in perfuziji se spreminjajo glede na časovni profil obolenja. V predkliničnem obdobju se možganski krvni pretok (MKP) poveča, v subakutnem obdobju se postopoma zmanjšuje, v kroničnem obdobju se pojavita možganska atrofija in zmanjšan MKP.

Funkcionalne nevrološke motnje so pogoste posnemovalke možganske kapi. Natančen nevrološki pregled pokaže neskladnosti, na slikovnih metodah ni nenormalnosti, še posebej na CT glave in CT-perfuziji ali na MR glave in DWI ter angiografskih preiskavah, kar da dovolj informacij za postavitev diagnoze.

Za prehodno globalno amnezijo je značilen nenaden začetek z antegradno in retrogradno amnezijo, ki je reverzibilna v manj kot 24 urah. Patofiziologija ni jasna. Lahko je posledica okvare hipokampusa in parahipokampalnih struktur. Etiološko je lahko posledica prehodne ishemične motnje zaradi zmanjšane MKP, venskega zastoja, epileptičnega napada ali razširjajoče se depresije možganske skorje v okviru migrene. CT glave je vedno normalna. Opisali so štiri vzorce na MR glave, in sicer brez sprememb na T2, FLAIR in DWI, prehodne nenormalnosti na omenjenih sekvencah med spremljanjem, difuzijski pozitivni vzorec s patološko spremenjenim signalom na DWI in brez sprememb na T2-, FLAIR-sekvencah in T2, ter FLAIR in difuzijski pozitiven vzorec s stalno spremembo signala na T2 in DWI (16).

Ostali nežilni posnemovalci možganske kapi so možganski tumorji, demielinizacijske okvare in infekcije, ki se kažejo tipično tako klinično kot z nevroslikovnimi metodami.

## **Žilne posnemovalke možganske kapi**

Številne bolezni možganskega žilja, kot so znotrajmožganska krvavitev, možganska venska tromboza, arteriovenska malformacija, anevrizma, posnemajo AIMK. To ne predstavlja pomembnega diagnostičnega izziva.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (sindrom PRES) in reverzibilni možganski vazokonstriksijski sindrom (RMVS) sta v diagnostičnem pomenu pomembni posnemovalki AIMK.

Sindrom PRES je akutni nevrotoksični sindrom, ki je opredeljen s kliničnoradiološkimi značilnostmi. Te so posledica motnega uravnavanja možganske cirkulacije. Značilen je reverzibilen vazogeni možganski edem subkortikalno pri bolnikih z glavobolom, epileptičnimi napadi, encefalopatijo, motnjami vida in drugimi nevrološkimi izpadi. Stanje je potencialno reverzibilno in ima dobro prognozo. Povezovali so ga z akutno arterijsko hipertenzijo. Lahko je povezan s kliničnimi stanji, kot so eklampsija, sepsa, zdravljenje z imunosupresivi in kemoterapijo, infekcijami, avtoimunimi boleznimi ter ledvično odpovedjo (17). Na nevroslikovnem prikazu je tipično bilateralna simetrična porazdelitev z vazogenim edemom v področju možganskega parenhima v zadnjem delu lobanje, ki zajame predvsem subkortikalno belo možganovino. Predstavlja se s tremi najpogostejšimi vzorci, in sicer parieto-okcipitalnim, superiorno frontalnim in holohemisferičnim. Lahko so zajeti tudi mali možgani, možgansko deblo in hrbtnjača (18). Pri skoraj polovici kliničnih primerov ugotovimo ojačenje s kontrastom. Na angiografskih prikazih lahko pri tretjini primerov ugotovimo nenormalnosti na žilah z distalnimi področji vazokonstrikcije in vazodilatacije. Perfuzijske metode pokažejo hipoperfuzijo in možganske okvare z zmanjšanim možganskim krvnim volumnom ter MKP. Znotrajmožgansko krvavitev ugotovimo pri 10 % bolnikov. Citotoksični edem, krvavitev in velik vazogeni edem so napovedniki slabe prognoze (19).

Značilna za sindrom RMVS je reverzibilna segmentalna in multifokalna vazokonstrikcija možganskih arterij. V klinični sliki so poudarjeni močan glavobol, ki je lahko nevihten, ponavljajoči se glavoboli, ki jim je pridružen žariščni nevrološki izpad, stalen ali prehodni, in epileptični napadi. Nevrološki izpadi se običajno popravijo v 1–3 mesecih. Izhod je v večini primerov ugoden. Ponovitev je redka. Med bolniki prevladujejo ženske. V približno 60 % primerov lahko izluščimo dejavnike s povečano nagnjenostjo, kot so poškodba, arterijska hipertenzija, možganski tumorji, neanevrizmatska subarahnoidna krvavitev, nosečnost, poporodno stanje, vazokonstriksijski simpatikomimetiki, serotoninška zdravila in droge, kot so kanabis, kokain in ekstazi. Za RMVS je značilen prehodni arterijski vazospazem, ki traja do nekaj tednov in se odziva na vazodilatatorje, kot je nimodipin. Do 25 % bolnikov z RMVS ima migreno (20). Diagnozo postavimo z izključevanjem ostalih vzrokov AIMK in z ugotovitvijo reverzibilnega vazospazma. Vazospazem zajame predvsem velike in srednje arterije v različnih povirjih. Le pri majhni skupini bolnikov (1,5–2,4 %) ni reverzibilnosti. Pri večini bolnikov sta CT glave in MR glave normalna. Opisali so že reverzibilni edem (PRES-u podoben), kortikalno subarahnoidno krvavitev, infarkte (pogosteje v mejnih področjih) in znotrajmožganske krvavitve (21). Perfuzijske metode pokažejo večžariščna področja hipoperfuzije v mejnih področjih.



## **Preiskave**

Diferencialna diagnoza med AIMK, PPMN, PRES, RMVS in migreno predstavlja diagnostični izziv. Pri omenjenih stanjih lahko ugotovimo citotoksični edem. PPMN in migrena sta povezani s hiperperfuzijo, in sicer povečanim MKP in MKV, ter z vazodilatacijo, AIMK in RMVS sta povezani s hipoperfuzijo ter zmanjšanim MKP in MKV ter vazokonstrikcijo ali zaporo arterij, PRES je povezan z vazogenim edemom, ki je pretežno subkortikalen, in redko s citotoksičnim edemom, porazdeljenim v mejnih možganskih žilnih področjih. V mejnih možganskih žilnih področjih lahko ugotovimo hipoperfuzijo.

## **Kameleoni možganske kapi**

Kameleoni možganske kapi predstavljajo klinični in slikovni izziv v diagnostiki AIMK. Atipični primeri AIMK obsegajo vertigo, epileptične napade, nihanje mentalnega stanja, delirij, motnje gibanja, ki so tipično enostranski in prehodni (akutni hemibalizem), enostranske diskinezije in več tipov ter lokalizacij bolečine. Izolirani vertigo je redkejši primer AIMK. Povezava s kliničnimi simptomi, kot so izguba sluha, glavobol ali simptomi možganskega debla, podajajo sum na AIMK. Lezije limbične možganske skorje in orbitofrontalnih področij so lahko povezane s spremembami mentalnega stanja. Lezije subtalamičnega jedra so lahko povezane z nenormalnimi gibi, kot je hemibalizem. Lezije v talamusu in temenskem režnju so povezane z bolečino kot kliničnim korelatom.

## **Varnost trombolize pri posnemovalkah AIMK**

Intravenska tromboliza (IT) je povezana s tveganjem za simptomatsko ZMK, ki se pojavlja v 2–9 % (22). V metaanalizi devetih prospektivnih raziskav so ugotovili, da imajo posnemovalke AIMK manjše tveganje za ZMK kot sama AIMK (OR 0,33). Kohortna raziskava je pokazala, da je zdravljenje posnemovalke AIMK z IT varno. Multicentrična kohortna raziskava je pokazala le 1-% ZMK pri posnemovalkah AIMK in 7,9-% pri AIMK (23). Zanimivo je, da je četrtnina posnemovalk AIMK opredeljenih kot funkcionalne nevrološke motnje. Kazalniki posnemovalk so starost pod 40 let, nivo kreatinina in arterijska hipertenzija. Raziskave so ugotovljale tudi povezavo med zmanjševanjem časa '*door to needle*' in večjim deležem posnemovalk AIMK. Slednje lahko pomeni slabšo obravnavo AIMK (24).

## **ZAKLJUČEK**

Posnemovalke AIMK predstavljajo pomemben delež vseh možganskih kapi. V sistemu TeleKap je nujna hitra odločitev glede nadaljnjih preiskav in zdravljenja z intravensko trombolizo. Za oblikovanje odločitve je koristna uporaba točkvalnika posnemovalk AIMK. Za nadaljnjo obravnavo pri sumu

na posnemovalko AIMK je koristna uporaba nevroradioloških slikovnih metod. Kljub možnim napakam v diagnostičnem postopku je intravenska tromboliza posnemovalk AIMK relativno varna oblika zdravljenja AIMK.

## LITERATURA

1. Switzer JA, Demaerschalk BM, Xie J, et al. Cost-effectiveness of hub-and-spoke telestroke networks for the management of acute ischemic stroke from the hospitals' perspectives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 18–26.
2. Zinkstok SM, Engelster ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke*. 2013; 44 (4): 1080–4.
3. Förster A, Griebel M, Wolf ME, et al. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? *J Neurol* 2012; 259 (7): 1347–53.
4. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol*. 2017; 96: 133–44.
5. Saver JL, Barsan WG. Swift or sure?: The acceptable rate of neurovascular mimics among IV tPA-treated patients. *Neurology*. 2010; 74 (17): 1336–7.
6. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329 (10): 673–82.
7. Ali SF, Hubert GJ, Switzer JA, et al. Validating the TeleStroke Mimic Score: A Prediction Rule for Identifying Stroke Mimics Evaluated Over Telestroke Networks. *Stroke*. 2018; 49 (3): 688–92.
8. Ali SF, Viswanathan A, Singhal AB, et al. Partners Telestroke Network. The TeleStroke mimic (TM)-score: a prediction rule for identifying stroke mimics evaluated in a Telestroke Network. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (3): e000838.
9. Leonhardt G, de Greiff A, Weber J, et al. Brain perfusion following single seizures. *Epilepsia*. 2005; 46 (12): 1943–9.
10. Bousser MG (1), Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005; 4 (9): 533–42.
11. Bosemani T(1), Burton VJ, Felling RJ, et al. Pediatric hemiplegic migraine: role of multiple MRI techniques in evaluation of reversible hypoperfusion. *Cephalalgia*. 2014; 34 (4): 311–5.
12. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (3): 709–28.
13. Zaitout Z. CT and MRI findings in the basal ganglia in non-ketotic hyperglycaemia associated hemichorea and hemi-ballismus (HC–HB). *Neuroradiology*. 2012; 54 (10): 1119–20.
14. Rosario M, McMahon K, Finelli PF. Diffusion-Weighted imaging in acute hyperammonemic encephalopathy. *Neurohospitalist*. 2013; 3 (3): 125–30.
15. Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev*. 2011; 33 (4): 283–8.
16. Enzinger C(1), Thimary F, Kapeller P, et al. Transient global amnesia: diffusion-weighted imaging lesions and cerebrovascular disease. *Stroke*. 2008; 39 (8): 2219–25.
17. Cuvinciuc V(1), Viguier A, Calviere L, et al. Isolated acute nontraumatic cortical subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31 (8): 1355–62.
18. Stevens CJ, Heran MK. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol*. 2012; 85 (1020): 1566–75.

19. Schweitzer AD, Parikh NS, Askin G, et al. Imaging characteristics associated with clinical outcomes in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology*. 2017; 59 (4): 379–86.
20. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol*. 2011; 68 (8): 1005–12.
21. A Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome, *Expert Rev. Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8 (10): 1417–21.
22. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379 (9834): 2352–63.
23. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke*. 2013; 44 (4): 1080–4.
24. Asaithambi G, Castle AL, Sperl MA, et al. Thrombolytic treatment to stroke mimic patients via telestroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 153: 5–7.



# ISCHEMIC STROKE OF UNKNOWN ORIGIN

## ISHEMIČNA MOŽGANSKA KAP NEZNANEGA IZVORA

Anita Arsovska

### SUMMARY

Ischemic stroke of unknown origin, or embolic stroke of undetermined source (ESUS) is a non-lacunar brain infarct that fulfils the following criteria: stroke detected by CT or MRI that is not lacunar, no major-risk cardioembolic source of embolism, absence of extracranial or intracranial atherosclerosis causing > 50% luminal stenosis in arteries supplying the area of ischaemia, and no other identified specific causes of stroke. Several risk factors may be involved in the ESUS pathogenesis: subclinical atrial fibrillation, supraventricular tachycardias, patent foramen ovale, non-stenotic carotid artery plaques, atherosclerosis in the aortic arch, thrombophilia, arterial dissections, vasculopathies related to infectious and malignant diseases, migraine, Fabry disease etc. Several studies have investigated the role of anticoagulant therapy in ESUS patients. NAVIGATE ESUS compared reduced-dose rivaroxaban with ASA to prevent recurrent strokes and systemic embolism. The study was prematurely terminated due to lack of efficacy of rivaroxaban over aspirin. Also, rivaroxaban was associated with an increased risk of bleeding. RE-SPECT ESUS and ATTICUS are multicentre trials that will compare the efficacy and safety of dabigatran and apixaban, respectively, to aspirin in patients with ESUS. Currently, one cannot recommend anticoagulation therapy treatment after ESUS. Some authors might consider anticoagulation therapy in high-risk patients that is in cases of recurrent ESUS.

**Key words:** antiplatelet therapy, embolic stroke of undetermined source (ESUS), non-vitamin K oral anticoagulants, secondary stroke prevention

### POVZETEK

Ishemična možganska kap neznanega izvora ali embolična možganska kap nedoločene izvora (ESUS) je nelakunarni možganski infarkt, ki izpolnjuje naslednje kriterije: možganska kap, ki jo zazna CT ali MRI in ni lakunarna, brez kardioemboličnega vira embolije s pomembnim tveganjem, odsotnost znotraj- ali zunajmožganske ateroskleroze, ki povzroči > 50 % stenoza lumna arterij, ki so oskrbovale območje ishemije in nobenih drugih opredeljenih specifičnih vzrokov možganske kapi. Patogeneza ESUS lahko vključuje številne dejavnike tveganja: subklinična atrijska fibrilacija, supraventrikularne tahikardije, odprto ovalno okno, nestenotične karotidne lehe, ateroskleroza aortnega loka, trombofilija, arterijske disekcije, vaskolupatije, povezane z nalezljivimi in malignimi boleznimi, migrena, Fabryjeva bolezen itd. Številne študije so raziskale vlogo katerekoli antikoagulantne terapije pri bolnikih z ESUS. NAVIGATE ESUS je primerjal zmanjšan odmerek rivaroksabana z majhnim odmerkom Aspirina za preprečevanje ponavljajočih se možganskih kapi in

sistemske embolije. Študija je bila predčasno prekinjena zaradi pomanjkanja učinkovitosti rivaroksabana v primerjavi z aspirinom. Poleg tega je bil rivaroksaban povezan s povečanim tveganjem za krvavitve. RE-SPECT ESUS in ATTICUS sta multicentrični študiji, ki sta primerjali učinkovitost ter varnost dabigatrana in apiksabana glede na aspirin pri bolnikih z ESUS. Trenutno ni mogoče priporočiti antikoagulacijske terapije pri bolnikih s kriteriji ESUS. Nekateri avtorji priporočajo antikoagulacijsko terapijo pri bolnikih z visokim tveganjem, to je v primeru ponavljajočih se ESUS.

**Ključne besede:** antikoagulacijska terapija, embolična možganska kap nedoločenega izvora (ESUS), peroralni antikoagulanti brez vitamina K, preprečevanje sekundarne možganske kapi

## INTRODUCTION

The TOAST (trial of ORG 10172 in acute stroke treatment) classification denotes five subtypes of ischaemic stroke:

- Large-artery atherosclerosis (embolus / thrombosis),
- Cardioembolism (high-risk / medium-risk),
- Small-vessel occlusion (lacune),
- Stroke of other determined aetiology,
- Stroke of undetermined aetiology.

In 2014, a new clinical entity termed "Embolic Stroke of Undetermined Source" (ESUS) was introduced by the Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group to identify patients with non-lacunar cryptogenic ischemic strokes in whom embolism was the likely stroke mechanism, but its source remains undetected despite thorough investigation.

ESUS patients should fulfil the following criteria:

- Stroke detected by CT or MRI that is not lacunar;
- No major-risk cardioembolic source of embolism (permanent or paroxysmal AF, sustained atrial flutter, intra-cardiac thrombus, prosthetic cardiac valve, atrial myxoma or other cardiac tumours, mitral stenosis, recent (< 4 weeks) MI, left ventricular ejection fraction (LVEF) < 30%, valvular vegetations or infective endocarditis);
- Absence of extracranial or intracranial atherosclerosis causing > 50% luminal stenosis in arteries supplying the area of ischaemia;
- No other identified specific causes of stroke (arteritis, dissection, migraine/vasospasm, drug abuse).

## EPIDEMIOLOGY OF ESUS

According to literature data, ESUS accounts for about 1 in 6 ischemic strokes (7–42%). Patients with ESUS are younger (mean age < 65 years of age), have

milder strokes and lower mortality rates. However, ESUS is associated with high recurrence rates. Data from the studies have shown a stroke recurrence rate of 29.0% over 5 years in patients with ESUS, which was similar to patients with cardioembolic stroke (26.8%), but was significantly higher compared to all types of non-cardioembolic stroke. Limited data reveals an annualized recurrence rate of roughly 4.5%. Age, diabetes, non-traditional lipid ratios, CAM (calcification in the aortic arch, age, and multiple infarction) score, and higher CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores were risk factors for recurrence in singular populations.

## **RISK FACTORS AND POTENTIAL CAUSES OF ESUS**

Risk factors and potential embolic sources significantly differ between younger and older ESUS patients. Although the definition of ESUS clearly states that the origin of embolism is unknown, there are several risk factors that may be involved in the ESUS pathogenesis:

- **Cardiopathies:** Subclinical atrial fibrillation is detectable in 2.7–30% of ESUS patients, which depends on the duration and modality of ECG monitoring. Supraventricular tachycardias also increase the risk for ischaemic stroke.
- **Paradoxical embolism (atrial septal defect; pulmonary arteriovenous fistula; patent foramen ovale (PFO):** About 40% of patients with cryptogenic stroke have PFO compared with 25% of the general population).
- **Arteriogenic emboli (non-stenotic arterial plaques located in the ipsilateral carotid artery, especially complicated plaques with intra-plaque haemorrhage are detected in 1 in 4 of patients with cryptogenic stroke; atherosclerosis in the aortic arch is also related to ESUS, especially plaques > 4 mm diameter).**
- **Other causes include thrombophilia, arterial dissections, vasculopathies related to infectious diseases, migraine, Fabry disease; cancer-associated covert non-bacterial thrombotic endocarditis and tumour emboli from occult cancer.**
- **Minor-risk potential cardioembolic sources include the following:**
  - Mitral valve (myxomatous valvulopathy with prolapse, mitral annular calcification);
  - Aortic valve (aortic valve stenosis, calcific aortic valve);
  - Non-AF atrial dysrhythmias and stasis (atrial asystole and sick-sinus syndrome, atrial high-rate episodes, atrial appendage stasis with reduced flow velocities, or spontaneous echodensities);
  - Atrial structural abnormalities (atrial septal aneurysm, Chiari network);
  - Left ventricle (moderate systolic or diastolic dysfunction (global or regional), ventricular non-compaction, endomyocardial fibrosis).

The burden of covert atrial fibrillation in ESUS patients is being investigated by the following trials:

**AF-ESUS** (Prediction of AF in ESUS) aims to identify predictors of covert AF in ESUS patients and develop a prognostic score for the identification of covert AF in this population. The investigators state that it would be clinically useful to identify the predictors of covert AF in the ESUS population as this could possibly influence the choice of antithrombotic treatment, e.g. anticoagulants in ESUS patients at high risk of covert AF, and antiplatelets for ESUS patients with low risk of covert AF.

**EDUCATE-ESUS** (Enhanced Detection of Underlying, Covert Atrial Fibrillation Using 7-day Holter Electrocardiogram in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source) aims to determine the diagnostic yield of continuous 7-day Holter ECG for detecting covert paroxysmal atrial fibrillation in patients with recent embolic stroke or transient ischaemic attack (TIA) of undetermined cause after completion of a standard clinical workup including an initial 24-hour Holter monitoring. Primary Outcome Measure is a detection of any atrial fibrillation [Time Frame: After examination of 7-day Holter monitoring (within 90 days of stroke onset)]. Secondary Outcome Measures are the following: change of antithrombotic drugs; any ischaemic or haemorrhagic event, any adverse event related to 7-day Holter monitoring; time to detection of atrial fibrillation on 7-day Holter monitoring and atrial fibrillation burden defined as the total time in atrial fibrillation divided by the total monitored time.

## **DIAGNOSIS OF ESUS**

Usual diagnostic procedures in ESUS patients involve CT/MRI imaging for visualisation of brain lesions; colour duplex sonography of extracranial and intracranial blood vessels as well as catheter, MR/CT angiography for exclusion of large vessel stenosis ( $\geq 50\%$ ); 12-lead ECG and long term cardiac monitoring (at least 24 h) with automated rhythm detection to exclude atrial fibrillation; echocardiography (TTE and/or TEE) to detect other major-risk cardioembolic sources (intracardiac thrombi, ejection fraction  $< 30\%$ ).

## **MANAGEMENT OF ESUS**

Currently, there are no specific treatment guidelines for ESUS patients due to insufficient data. Contemporary guidelines recommend antiplatelet therapy for patients with non-cardioembolic ischemic stroke. However, since there could be an overlap between ESUS and cardioembolic stroke, some researches have been testing the possibility of anticoagulation in ESUS patients.



## CLINICAL TRIALS OF SECONDARY STROKE PREVENTION IN ESUS PATIENTS

These trials have been evaluating the use of novel oral anticoagulants in the prevention of recurrent ESUS.

**NAVIGATE ESUS** (Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)) is a multicentre, double-blind, randomized trial that included patients with recent ESUS (and mRS < 4), comparing reduced-dose of rivaroxaban (15 mg once a day) with ASA (100 mg once a day) to prevent recurrent strokes and systemic embolism. 3604 patients received aspirin and 3609 received rivaroxaban, median follow-up was 11 months. The study was prematurely terminated in October 2017 due to lack of efficacy of rivaroxaban over aspirin. Also, rivaroxaban was associated with an increased risk of bleeding. Further analysis of the trial's data reported that the higher risk of bleeding with rivaroxaban was not surprising because this finding was usual in trials in which oral anticoagulants were compared with aspirin. There were also several explanations for the lack of efficacy in prevention of recurrent stroke or systemic emboli, such as the delay in administration, reduced dose of rivaroxaban, and the concept of ESUS itself, because the diagnostic work-up in this trial was not optimal, i.e. neither imaging of the intracranial vessels nor transoesophageal echocardiography were mandatory.

**RE-SPECT ESUS** (The Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. Acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source) is a multicentre, double blind, randomized trial, designed to determine whether the oral thrombin inhibitor dabigatran, taken within three-months after embolic stroke of undetermined source, is superior to acetylsalicylic acid for prevention of recurrent stroke, and to characterize the safety of dabigatran in this setting. 5390 adult patients with recent mild to moderate ESUS (defined as a score of a three or less on the modified Rankin Scale-mRS)) have been enrolled. Dabigatran (150 mg or 110 mg twice a day) is being compared with ASA (100 mg once a day). Subjects are randomized to dabigatran or acetylsalicylic acid and treated for an expected minimum of six-months and up to approximately three-years. The primary efficacy outcome is time to first recurrent stroke (ischaemic, haemorrhagic, or unspecified). The key secondary outcomes are time to the first ischaemic stroke and time to the first occurrence in the composite outcome of nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, and cardiovascular death. The primary safety outcome is major haemorrhage, including symptomatic intracranial haemorrhage.

**ATTICUS** (Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source) is a multicentre, blinded, open-label, randomized trial of patients with recent ESUS, comparing apixaban (5 or 2.5 mg twice a day) with ASA (100 mg once a day) to prevent new ischaemic lesions in adults. The study is aiming to include 500 patients who suffered from ESUS within the past 7 days. The primary

outcome is the prevalence of at least one new ischemic lesion detected by MRI imaging.

## CONCLUSIONS

There is still lack of data regarding the optimal antithrombotic therapy for preventing ESUS recurrence, as well as the timing and duration of antithrombotic therapy after ESUS. Currently, one cannot recommend anticoagulation therapy treatment after ESUS. Some authors might consider anticoagulation therapy in high-risk patients; that is in cases of recurrent ESUS. They also recommend intensified screening for atrial fibrillation in order to confirm the indication for anticoagulation. Other authors recommend revision of the definition of ESUS and update of the criteria, that should require evidence of large vessel occlusion of embolic origin, absence of atheroma in cervical and intracranial arteries, even when stenosis is < 50%, and an extensive diagnostic work-up that includes imaging of intracranial vessels and transoesophageal echocardiography. Some think that it may be reasonable to examine whether dual antiplatelet therapy, dual LDL cholesterol lowering drugs, emerging PCSK9 inhibitors, or carotid endarterectomy are warranted in patients with ESUS with imaging evidence of high-risk non-stenotic carotid plaques.

For the moment, ESUS represents a challenging dilemma for the treating physician.

## LITERATURE

1. *AF-ESUS: Prediction of AF in ESUS patients [cited 2018 Sept 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02766205>.*
2. *Bulwa Z, Gupta A. Embolic stroke of undetermined source: The role of the non-stenotic carotid plaque. Journal of Neurol Sci. 2017; 382: 49–52.*
3. *Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, RE-SPECT ESUS Investigators, et al. Design of randomized, double-blind, evaluation in secondary stroke prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). Int J Stroke. 2015; 10(8): 1309–12.*
4. *EDUCATE-ESUS: Enhanced detection of Underlying, Covert Atrial Fibrillation Using 7-day Holter Electrocardiogram in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source [cited 2018 Sept 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02801708>.*
5. *Geisler T, Poli S, Meisner C, Schrieck J, Zuern CS, Naegle T, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. Int J Stroke. 2017; 12(9): 985–90.*
6. *Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014; 13: 429–38.*

7. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Shoamanesh A, Kasner SE, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J*. 2016; 1(3): 146–54.
8. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017; 48(4): 867–72.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 2160–236.
10. Leys D, Moulin S. What now for embolic stroke of undetermined source? *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(9): 512–3.
11. Martinez-Majander N, Aarnio K, Pirinen J, Lumikari T, Nieminen T, Lehto M, et al. Embolic strokes of undetermined source in young adults: baseline characteristics and long-term outcome. *Eur J Neurol*. 2018; 25(3): 535–41.
12. Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, Koroboki E, Manios E, Vemmou A, et al. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2016; 47(9): 2278–85.
13. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR, ESUS Global Registry Investigators, et al. Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016; 11(5): 526–33.
14. Perera KS, Swaminathan B, Veltkamp R, Arauz A, Ameriso S, Marti-Fabregas J, et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults. *Eur Stroke J*. 2018; 3(2): 110–6.





## KAKO IZBRATI ORALNO ANTIKOAGULANTNO ZDRAVILO V SEKUNDARNI PREVENTIVI MOŽGANSKE KAPI – NOVOSTI

### HOW TO CHOOSE AN ORAL ANTICOAGULANT IN THE SECONDARY STROKE PREVENTION – AN UPDATE

*Hrvoje Budinčević*

#### POVZETEK

Možganska kap je vodilni vzrok invalidnosti in med vodilnimi vzroki smrtnosti v svetu. Atrijska fibrilacija je najpogostejša srčna aritmija in neodvisni dejavnik tveganja za možgansko kap. Cilji zdravljenja atrijske fibrilacije vključujejo preventivo trombemboličnih dogodkov in nadzor srčne frekvence ter utripa. V preventivi trombemboličnih dogodkov in s tem tudi možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo zavzema vodilno mesto oralna antikoagulantna terapija. Antagonisti vitamina K so bili leta zdravilo izbire v sekundarni preventivi možganske kapi, vendar njihova uporaba ni bila adekvatna zaradi številnih omejitev v smislu interakcije z zdravili ter ozkega terapevtskega okna. Novejše raziskave na neposrednih oralnih antikoagulantih – neposredni inhibitor trombina (dabigatran) in direktnih neposrednih inhibitorjih faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban in edoksaban) – so pokazale splošno neinferiornost v primerjavi z varfarinom, vendar boljši varnostni profil zdravila, zaradi česar so ta zdravila uvrščena v mednarodne smernice za preventivo možganske kapi. V tem pregledu so prikazane osnove za uporabo in izbiro oralne antikoagulantne terapije v sekundarni preventivi možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo.

**Ključne besede:** antikoagulantna terapija, atrijska fibrilacija, možganska kap

#### SUMMARY

Stroke is one of the world's leading causes of disability and mortality. Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia and an independent risk factor for stroke. The goals of treating atrial fibrillation include the prevention of thromboembolic incidents and the control of cardiac frequency and rhythm. Oral anticoagulant therapy plays a crucial role in prevention of stroke and other thromboembolic incidents. For years, vitamin K antagonists have been a choice in the secondary stroke prevention, but the use was not adequate due to numerous limitations in terms of drug interaction and medication, as well as narrow therapeutic window. Recent studies on direct oral anticoagulants - direct thrombin inhibitor (dabigatran) and direct inhibitors of the Xa factor (rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) showed a non-inferiority in treatment efficacy in comparison to warfarin, but a better safety profile because these agents are included in the international guidelines for the prevention of stroke.

This review presents the basics for the use and choice of oral anticoagulant therapy in the secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation.

**Key words:** anticoagulant therapy, atrial fibrillation, stroke

## UVOD

Možganska kap (MK) je vodilni vzrok invalidnosti in med vodilnimi vzroki smrtnosti v svetu (1). Ocenjujejo, da 30 % ishemičnih MK (IMK) povzroča srčna embolija, oziroma da je vzrok približno 15 % vseh MK atrijska fibrilacija (AF) (2). Atrijska fibrilacija je najpogostejša srčna aritmija, njena prevalenca in incidenca se povečujeta s starostjo (3). Je neodvisni dejavnik tveganja za IMK, ta pa je najpogostejši zaplet pri AF (4). Možganske kapi, povzročene z AF, so pogostejše povezane z večjo invalidnostjo in smrtnostjo, pogostejši pa so tudi recidivi (5, 6).

Tveganje za MK je petkrat večje pri bolnikih z AF in celo 17-krat večje pri bolnikih z valvularno AF (4, 6). Slednja se nanaša na bolnike z umetnimi srčnimi zaklopkami in revmatsko boleznijo srčnih zaklopk (mitralna in/ali aortna zaklopka) (3). Za oceno tveganja za IMK se najpogosteje uporablja lestvica za ocenjevanje - CHADS<sub>2</sub>, v novejšem času pa njena modificirana verzija CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (3). Za oceno tveganja za krvavitve pa najpogosteje uporabljamo ocenjevalno lestvico HAS-BLED (3). Cilji zdravljenja AF vključujejo preventivo trombemboličnih dogodkov in nadzor srčne frekvence ter utripa (3).

V preventivi trombemboličnih dogodkov in s tem tudi MK pri bolnikih z AF vodilno mesto vsekakor zavzema antikoagulantna terapija (7). Stanja in bolezni, pri katerih je možna uporaba oralne antikoagulantne terapije (OAK) z namenom preventive MK so: 1) atrijska fibrilacija, 2) infarkt miokarda z intramuralnim trombotom v levem srčnem prekatu, 3) dilatativna kardiomiopatija, 4) revmatska bolezen mitralne zaklopke, 5) bolniki z umetnimi srčnimi zaklopkami, 6) arterijska disekcija, 7) odprto ovalno okno in 8) tromboza možganskih venskih sinusov (8).

Do pred nekaj leti so bili zdravilo izbire za preventivo IMK pri bolnikih z AF antagonisti vitamina K (9). Najpogosteje predpisan antagonist vitamina K je varfarin (9, 10). Varfarin zavira regeneracijo reducirane forme vitamina K, ki je pomemben koencim v karboksilaciji glutamatskih ostankov v prokoagulantne oblike faktorjev II, VII, IX in X v koagulacijski kaskadi, kar na koncu privede do zmanjšane produkcije trombina in fibrina ter inhibicije koagulacije (11). Varfarin je v preventivi MK pokazal superiornost v primerjavi s placebom in acetilsalicilno kislino (9). V primarni preventivi MK varfarin, v ciljnih vrednostih INR (International Normalized Ratio) med 2 in 3, prispeva k zmanjšanju relativnega tveganja za IMK do 62 %, v sekundarni preventivi pa do 67 %. Acetilsalicilna kislina zmanjšuje relativno tveganje za IMK v primarni preventivi le za 22 %, v sekundarni pa za 21 % (12). Kljub tako dobri učinkovitosti se

antagonisti vitamina K niso zadovoljivo uporabljali niti v najbolj razvitih državah sveta (13). Razlogi za nezadostno uporabo antagonistov vitamina K so bili povezani s številnimi omejitvami v smislu interakcije z zdravili ter ozkega terapevtskega okna, zaradi česar je bila potrebna titracija odmerka z merjenjem ravni antikoagulacije (11).

## **NOVA ORALNA ANTIKOAGULANTA ZDRAVILA V PREVENTIVI MOŽGANSKE KAPI**

Znano je, da so antagonisti vitamina K povezani s številnimi omejitvami, zato so izvedli klinične raziskave z novimi (neposrednimi) oralnih antikoagulant (NOAK) (14, 15, 16, 17, 18, 19). Raziskovali so neposredne zaviralce trombina (ksimelagatran in dabigatran) in neposredni zaviralci faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban in edoksaban) (14, 15, 16, 17, 18, 19).

Ksimelagatran se je v študijah *The Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation III in V* (SPORTIF-III in SPORTIF V), v primerjavi z varfarinom, pokazal kot enako učinkovit s približno enakim številom velikih krvavitev ter z manjšo pogostostjo skupnih krvavitev, vendar ga zaradi hepatotoksičnosti regulativni organi v Združenih državah Amerike in v Evropi niso sprejeli (14). V študiji *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY) se je dabigatran v odmerku 2 X 150 mg primerjal z varfarinom, pri čemer je pokazal manjšo pogostost MK in sistemske embolije, vendar podobno pogostost velikih krvavitev. Dabigatran v odmerku 2 X 110 mg je pokazal podobno frekvenco MK in sistemske embolije kot varfarin, vendar manjšo pogostnost velikih krvavitev. Med stranskimi učinki dabigatrana najpogosteje navajajo gastrointestinalne težave z dispepsijo (16).

Študija *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment* (AVERROES) je primerjala učinek rivaroksabana in acetilsalicilne kisline pri bolnikih, ki niso bili primerni za antikoagulantno terapijo v preventivi IMK. Zaradi superiornosti apiksabana je bila predčasno prekinjena. Raziskava je pokazala, da se je tveganje za IMK zmanjšalo za 50% brez pomembnega povečanja velikih krvavitev (15). Študija *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE) je pokazala superiornost apiksabana v preventivi IMK in sistemske embolije v primerjavi z varfarinom. Razen tega so imeli bolniki na apiksabanu statistično pomembno manj krvavitev (velikih in znotrajlobanjskih), kar je skupaj pripeljalo tudi do zmanjšanja smrtnosti (17).

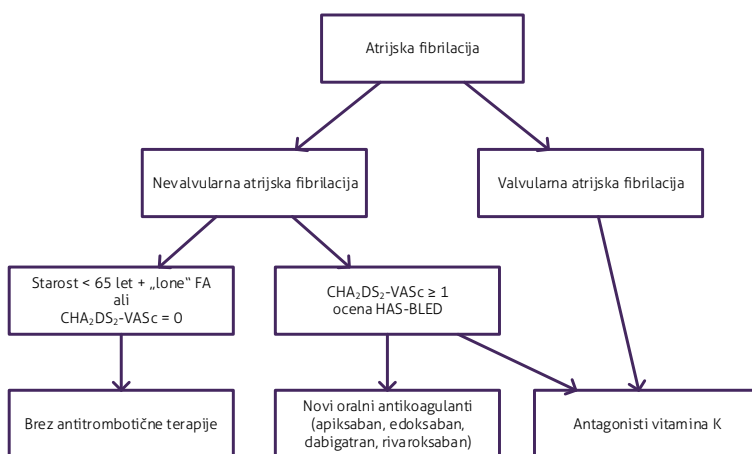
V študiji *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET AF) so primerjali učinek rivaroksabana in varfarina v preventivi IMK. V raziskavi rivaroksaban bil ni bil inferioren v preventivi IMK in sistemske embolije v primerjavi z varfarinom. Poleg tega ni bilo statistično

pomembne razlike v velikih krvavitvah ob pripombi, da so se iznotrajlobanjske in usodne krvavitve pri bolnikih na rivaroksabanu pojavljale nekoliko manj pogosto (18).

V študiji *The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation –Thrombolysis in Myocardial Infarction 48* (ENGAGE AF-TIMI 48) so primerjali učinek edoksabana in varfarina v preventivi IMK. Edoksaban se je izkazal neinferoren v preventivi IMK in sistemske embolije ob statistično nižji pogostnosti krvavitev ter smrtnosti zaradi drugih srčnožilnih vzrokov (19).

## SMERNICE V PREVENTIVI MOŽGANSKE KAPI

Slika 1 predstavlja algoritem za preventivo IMK pri bolnikih z AF (20).



**Slika 1. Algoritem za uporabo antikoagulantne terapije v preventivi možganske kapi; Modificirano po: Camm AJ et al. (3)**

Izbira antitrombotične terapije bi morala biti individualizirana na osnovi dejavnikov tveganja, varnosti in prenašanja zdravila, izbire bolnika, potencialnih interakcij z zdravili ter drugih kliničnih značilnosti, vključno z ledvično funkcijo in časom terapijskih vrednosti (TTR – Time in Therapeutic Range) za bolnike, ki jemljejo antagoniste vitamina K (21, 22).

Rezultati prej omenjenih raziskav so omogočili uvrstitev NOAK v mednarodne smernice pri bolnikih z nevalvularno AF v preventivi IMK.

Varfarin je danes indiciran pri bolnikih z valvularno atrijsko fibrilacijo (revmatska mitralna stenoza, umetne srčne zaklopke in stanje po kirurškem zdravljenju mitralne zaklopke), ne pa tudi pri bolnikih z valvularno boleznijo aortne in trikuspidalne zaklopke ter mitralno regurgitacijo, kjer je možno uporabljati NOAK (23, 24, 25). Zadnje smernice Ameriškega združenja kardiologov in Ameriškega združenja za možgansko kap v sekundarni preventivi MK bolnikom z



nevalvularno atrijsko fibrilacijo priporočajo antagoniste vitamina K, apiksaban, dabigatran in rivaroksaban (26, 27). Acetilsalicilna kislina je predvidena za bolnike, ki ne morejo prejemati OAK, z možnim dodatkom klopidogrela (26, 27).

Smernice Ameriškega združenja nevrologov priporočajo v preventivi IMK varfarin, dabigatran, rivaroksaban in apiksaban za bolnike. Pri tistih, ko zdravljenje z OAK ni možno, pa priporočajo acetilsalicilno kislino v kombinaciji s klopidogrelom (21). Smernice Evropskega združenja kardiologov priporočajo za bolnika z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in  $CHA_2DS_2$ -VASc > 2 antagoniste vitamina K, dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban (28). Za bolnike, ki zavračajo uporabo OAK, je treba razmisliti o antiagregacijski terapiji z acetilsalicilno kislino in klopidogrelom ali samo acetilsalicilno kislino. Novih OAK ne bi smeli uporabljati v primeru težke ledvične odpovedi s klirensom kreatinina < 30 ml/min (29).

V literaturi ni jasnih stališč ali priporočil o tem, kdaj je po prehodnem ishemičnem napadu (TIA - tranzitorna ishemična ataka) ali IMK najbolj ustrezno začeti z OAK (28). Čeprav brez jasnih znanstvenih dokazov, ki bi sloneli na relevantnih raziskavah, prevladuje mnenje, da se OAK lahko prične uvajati v prvih dveh tednih po ishemičnem dogodku, če ne gre za velik možganski infarkt (8). Potrebna je individualna ocena, ki temelji na velikosti ishemične lezije in tudi drugih kliničnih dejavnikov, kot so na primer slabo nadzorovana arterijska hipertenzija, jetrna bolezen, itd. (20). V skladu s skupnimi smernicami Ameriškega združenja kardiologov in Ameriškega združenja za možgansko kap (AHA/ASA) se nizkomolekularni heparin uporablja kot terapija »premostitve« (ang. „*bridging*“) do uvajanja varfarina pri bolnikih z visokim tveganjem za IMK (8). V skladu z zadnjimi ESC-smernicami lahko AK terapijo pri bolnikih, ki so doživeli TIA, začnemo uvajati prvi dan po dogodku, pri blagi IMK po treh dneh, pri zmerni IMK po šestih dneh, pri težki IMK pa po dvanajstih dneh (28). V vsakem primeru je treba upoštevati tudi druge parametre, kot so: intenzivnost IMK, velikost infarkta, starost, potreba po kirurški oskrbi in nadzor arterijske hipertenzije (7).

Izbira AK terapije mora biti torej individualizirana, v izbiri zdravil pa lahko za zdaj uporabimo le mnenja ekspertov, kar je prikazano v tabeli 1 (30, 31, 32, 33).

Individualna ocena je potrebna tudi pri bolnikih z znotrajmožgansko krvavitvijo, ki so prejeli OAK v priporočenem terapevtskem območju (34, 35). Pri teh je treba oceniti tveganje za nastanek nove IMK in tveganje za ponovno znotrajmožgansko krvavitev (34, 35). V oceni je treba biti posebej pozoren na: indikacijo in izbiro AK terapije, starost, velikost ishemične oziroma hemoragične okvare ter predhodno uporabo reperfuzijskega postopka, kot so intravenska in intraarterijska tromboliza ter mehanska trombektomija (34, 35). Če ocenimo, da je tveganje za IMK izrazito visoko, lahko v skladu s priporočili AHA/ASA iz leta 2007, ponovno uvedemo varfarin 7–10 dneh od znotrajmožganske krvavitve (34). Kadar ocenimo, da je tveganje za kardioembolično IMK majhna, na primer pri bolnikih z AF brez predhodne IMK ali TIA, priporočamo antiagregacijsko

terapijo (1). Priporočila AHA/ASA iz leta 2006 navajajo, da moramo pri bolnikih z znotrajmožganskimi, subarahnoidnimi ali subduralnimi krvavitvami AK in antiagregacijsko terapijo prekiniti za čas enega do dveh tednov po krvavitvi, AK učinke pa takoj izničiti z ustreznimi zdravili (najpogosteje z vitaminom K in s svežo zamrznjeno plazmo) (6). Glede na omenjeno lahko bolnik z OAK nadaljuje po treh do štirih tednih od krvavitve ob rigoroznem nadzoru INR in ob nižjih ciljnih vrednostih (6). Po smernicah Evropskega kardiološkega združenja bi morale OAK uvajati šele štiri do osem tednov po možganski krvavitvi, v primeru kontraindikacije za OAK pa ima prednost poseg zapora avrikule levega atrija (28).

**Tabela 1. Izbira oralne antikoagulantne terapije, odvisna od kliničnega scenarija (30, 31, 32, 33)**

| Scenarij   | Zdravila izbire                                   |
|--|---|
| Valvularna atrijska fibrilacija  | Varfarin  |
| Ishemična možganska kap na oralni antikoagulantni terapiji   | Dabigatran 150 mg                                 |
| Osebe z visokim trombemboličnim tveganjem in tveganjem za krvavitev                                | Apiksaban   |
| Osebe z visokim tveganjem za ishemično možgansko kap z nizkim tveganjem za krvavitev               | Dabigatran 150 mg                                 |
| Osebe z nizkim trombemboličnim tveganjem in visokim tveganjem za krvavitev                         | Edoksaban 30 mg<br>Apiksaban                      |
| Osebe z zmernim trombemboličnim tveganjem in tveganjem za krvavitev                                | Apiksaban<br>Edoksaban 30 mg<br>Dabigatran 110 mg |
| Osebe z recidivom možganske kapi   | Rivaroksaban                                      |
| Osebe z visokim tveganjem za vse krvavitve   | Dabigatran 110 mg<br>Apiksaban                    |
| Osebe s koronarno boleznijo  | Rivaroksaban                                      |
| Osebe z visokim tveganjem za gastrointestinalno krvavitev/predhodno gastrointestinalno krvavitvijo | Apiksaban<br>Dabigatran                           |
| Osebe z dispepsijo   | Apiksaban<br>Rivaroksaban                         |
| Starejše osebe   | Apiksaban<br>Rivaroksaban                         |
| Osebe z renalno insuficienco (CrCl > 15 ml/min)  | Apiksaban<br>Rivaroksaban                         |
| Osebe s terminalnim stadijem ledvične insuficience   | Varfarin  |
| Pričakovano boljše sodelovanje   | Rivaroksaban<br>Edoksaban                         |

## SKLEP

Sklenemo lahko, da predstavljajo OAK zdravila izbire v sekundarni preventivi IMK pri bolnikih z AF. Novejše raziskave na neposrednih OAK – neposredni zaviralec trombina (dabigatran) in neposrednih zaviralcih faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban in edoksaban) – so pokazale splošno neinferiornost glede na varfarin, vendar boljši varnostni profil, zaradi česar so ta zdravila uvrščena v mednarodne smernice za preventivo možganskožilnih ishemičnih dogodkov.

## LITERATURA

1. Demarin V. *The burden of stroke: A growing health care and economy problem.* Acta Clin Croat 2004; 43: 9–13.
2. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study.* Stroke 2001; 32 (12): 2735–40.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J 2010; 31 (19): 2369–429.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.* Stroke 1991; 22 (8): 983–8.
5. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. *Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke.* Neuroepidemiology 2003; 22 (2):118–23.
6. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation).* Eur Heart J 2006; 27 (16): 1979–2030.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.* Eur Heart J 2016; 37 (38): 2893–962.
8. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. *Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline.* Stroke 2006; 37 (2): 577–617.
9. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. *Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis.* Ann Intern Med 1999; 131 (7): 492–501.
10. Hammwohner M, Goette A. *Will warfarin soon be passe? New approaches to stroke prevention in atrial fibrillation.* J Cardiovasc Pharmacol 2008; 52 (1): 18–27.
11. Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, et al. *Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience.* Mayo Clin Proc 2009; 84 (12): 1079–94.
12. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, et al. *European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003.* Cerebrovasc Dis 2003; 16 (4): 311–37.

13. Deplanque D, Leys D, Parnetti L, et al. Secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: factors influencing the prescription of oral anticoagulation at discharge. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21 (5–6): 372–9.
14. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146 (3): 431–38.
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806–17.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–51.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–91.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093–104.
20. Budinčević H. Utjecaj antikoagulantne terapije na ishod ishemijskoga moždanoga udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu; 2014.
21. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (7): 2160–236.
22. Demarin V, Rundek T, Budincevic H. Kaj je novega v smernicah obravnave ishemične možganske kapi/ What is new in the guidelines for ischemic stroke management. In: Žvan B, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap X. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2015: 167–184.
23. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease Other Than Significant Mitral Stenosis and Mechanical Valves: A Meta-Analysis. *Circulation* 2017; 135 (7): 714–6.
24. Di Biase L. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Lesions. *J Am Heart Assoc* 2016; 5 (2).
25. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38 (36): 2739–91.
26. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42 (1): 227–76.
27. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (11): e101–98.
28. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18 (11): 1609–78.
29. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14 (10): 1385–413.
30. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 536–40.

31. Schaefer JK, McBane RD, Wysokinski WE. How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Hematol* 2016; 95 (3): 437–49.
32. Savelieva I, Camm AJ. 'Preferred' management of atrial fibrillation in Europe. *Europace* 2014; 16 (1): 1–3.
33. Hammersley D, Signy M. Navigating the choice of oral anticoagulation therapy for atrial fibrillation in the NOAC era. *Ther Adv Chronic Dis* 2017; 8 (12): 165–76.
34. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38 (6): 2001–23.
35. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44 (3): 870–947.





## NEVRORADIOLOŠKE SLIKOVNE METODE V NACIONALNI MREŽI TELEKAP IN ODLOČITVE ZA ZDRAVLJENJE (PRIKAZ PRIMEROV)

### NEURORADIOLOGICAL IMAGING METHODS IN THE TELEKAP NATIONAL NETWORK AND TREATMENT DECISIONS (CASE REPORTS)

*Jernej Avsenik, Katarina Šurlan Popovič*

#### POVZETEK

Nevroradiološke slikovne metode so nepogrešljiv del sodobne obravnave bolnikov z možgansko kapjo. V primeru ishemične možganske kapi je vloga slikovnih metod (računalniške tomografije ali magnetnoresonančnega slikanja) v prvi vrsti izključitev znotrajlobanjske krvavitve, izključitev drugih stanj s podobno klinično sliko (t. i. posnemovalcev ishemične možganske kapi), ugotovitev vzroka in mehanizma kapi, določitev obsega ishemične okvare in ugotovitev mesta arterijske zapore. Sodobne radiološke metode, kot so perfuzijska računalniška tomografija in magnetnoresonančno difuzijsko ter perfuzijsko slikanje, lahko uporabimo za oceno obsega infarkta in potencialno reverzibilno prizadetega tkiva (penumbra). Z nevroradiološkimi slikovnimi metodami je mogoča tudi ocena kolateralne prekrvavitve. Vloga sodobnih nevroradioloških metod pri zdravljenju bolnikov z ishemično možgansko kapjo je torej predvsem v izboru tistih bolnikov, pri katerih po revaskularizaciji, bodisi intravenski bodisi mehanski, pričakujemo ugoden funkcijski izid. Pregledu vloge nevroradioloških metod pri obravnavi bolnikov z ishemično možgansko kapjo sledijo prikazi primerov bolnikov z ishemično možgansko kapjo, gigantsko anevrizmo bazilarne arterije in subarahnoidno krvavitvijo, katerih obravnava je vključevala uporabo nacionalne mreže TeleKap.

**Ključne besede:** ishemična možganska kap, magnetna resonanca, nevroradiološke preiskovalne metode, računalniška tomografija

#### SUMMARY

Imaging plays an important role in the modern evaluation of patients with acute ischaemic stroke. Computed tomography and magnetic resonance imaging are used to exclude intracranial haemorrhage and other pathology that may present with stroke-like symptoms (stroke mimics). Additionally, the cause and mechanism of the stroke, as well as the site of arterial occlusion are determined. Advanced imaging techniques, such as perfusion computed tomography, diffusion and perfusion weighted magnetic resonance imaging, may be employed to evaluate the extent of infarct core and potential viable tissue (penumbra). Furthermore, the extent of collateral circulation may be studied by neuroradiology techniques. The main role of imaging is therefore in the appropriate selection of patients that may benefit more from intravenous

or intra-arterial revascularisation therapy. The role of imaging in acute arterial stroke is reviewed. Additionally, we present the evaluation of the three patients with arterial ischaemic stroke, giant basilar aneurysm, and subarachnoid haemorrhage in whom the national TeleKap network was successfully employed.

**Key words:** computed tomography, ischaemic stroke, magnetic resonance imaging, neuro-radiological imaging methods

## **UVOD**

Možganska kap je eden najpogostejših vzrokov smrti in najpogostejši vzrok invalidnosti v razvitem svetu (1). Večina možganskih kapi je ishemičnih, med preostalimi vzroki pa so najpogostejše znotrajparenhimske in subarahnoidne krvavitve (2). Diagnozo akutne možganske kapi postavimo s kombinacijo kliničnega nevrološkega pregleda, laboratorijskih preiskav in nevroradioloških preiskovalnih metod, za pravilno odločitev o zdravljenju pa je ključen tudi čas od nastanka simptomov (1). Razvoju novih načinov zdravljenja, predvsem intravenske trombolize in mehanske revaskularizacije, je sledil tudi razvoj sodobnih nevroradioloških preiskovalnih metod, ki pripomorejo k izboru tistih bolnikov, pri katerih po revaskularizaciji pričakujemo ugoden funkcijski izid (1, 3).

## **OSNOVNA NEVRORADIOLOŠKA OCENA PRI BOLNIKU S SUMOM NA ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAP**

### **Izključitev intrakranialne krvavitve in nekaterih stanj, ki posnemajo akutno ishemično možgansko kap**

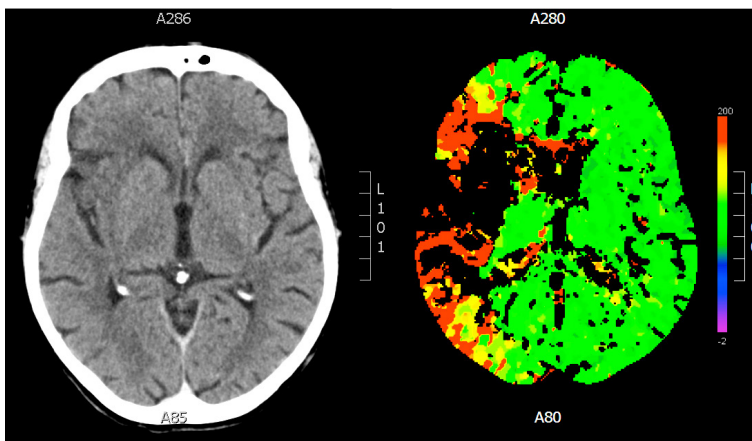
V akutni fazi bolezni sta tako računalniška tomografija (CT) kot magnetnoresonančno slikanje (MR) visoko občutljiva in specifična za zaznavo intrakranialne krvavitve. MR je natančnejša metoda predvsem v prepoznavi manjših petehialnih hemoragičnih transformacij, kroničnih hematov in mikrokrvavitev (3).

Med posnemovalce akutne ishemične možganske kapi (AIMK) štejemo predvsem psihogena stanja, epileptične napade, migreno, hiper-/hipoglikemijo, hipertenzivno encefalopatijo, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom (RCVS) in možgansko vensko trombozo (4).



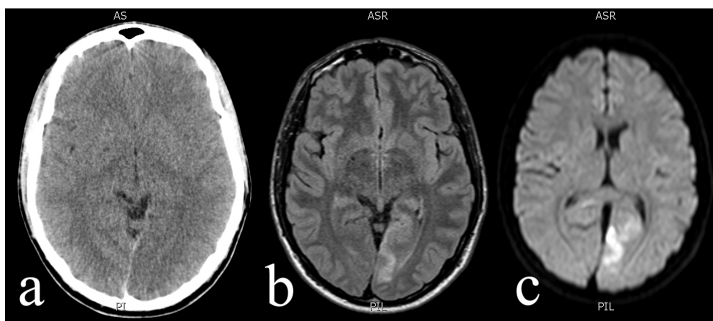
## Ocena sprememb v možganovini

CT je široko dostopna, učinkovita in hitra diagnostična metoda v urgentni obravnavi nevroloških bolnikov. CT-znaki sveže ishemije vključujejo zabrisano razmejitev sive in bele možganovine (predvsem insularnega korteksa in lentiformnih jader), otekanje girusov z iztisnjenimi sulkusi in hipodenzno možganovino, ki je posledica citotoksičnega edema ter kaže na nepovratno okvaro (sliki 1 in 2) (5). Znaki kortikalne ishemije v področju, ki presega 1/3 povirja srednje možganske arterije (ACM), pomenijo večjo verjetnost hemoragične transformacije in napovedujejo slab funkcijski izid v primeru zdravljenja s trombolizo ali mehansko revaskularizacijo (3). Podobno velja za bolnike, ki imajo glede na CT-preiskavo na lestvici ASPECT vrednost 7 ali manj (6).



*Slika 1. Nativna CT-preiskava (levo) pri bolniku z akutno ishemično možgansko kapjo v povirju desne srednje možganske arterije pokaže začetno zabrisano razmejitev možganske skorje v področju desne inzule. Na perfuzijski mapi (desno) je viden izrazito podaljšan cirkulacijski čas (čas do maksimalne atenuacije) v celotnem povirju prizadete arterije.*

Glavna prednost MR je možnost difuzijsko poudarjenega slikanja (DWI), ki je v kombinaciji z mapami navideznega količnika difuzije (ADC) najbolj občutljivejša metoda za zaznavo akutnih ishemičnih sprememb možganovine, saj je difuzija zaradi depolarizacije celičnih membran in citotoksičnega edema znižana že po nekaj minutah do ene ure po nastanku simptomov (3). DWI najzanesljiveje napoveduje obseg infarcirane možganovine (angl. »infarct core«). Na FLAIR in T2 poudarjenem slikanju se spremembe pojavijo nekoliko kasneje (po 3–8 urah), znaki akutne ishemije vključujejo zvišan signal možganovine, otekanje girusov in zvišan signal znotrajžilne svetline. Glede na različen potek sprememb lahko po videzu infarcirane možganovine na DWI in FLAIR/T2 poudarjenem slikanju sklepamo tudi na čas nastanka okluzije (slika 2) (3).



Slika 2. Spremembe v možganovini levega okcipitalnega režnja pri bolniku z akutno ishemično kapjo na nativni CT-preiskavi (a), FLAIR (b) in difuzijsko poudarjenem magnetnoresonančnem slikanju (c)

### Ocena žilja

Prepoznavna mesta zapore omogoča izbor tistih bolnikov, pri katerih pride v poštev znotrajžilno zdravljenje z interventnim nevroradiološkim posegom (3). Znano je tudi, da je uspešnost intravenske trombolize manjša pri bolnikih s proksimalno zaporo (v poteku notranje karotidne arterije ali M1-segmenta ACM) ter pri bolnikih z večjimi strdki (> 5–8 mm) (3, 7).

Na nativni CT-preiskavi se strdek v poteku ACM kaže kot t. i. »znak hiperdenzne medije« pri 31–67 % bolnikov, lažno pozitiven je lahko na račun kalcinirane stene ali visokega hematokrita (3).

Tako CT kot MR-angiografija sta visoko specifični in občutljivi metodi za prepoznavo mesta arterijske zapore. Uporabni sta tudi za določitev verjetnega izvora krvnega strdka (morebitne aterosklerotične naplastitve karotidnih razcepišč ali disekcija velikih arterij na vratu) in tudi za oceno kolateralnega obtoka tako preko Willisovega kroga kot preko leptomeningealnega žilja (3).

### **DODATNE NEVRORADIOLOŠKE METODE ZA OCENO KOLATERALNEGA OBTOKA, DOLOČITEV OBSEGA INFARKTA IN PENUMBRE TER ANALIZO STRDKA**

Dober kolateralni obtok preko Willisovega kroga in predvsem preko leptomeningealnega žilja je povezan z boljšim funkcijskim izidom bolnikov po AIMK. Ocena kolateral je možna tako s pomočjo CT oz. MR-angiografije kot tudi s CT perfuzijskim slikanjem (CTP) ter digitalno subtrakcijsko angiografijo, pri čemer so pomembni tako obseg kot hemodinamske značilnosti kolateralnega obtoka (3). Prisotnost močnih kolateral je povezana z manjšim obsegom penumbre in daljšim časovnim oknom za začetek zdravljenja ter s počasnejšo rastjo obsega infarkta (8–10).

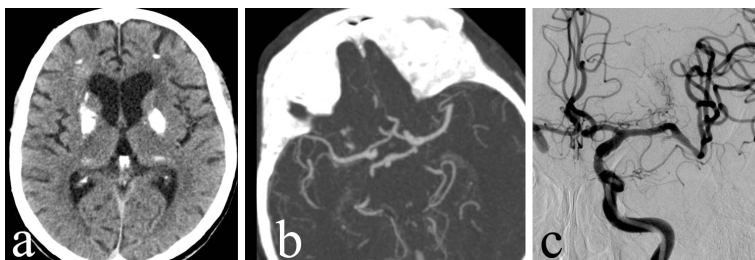
Pri bolniku z AIMK arterijska zapora zmanjša pretok krvi (PK) distalno od zapore. Pod pragom PK okoli 55 ml/100 g/min se preko mehanizmov avtoregulacije ohranja ali celo poveča volumen krvi (VK), kar v področju penumbre vzdržuje viabilnost možganskega parenhima, medtem ko se pod vrednostjo 15–20 ml/100 g/min začnejo nepovratne ishemične spremembe (3, 11). Ocena penumbre je pomembna za izbor bolnikov za zdravljenje z intravensko trombolizo ali z interventnim nevro-radiološkim posegom (3). Ocena infarkta in penumbre je možna tako s CTP (slika 1) kot s pomočjo difuzijskega in perfuzijskega magnetnoresonančnega slikanja. Pri bolnikih, ki so imeli znižano difuzijo v področju, večjem od 70 ml, so ugotovili slab funkcijski izid, ne glede na morebitno uspešno revaskularizacijo. Podobno velja za bolnike, ki so imeli na perfuzijskem slikanju cirkulacijski čas T<sub>max</sub> podaljšan v področju, večjem od 100 ml (12, 13). Številne prazne vrednosti različnih CT in MR-perfuzijskih kazalnikov so bile predlagane za določitev področja penumbre ter okolne oligemije, vendar ob zelo različnih protokolih preiskav in ob znatni variabilnosti podatkov zanesljivih standardiziranih vrednosti še nimamo (3). Po drugi strani pa vemo, da je za zgodnjo zaznavo akutnih ishemičnih sprememb možganovine najbolj občutljivejša metoda DWI (slika 2) (14).

Pri bolnikih z AIMK imata napovedno vrednost tudi velikost in sestava strdka. Izkazalo se je, da je pri bolnikih, ki imajo strdek daljši od 8 mm ali pa je na CT-preiskavi hipodenzen (bogat s fibrinom), uspešnost intravenske trombolize manjša kot pri bolnikih s krajšim ali hiperdenznim (z eritrociti bogatim) strdkom (3).

## **PRIKAZ PRIMEROV**

### **1. 76-letna bolnica z desnostransko hemiparezo in disfazijo**

76-letno gospo so svojci našli na tleh, ni govorila in ni premikala desnih okončin, na terenu so ugotavljali atrijsko fibrilacijo. Ob pregledu v regionalni bolnišnici je bila globalno afazična, delovala je zmedeno, desna uda sta bila blago paretična, desni plantarni odziv je bil v ekstenziji. CT ni pokazal sveže ishemije ali krvavitve, le obsežne kalcinacije v sklopu Fahrove bolezni in znake kronične levkopatije. CT-angiografija je prikazala zaporo leve ACM. Zaradi podatka o možganski krvavitvi nekaj let pred tem se za intravensko trombolitično zdravljenje niso odločili. Preko sistema TeleKap je bila premeščena v UKC Ljubljana, kjer je bila ponovljena diagnostika in uspešno opravljena mehanska revaskularizacija (slika 3). Tri ure po posegu je motnja govora izzvenela, popravila se je tudi hemipareza in čez dva dneva je bila za nadaljevanje zdravljenja premeščena nazaj v regionalno bolnišnico.



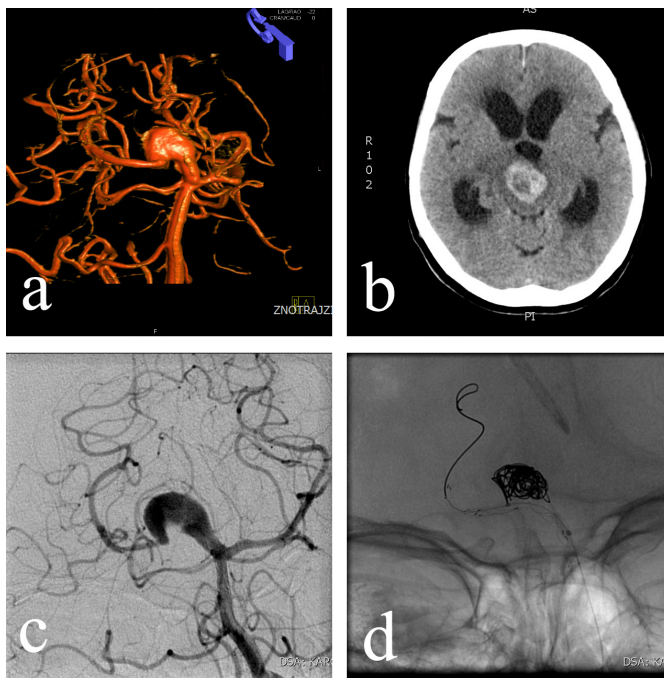
*Slika 3. Nativna CT-preiskava pri bolnici z akutno ishemično možgansko kapjo ne pokaže svežih patoloških sprememb (masivne kalcinacije bazalnih jeder so skladne z Mb. Fahr) (a). CT-angiografija pokaže zaporo leve srednje možganske arterije (b), ki je bila uspešno zdravljena z interventnim nevroradiološkim posegom (c).*

## **2. 55-letna bolnica po znotrajžilni oskrbi gigantske anevrizme bazilarne arterije s ponovno nastalo levostransko hemiparezo**

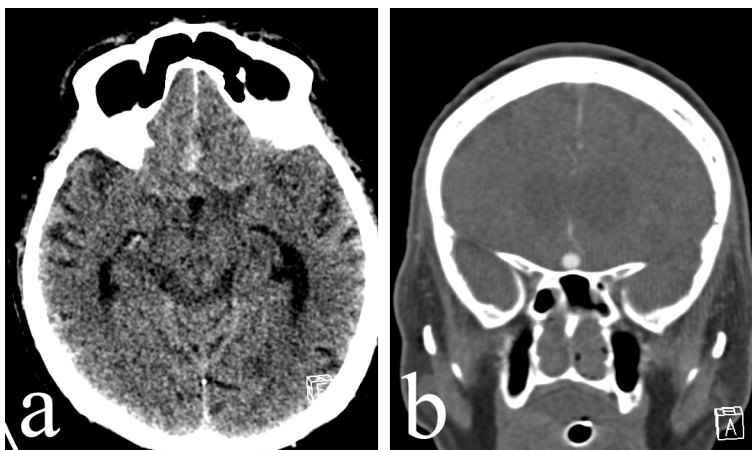
55-letna gospa je zbolela z nenadno nastalo levostransko hemiparezo in ataksijo levih udov. Ugotovili so gigantsko anevrizmo bazilarne arterije (slika 4a), ki je bila oskrbljena s postavitvijo preusmerjevalnika pretoka. Prišlo je do postopnega izboljšanja levostranske hemipareze, bolnica je rehabilitacijo nadaljevala v zdravilišču, kjer pa je ponovno prišlo do kliničnega poslabšanja. CT v regionalni bolnišnici je pokazal povečanje anevrizmatsične vreče, utesnitev in edem v področju mezencefalona in talamusov ter hitro naraščajoč hidrocefalus. Na CTA je bilo vidno zatekanje kontrasta v področje anevrizme. Bolnica je bila preko sistema TeleKap premeščena v UKC Ljubljana, kjer je bila ponovljena CT-preiskava (slika 4b), vstavljena je bila zunanja ventrikularna drenaža, kasneje tudi ventrikuloperitonealna drenaža. Digitalna subtraksijska angiografija (DSA) je potrdila zatekanje kontrasta v anevrizmo, po predstavitvi na konziliju je bila anevrizma v celoti izključena iz obtoka s postavitvijo dodatnih žilnih opornic in spiral (sliki 4c in 4d). Ob odpustu je bila gospa pri zavesti, razumela je osnovna vprašanja, ostali sta levostranska hemiplegija in popolna pareza desnega okulomotornega živca.

## **3. 85-letni gospod z glavobolom, slabostjo, bruhanjem**

85-letni gospod je zbolel z glavobolom in bolečino v vratu ter rokah, kasneje je glavobol popustil, pojavilo pa se je bruhanje. Dva dneva kasneje je dvakrat prenehal dihati, po nekaj vpihih in masaži se je dihanje vzpostavilo. Ob prihodu reševalcev je bil nezavesten, ugotavljali so agonalno dihanje, gospoda so intubirali. V regionalni bolnišnici so opravili CT glave, ki je pokazal subarahnoidno krvavitev frontalno in manjšo količino krvi v okcipitalnih rogovih stranskih ventriklov (slika 5a). CTA možganskih arterij je pokazal sakularno anevrizmo na sprednji komunikantni arteriji, premera okoli 1,5 cm (slika 5b). Preko sistema TeleKap je bil za nadaljnjo obravnavo premeščen v UKC Ljubljana.



Slika 4. Gigantska anevrizma bazilarne arterije (a) je bila sprva oskrbljena s postavitvijo preusmerjevalnika pretoka. Kontrolni CT ob kliničnem poslabšanju je pokazal povečanje anevrizmatske vreče, hidrocefalus in edem možganskega debla ter talamusov (b). DSA je potrdila zatekanje kontrasta v anevrizmo (c), ki je bila dokončno oskrbljena s postavitvijo dodatnih žilnih opornic in spiral (d).



Slika 5. Nativna CT-preiskava pri bolniku z glavobolom, slabostjo, bruhanjem in motnjo zavesti pokaže majhno subarahnoidno krvavitev interhemisferično frontalno (a). CT-angiografija prikaže manjšo anevrizmo v področju sprednje komunikantne arterije (b).

## LITERATURA

1. Popovic KS, Lamot U. Radiološke slikovnopreiskovalne metode pri akutni možganski kapi. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 70–6.
2. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999; 30 (4): 736–43.
3. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *European journal of radiology* 2017; 96: 162–72.
4. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44 (3): 870–947.
5. Lovblad KO, Altrichter S, Mendes Pereira V, et al. Imaging of acute stroke: CT and/or MRI. *Journal of neuroradiology Journal de neuroradiologie* 2015; 42 (1): 55–64.
6. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39 (12): 3316–22.
7. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40 (11): 3646–78.
8. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke* 2003; 34 (9): 2279–84.
9. Liebeskind DS. Collateral perfusion: time for novel paradigms in cerebral ischemia. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 2012; 7 (4): 309–10.
10. Sheth SA, Liebeskind DS. »Imaging Evaluation of Collaterals in the Brain: Physiology and Clinical Translation«. *Current radiology reports* 2014; 2 (1): 29.
11. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004; 75 (3): 353–61.
12. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *The Lancet Neurology* 2012; 11(10): 860–7.
13. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA, et al. Refining the definition of the malignant profile: insights from the DEFUSE-EPITHET pooled data set. *Stroke* 2011; 42 (5): 1270–5.
14. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 75 (2): 177–85.



## MEHANIČNA REVASKULARIZACIJA V NACIONALNI MREŽI TELEKAP IN SPECIFIČNI IZZIVI ZA IZBIRO BOLNIKOV

### MECHANICAL REVASCLARIZATION IN THE TELEKAP NATIONAL NETWORK AND SPECIFIC CHALLENGES FOR PATIENTS' SELECTION

*Zoran Milošević, Miran Jeromec*

#### POVZETEK

Znotrajžilna mehanična revaskularizacija (odstranitev strdka) je danes pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo uveljavljena in izjemno učinkovita metoda za ponovno vzpostavitev krvnega pretoka v zaprti možganski arteriji. S pomočjo sistema TeleKap je možno bolnike iz regionalnih bolnišnic, ki so kandidati za omenjeno zdravljenje, premeščati v terciarno ustanovo. V slednji posege izvaja ekipa interventnih nevroradiologov. Za dober izhod zdravljenja je pomemben čas, ki je minil od nastanka zapore arterije, še bolj pa prisotnost penumbre, ki je odvisna od obstoja kolateralnega možganskega pretoka. Novejše študije namreč potrjujejo boljši klinični izhod bolnikov, pri katerih je bila mehanična revaskularizacija izvedena celo do 24 ur po nastanku simptomov (1). Čeprav je intravensko trombolitično zdravljenje še vedno indicirano pri nastanku simptomov kapi znotraj 4,5 ure, pa časa od nastanka kapi ne moremo več jemati kot absolutni dejavnik, na podlagi katerega se odločamo za mehanično revaskularizacijo. Večletne izkušnje oz. rezultati iz UKC Ljubljana potrjujejo, da gre za odlično metodo zdravljenja, ki mora biti dostopna vsem bolnikom v Sloveniji.

**Ključne besede:** akutna ishemična možganska kap, odstranitev strdka, znotrajžilna mehanična revaskularizacija

#### SUMMARY

Endovascular mechanical recanalization (thrombectomy) proved to be very efficient way for restoring cerebral blood flow in occluded artery in the selected acute stroke patients. The TeleKap national system enables recruitment of patients from all parts of Slovenia into the tertiary institution, where the procedure is performed by the team of experienced interventional neuroradiologists. Time from the symptom onset (occlusion of cerebral artery) impacts patient's outcome. However, existence of penumbra (collateral flow) is even more important. Results of the recently published study clearly show better clinical outcome in patient treated with mechanical revascularization even 24 hours after the stroke onset (1). Although the intravenous thrombolysis is indicated during the 4.5 hour thrombolytic time window, the time from stroke onset cannot be an absolute factor for the decision about mechanical revascularization. Several year of experience in mechanical revascularization



at University Medical Centre Ljubljana prove that this excellent method should be offered to all patients in Slovenia.

**Key words:** acute stroke, endovascular mechanical recanalization, thrombectomy

## **IZHODIŠČA**

Danes je znotrajžilna mehanična revaskularizacija (MeR) pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo (IMK) uveljavljena in zelo učinkovita metoda za ponovno vzpostavitev krvnega pretoka v zaprti možganski arteriji.

S konzultacijo med perifernimi ustanovami in vaskularnimi nevrologi, ki jo omogoča sistem TeleKap, je možno bolnike, ki so kandidati za tovrstno invazivno zdravljenje, v terciarno ustanovo Univerzitetni klinični center Ljubljana (UKC Ljubljana), kjer posege izvaja ekipa interventnih nevroradiologov, premeščati iz vseh delov Slovenije.

Čeprav je intravensko trombolitično (IVT) zdravljenje še vedno indicirano pri nastanku simptomov IMK znotraj 4,5 ure, pa časa od nastanka kapi ne moremo več jemati kot absolutni dejavnik, na podlagi katerega se odločamo za MeR.

Novejše študije namreč potrjujejo boljši klinični izhod bolnikov, pri katerih je bila MeR izvedena celo do 24 ur po nastanku simptomov (1).

## **METODA**

Pri bolnikih z akutno IMK lahko danes izvedemo znotrajžilno mehansko odstranjevanje strdka iz možganske arterije. Pogoj za pravilno izbiro teh bolnikov je popolna nevroradiološka slikovna diagnostika, tj. multimodalni CT-protokol (nativni CT-posnetki možganovine, CT-perfuzijsko slikanje – CTP in CT-angiografija – CTA) ali MR-protokol (predvsem difuzijsko obteženo slikanje, DWI). Ob dokazani zapori velike arterije (in distalno do drugega segmenta možganske arterije) lahko strdek odstranimo z mehanično revaskularizacijo (MeR). Najbolj pomemben je dober izbor bolnikov. Posege izvajamo le v primeru, da z nevroradiološkimi preiskavami prikažemo ohranjeno možganovino, dobre kolateralne pretoke oz. penumbro in odsotnost krvavitve.

Poseg izvajamo v splošni anesteziji, s pristopom preko skupne stegenske arterije. Diagnostične katetre preko vodilnih žic dovedemo v odgovarjajočo možgansko arterijo na vratu, kjer nato z digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA) prikažemo mesto zapore.



Če naletimo na zaporo vratne arterije, poseg začnemo kot angioplastiko s postavitvijo trajne žilne opornice (v tem primeru moramo intra- in postoperativno aplicirati antiagregacijsko terapijo).

V primeru hkratne ali samostojne zapore znotrajlobanjske arterije do nje dostopamo s superselektivno katetrizacijo z mikrožicami in mikrokatetri.

Za odstranjevanje strdka uporabljamo posebne aspiracijske sisteme (mikrokater s priklopom na aparat za aktivno aspiracijo) ali začasne žilne opornice (ang. stent-retriever). Slednji so ves čas pritrjeni na uvajalno žico, njihova posebna tridimenzionalna oblika pa omogoča, da objamejo strdek v trenutku, ko opornico odpremo. Odprto žilno opornico s strdkom vred nato izvlečemo iz možganske arterije. Pred tem z balončkom na vrhu vodilnega katetra v vratni arteriji ustavimo pretok. Ob sočasni ročni aspiraciji, ki jo izvajamo na vodilnem katetru med izvlekom žilne opornice, na takšen način preprečujemo distalne embolizme iz razpadajočega strdka med izvlekom iz možganske arterije.

## REZULTATI

V UKC Ljubljana MeR izvajamo od leta 2009. Že prva analiza tovrstnega zdravljenja (v letu 2009 in 2010 smo poseg izvedli pri 57 bolnikih) je pokazala veliko uspešnost in varnost metode. Revaskularizacijo zaprte možganske arterije smo dosegli kar pri 98 % bolnikih. Uspešno revaskularizacijo (definirana po točkovanju Thrombolysis in Cerebral Infarction – TICI 2b ali 3) smo dosegli pri 72 % bolnikov. Dokazali smo statistično pomembno izboljšanje NIHSS v primerjavi z oceno ob sprejemu NIHSS ( $p \leq 0,05$ ). Stopnja s posegom povezanih zapletov je znašala 5 % (2,3). V letu 2011 smo poseg izvedli pri 30, v letu 2012 pa že pri 50 bolnikih, po tem letu pa je število posegov samo še naraščalo. V zadnjih letih tako letno povprečno izvedemo okoli 150 mehaničnih revaskularizacij. Trajanje samega posega se je z začetnih 124 minut že v letu 2012 zmanjšalo na 43 minut. Izurjenost ekipe interventnih nevrologov je pripomogla tudi k izjemno nizki stopnji s posegom povezanih zapletov (2 %) (4). Z uvedbo sistema TeleKap lahko posege izvajamo tudi pri bolnikih, ki so s tem namenom v UKC Ljubljana premeščeni iz ostalih delov Slovenije.

## RAZPRAVA

Pri 60–70 % bolnikov z IMK je vzrok popolna zapora ene izmed velikih možganskih arterij. Zgodnja rekanalizacija zaprte arterije in uspešna perfuzija možganov sta osnovna pogoja za uspešno zdravljenje ter okrevanje po možganski kapi (5). Ravno zapora večjih arterij povzroči IMK z največjo invalidnostjo in smrtnostjo. Znano je, da z IVT lahko uspešno rekanaliziramo zaporo proksimalnega dela srednje možganske arterije (ACM) ali zaporo bazilarne arterije v 30 %, pri zapori končnega dela notranje karotidne arterije

pa le v 6–8 % (6). Na uspeh rekanalizacije močno vpliva tudi dolžina strdka. V primeru zapore ACM je natančnejša analiza pokazala, da je rekanalizacija z IVT pri strdkih, krajših od 4 mm, uspešna v več kot 70 % – nasprotno pa v primeru, ko je bil strdek daljši od 8 mm, ni prišlo do rekanalizacije v nobenem izmed 76 primerov (7). Kljub temu IVT v teh primerih ni popolnoma nekoristna in nepomembna, saj lahko vsaj delno raztopi strdek in s tem prispeva k lažjemu odstranjevanju strdka ter tudi zmanjšanju infarkta. Na podlagi teh dejstev se je uveljavila invazivna znotrajžilna metoda MeR, s katero lahko strdek odstranimo iz možganske arterije na mestu, kjer povzroča zaporo.

Izkazalo se je, da čas od nastanka kapi ni najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na kliničen izhod bolnikov. Prospektivna multicentrična raziskava DUST (Dutch acute stroke study) je analizirala 1393 bolnikov, med njimi 149 (10,7 %) bolnikov, pri katerih čas nastanka kapi ni bil znan, saj so bili znaki kapi prisotni ob prebujanju (8). Pomembna ugotovitev je, da je imelo 75 % vseh teh bolnikov še vedno dobre kolateralne pretoke v več kot 50 % povirja srednje možganske arterije. Poleg ocene nepovratno okvarjene možganovine so kolateralni pretoki danes najpomembnejši dejavnik, na podlagi katerega se odločamo za MeR, ne glede na čas, ki je minil od nastanka simptomov. Rezultati iz raziskave DAWN (DWI or CTP assesment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes udergoing neurointervention with Trevo) so pokazali pomen neujemanja med kliničnim nevrološkim deficitom in infarktom možganovine ter boljšim kliničnim izходом bolnikov po mehanični revaskularizaciji celo do 24 ur po nastanku simptomov (1). Pri bolnikih z neznanim časom nastanka kapi oz. tistih, ki so v času začetka obravnave že izven 4,5-urnega okna za IVT-zdravljenje oz. je to kontraindicirano, lahko torej strdek iz možganske arterije odstranimo z MeR. Pogoji za pravilno izbiro teh bolnikov je nevroradiološka slikovna diagnostika s prikazom penumbre oz. kolateral. Indikacije za MeR so danes široke, število bolnikov, ki so kandidati za poseg, pa veliko. Pomembno je, da jih čim prej napotimo v ustanovo, kjer jim omenjeni poseg lahko izvedemo. Sistem TeleKap ima pri tem pomembno vlogo.

## ZAKLJUČKI

Večletne izkušnje oz. rezultati mehanične revaskularizacije v UKC Ljubljana potrjujejo, da gre za odlično metodo zdravljenja, ki mora biti dostopna vsem bolnikom v Sloveniji. Sistem TeleKap omogoča hitro komunikacijo in izbor bolnikov, pri katerih v poštev prihaja mehanična revaskularizacija. Pri teh bolnikih je bistvenega pomena hiter transport v institucijo, kjer je 24 ur dnevno na voljo ekipa interventnih nevroradiologov. Dokončno odločitev o izvajanju posega sprejmemo na podlagi ponovljene nevroradiološke slikovnodiaagnostične obravnave, pri kateri ima ključno vlogo prikaz kolateralnega možganskega krvnega obtoka.

## LITERATURA

1. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378: 11–21.
2. Jeromel M, Milosevič ZV, Kocijančič IJ, et al. Mechanical Revascularization for Acute Ischemic Stroke: A Single-Center, Retrospective Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Apr; 36 (2): 338–45.
3. Jeromel M, Milošević Z, Zaletel M, et al. Endovascular therapy for acute stroke is a safe and efficient evolving method: a single-center retrospective analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Jul; 26 (7): 1025–30.
4. Jeromel M, Milošević Z, Resman-Gašperšič A, et al. Mechanical recanalization for acute ischemic stroke: evolution of technique and materials during 4-year experience at University Medical Centre Ljubljana, Slovenia. In: Hennerici MR. 22. European Stroke Conference; 2013 May 28-31.; London, UK. London: European Stroke Conference; 2013; 151.
5. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, et al. RECANALISE investigators. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009; 8 (9): 802–9.
6. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. CLOTBUST Investigators. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007; 38 (3): 948–54.
7. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011; 42 (6): 1775–7.
8. Dankbaar JW, Bienfait HP, van den Berg C, et al. DUST investigators. Wake-Up Stroke versus Stroke with Known Onset Time: Clinical and Multimodality CT Imaging Characteristics. *Cerebrovasc Dis*. 2018; 45: 236–44.





## VLOGA NEVROKIRURGA IN PRIKAZ KLINIČNIH PRIMEROV V NACIONALNI MEŽI TELEKAP

### THE ROLE OF NEUROSURGEON AND PRESENTATION OF CLINICAL CASES IN THE TELEKAP NATIONAL NETWORK (TELESTROKE)

*Tomaž Velnar, Tilen Žele, Roman Bošnjak*

#### POVZETEK

Z razvojem zdravljenja znotrajlobanjske patologije so razvili tudi računalniške sisteme in aplikacije za preprosto in hitro obveščanje ter prenos podatkov od mesta primarne diagnostike do specializiranih centrov. Tako se je izboljšala tudi oskrba obolelih. V Sloveniji je takšen sistem TeleKap, ki je zelo pomemben za nevrokirurško stroko. Nudi hiter in preprost dostop do podatkov, pomembnih za zdravljenje, in s tem mogoča hitrejšo ter kakovostnejšo zdravstveno oskrbo.

**Ključne besede:** klinični primer, nevrokirurgija, TeleKap, telemedicina

#### SUMMARY

In the age of information-communication technology, the TeleKap (TeleStroke) network is becoming increasingly important. It has been designed for fast and efficient management of stroke patients. In Slovenia, the TeleKap system is mainly used by neurologists in connection with ischemic and haemorrhagic strokes. In neurosurgery, the system is often utilised also for transmission of vital information concerning subarachnoid haemorrhage and trauma. Such communication system offers thorough information about the extent and location of bleeding and facilitates for the preoperative planning of the neurosurgical intervention. In view of good experience, we recommend to expand the TeleKap system to other neuro-centres in order to facilitate the patient management, their acute hospital care, and inter-speciality cooperation.

**Key words:** case presentation, neurosurgery, TeleKap (TeleStroke), telemedicine

#### UVOD

V obdobju informacijsko-komunikacijske tehnologije postajajo za hitrejšo in bolj dostopno zdravljenje v klinični medicini vse bolj pomembne telemedicinske povezave (1, 2). Njihova uporaba v medicini je prispevala k boljši organizaciji in strateškemu načrtovanju zdravstvenih dejavnosti, izboljšanju organizacije ter učinkovitosti in kakovosti zdravljenja. Eno izmed novejših področij uporabe informacijsko-komunikacijske tehnologije, ki pa se vse bolj razvija in postaja vedno bolj pomembno v vsakdanji klinični praksi, je tudi bolnišnična in ambulantna telenevrologija. Eden od njenih najpomembnejših potencialov je

prav izboljšanje dostopa do nevrološke oskrbe v področjih, kjer v neposredni bližini ni specializiranega nevrološkega centra (3, 4). Klinični pomeni telemedicinske stroje so predvsem možnost oddaljenega posvetovanja različnih strokovnjakov, kot so na primer nevrokirurgi, zmanjšanje časa dostopa do zdravstvene oskrbe in možnost posvetovanja na daljavo pri triaži ter ukrepanju pri obolenjih, kjer je čas kritičnega pomena (5–7).

## **MOŽNOSTI UPORABE SISTEMA TELEKAP V NEVROKIRURGIJI**

Telemedicinska mreža, ki jo uporabljamo v Sloveniji, je sistem TeleKap. Glavni namen razvoja in vpeljave tega sistem v klinično prakso je bila zahteva po hitri ter učinkoviti oskrbi obolelih z možgansko kapjo. Čas oskrbe je pri možganskih obolenjih izredno pomemben in pomembno vpliva na izid zdravljenja (3, 4). Sistem TeleKap omogoča hitro in strokovno vrednotenje podatkov o nevroloških okvarah in boleznih, ustrezno načrtovanje zdravljenja ter pravilno ukrepanje ob sprejemu. S takšnim hitrim načinom obveščanja in prenosom slikovnih preiskav iz perifernih bolnišnic v centre, ki so specializirani za zdravljenje nevroloških obolenj, je tudi izid zdravljenja boljši (8–10).

Podobno kot v nevrologiji je hitro ukrepanje potrebno tudi v nevrokirurški stroki (9). Nevrokirurgi sistem TeleKap pogosto uporabljajo za pridobivanje pomembnih informacij, največkrat v povezavi s poškodbami glave in pri zdravljenju subarahnoidnih krvavitev, saj nudi temeljite informacije o obsegu ter lokaciji krvavitve, olajša pa tudi predoperativno načrtovanje nevrokirurškega posega in nadaljnje načrtovanje zdravljenja (11). Ob sprejemu bolnika v splošno bolnišnico računalniški sistem slikovne podatke prenese centru TeleKap, kjer jih lahko pregledajo specialisti nevrološke in nevrokirurške stroke. Med podatki, ki so dostopni s slik na računalniškem sistemu, so pomembni predvsem tisti, ki vključujejo natančno lokacijo in vrsto znotrajlobanjskega patološkega procesa, pridružene poškodbe ali patološke procese, ki lahko prizadenejo tudi zunajlobanjska tkiva, obseg prizadetega možganskega tkiva zaradi krvavitve, ishemije ali edema. Te informacije niso pomembne le za nevrokirurge, ampak tudi za ostale medicinske stroke, predvsem takrat, ko je v primeru kombiniranih poškodb potrebno interdisciplinarno delovanje (12–14).

## **PRIKAZ PRIMEROV ZDRAVLJENJA Z UPORABO SISTEMA TELEKAP**

V času uporabe sistema TeleKap na Nevrološki kliniki v Ljubljani so bile nevrokirurške izkušnje pozitivne. Patologija, ki je bila preko sistema posredovana nevrokirurgom, je bila raznovrstna in je največkrat zajemala: I) poškodbe (epiduralni in subduralni hematomi, obtolčenine možganov, zlomi lobanjskih in obraznih kosti), II) možganskožilne bolezni (hemoragične in ishemične možganske kapi, anevrizme in arteriovenske malformacije), III) tumorsko patologijo, hidrocefalus in IV) možganski edem različnih etiologij (zaradi primarnih in sekundarnih možganskih neoplazem, možganski edem

zaradi dolgotrajne ishemije (na primer po oživljanju) in zastrupitev) in pri zdravljenju kritično bolnih otrok.

Največji delež bolnikov je v letu 2018 zajemal tiste z ishemično in hemoragično možgansko kapjo, kjer je bila potrebna kirurška oskrba z vstavitvijo senzorja za merjenje znotrajlobanjskega tlaka. Pri tistih, kjer je šlo za neobvladljiv znotrajlobanjski tlak zaradi možganskega edema, je bila potrebna vstavitev zunanje ventrikularne drenaže ali dekompresivna kraniektomija. Zdravili smo tudi bolnike zaradi znotrajmožganske krvavitve, kjer je bila potrebna operativna odstranitev hematoma in dodatno včasih še dekompresivna kraniektomija zaradi zniževanja povišanega znotrajlobanjskega tlaka, ki ni reagiral na druge ukrepe. Ostali bolniki, ki smo jih zdravili na kliniki in smo podatke o bolezni dobili s pomočjo sistema TeleKap, so predstavljali tiste s subarahnoidnimi krvavitvami in arteriovenskimi malformacijami, bolnike s poškodbo glave in z obolenji hrbtenice (degenerativna obolenja vratnega in ledvenega dela ter poškodbe hrbtenice različnih vzrokov).

## ZAKLJUČEK

Za učinkovito zdravljenja ob akutnih obolenjih živčevja je poleg tehnične podpore, ki vključuje informacijsko-komunikacijsko tehnologijo, pomembno tudi tesno sodelovanje strokovnjakov različnih strok. Glede na dosedanje zelo pozitivne izkušnje s sistemom TeleKap v nevrokirurgiji predlagamo, da takšnega sistem ne bi uporabljale samo nevrološke in nevrokirurške specialnosti v Sloveniji, ampak bi ga bilo smiselno razširiti tudi na področje travmatologije ter drugih interventnih in kirurških strok. Tako bi lahko bistveno pripomogli h kakovostnejši in hitrejši zdravstveni oskrbi.

## SKLEPNE MISLI

Dobri rezultati zdravljenja so odvisni od tesnega sodelovanja med različnimi strokami.

Sistem TeleKap je tudi za nevrokirurge nepogrešljiv pri zdravljenju bolnikov z nujnimi kirurškimi obolenji, predvsem za tiste, ki so premeščeni iz oddaljenih centrov.

Zaradi dobrih izkušenj pri uporabi sistema TeleKap bi bilo smiselno ta informacijski sistem razširiti še na druga klinična področja medicine.

## LITERATURA

1. Hess DC, Audebert HJ. *The history and future of telestroke*. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9 (6): 340–50.

2. Mutgi SA, Zha AM, Behrouz R. Emerging subspecialties in neurology: telestroke and teleneurology. *Neurol.* 2015; 84 (22): 191–3.
3. Muller-Barna P, Hubert GJ, Boy S, et al. TeleStroke units serving as a model of care in rural areas: 10-year experience of the TeleMedical project for integrative stroke care. *Stroke.* 2014; 45 (9): 2739–44.
4. Blacquiere D, Lindsay MP, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Telestroke Best Practice Guidelines Update 2017. *Int J Stroke.* 2017; 12 (8): 886–95.
5. Niazkhani Z, Pirnejad H, Khazaei PR. The impact of health information technology on organ transplant care: A systematic review. *International Journal of Medical Informatics.* 2017; 100: 95–107.
6. Zhou H, Shi L, Mao YP, et al. Diffusion of new technology, health services and information after a crisis: a focus group study of the Sichuan "5.12" Earthquake. *International Journal of Health Planning and Management.* 2014; 29 (2): 115–23.
7. Jackson EM, Costabile PM, Tekes A, et al. Use of Telemedicine During Interhospital Transport of Children With Operative Intracranial Hemorrhage. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19 (11): 1033–8.
8. Wang S, Lee SB, Pardue C, et al. Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health stroke scale via telestroke. *Stroke.* 2003; 34 (10): 188–91.
9. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, et al. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke.* 2017; 12 (5): 502–9.
10. Sanders KA, Patel R, Kiely JM, et al. Improving telestroke treatment times in an expanding network of hospitals. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25 (2): 288–91.
11. Backhaus R, Schlachetzki F, Rackl W, et al. Intracranial hemorrhage: frequency, location, and risk factors identified in a TeleStroke network. *Neuroreport.* 2015; 26 (2): 81–7.
12. Demaerschalk BM, Bobrow BJ, Raman R, et al. CT interpretation in a telestroke network: agreement among a spoke radiologist, hub vascular neurologist, and hub neuroradiologist. *Stroke.* 2012; 43 (11): 3095–7.
13. Schwamm LH, Holloway RG, Amarenco P, et al. A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2009; 40 (7): 2616–34.
14. Puetz V, Bodechtel U, Gerber JC, et al. Reliability of brain CT evaluation by stroke neurologists in telemedicine. *Neurol.* 2013; 80 (4): 332–8.



# PRIMER BOLNICE S FABRYJEVO BOLEZNIJO

## FABRY DISEASE – PATIENT'S CASE

*Jana Kenda, Vid Zgonc*

### POVZETEK

Fabryjeva bolezen (FB) je na kromosom X vezana bolezen lizosomskega kopičenja zaradi zmanjšane ali odsotne aktivnosti encima  $\alpha$  galaktozidazo A (GLA) in posledično motene presnove glikosfingolipidov. Opisanih je več kot 900 mutacij GLA-gena, ki povzročajo različne klinične manifestacije bolezni. Ženske s FB so bile dolgo obravnavane kot lažje prizadete, prenašalke bolezni. Zaradi variabilne inaktivacije X-kromosoma je fenotip bolezni pri ženskah kompleksen in variira od asimptomatske do klasične oblike bolezni. Prizadetost osrednjega živčevja pri FB predstavlja enega glavnih vzrokov invalidnosti in zgodnje umrljivosti. Pogosto je ishemična možganska kap prvi resni zaplet FB in pri mnogih bolnikih šele ta privede do postavitve diagnoze. V prispevku je predstavljen primer bolnice s prehodno ishemično motnjo, pri kateri smo postavili diagnozo FB in odkrili novo mutacijo v genu za GLA.

**Ključne besede:** Fabryjeva bolezen, možganska kap, mutacija gena GLA

### SUMMARY

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder characterised by deficient or absent alpha-galactosidase A-activity (GLA) causing defects in glycosphingolipid metabolic pathway. Numerous, over 900, GLA-gene mutations have been identified causing a variety of clinical manifestations. Female FD patients were long considered less affected "carriers". However, because of the variable X-chromosome inactivation phenotypic variability in female heterozygote patients is complex, ranging from asymptomatic to classical disease manifestation. Cerebral manifestations of FD present a major and often debilitating burden of the disease. Notably in majority of the patients, stroke is the first serious complication of FD and many patients experience their first stroke before being diagnosed with FD. We report a case of a female patient presenting with transitory ischemic attack that was eventually diagnosed with FD and a new GLA-gene mutation.

**Key words:** Fabry disease, GLA-gene mutation, stroke

### UVOD

Fabryjeva bolezen (FB) je redka, multisistemska, na kromosom X vezana dedna bolezen. Mutacija v genu za encim  $\alpha$  galaktozidazo A (GLA) privede do njegove zmanjšane ali odsotne aktivnosti v lizosomih. Posledica je kopičenje



glikosfingolipidov, predvsem globotriaozilceramida (Gb3) in njegovih metabolitov, predilekcijsko v žilnem endoteliju, gladkih mišicah, ledvičnem epiteliju in živčevju (1). Opisanih je več kot 900 mutacij GLA-gena (2). Fenotip bolezni je odvisen predvsem od preostale aktivnosti encima, manj jasna pa je njegova povezava z genotipom. Poleg klasičnega fenotipa s prizadetostjo ledvic, srca, živčevja, kože, oči in prebavnega trakta so možne tudi blažje in kasneje v življenju izražene klinične slike ter vmesne različice (1, 2). Zbolijo vsi moški z gensko okvaro, najpogosteje s klasično obliko bolezni. Ženske niso le prenašalke bolezni, pojav bolezni pri njih je najverjetneje posledica inaktivacije X-kromosoma, posledičnega mozaicizma in različnega deleža celic z zmanjšano aktivnostjo GLA (3). Ker je inaktivacija kromosoma X variabilna, je pri ženskah fenotip bolezni še bolj raznolik in kompleksen, vključuje pa tudi klasično obliko bolezni (3, 4).

Prizadetost osrednjega živčevja pri FB predstavlja enega glavnih bremen bolezni, saj pogosto vodi v invalidnost in zgodnjo umrljivost (4). Ishemična možganska kap (IMK) in prehodna ishemična motnja (TIA) sta najpogostejša možganskožilna dogodka pri FB, opisane pa so tudi možganska in subarahnoidna krvavitev, tromboza venskih sinusov ter disekcija karotidnih arterij (4). Po podatkih registra bolnikov s FB se IMK pojavlja pri 6,9 % moških in 4,3 % žensk, v 87 % gre za ishemično obliko, v preostalem deležu pa hemoragično, ki je pogostejša pri moških (5). Tveganje za pojav IMK je najvišje med 35. in 45. letom, v tem starostnem obdobju je relativno tveganje za IMK pri moških 12,2-krat višje kot v splošni populaciji, pri ženskah pa 4,2-krat (4–6). Običajno moški utrpijo IMK prej kot ženske (povprečna starost moških 39 let in žensk 45,7 leta), vendar je kar precejšen delež žensk (17 %) utrpel IMK pred 30. letom (5). Ocenjujejo, da je FB vzrok IMK pri približno 1 % mladih bolnikov s kapjo in predstavlja okoli 3–5-odstotni delež med kriptogenimi kapmi (6, 7). Pogosto je IMK prvi resni zaplet FB, še posebej pri ženskah in bolnikih, mlajših od 30 let, pri mnogih bolnikih šele ta privede do postavitve diagnoze (pri 50 % moških in 38 % žensk) (4, 5, 8).

Najpogosteje je IMK pri FB posledica okvare drobnih žil, kar se kaže v obliki drobnih, subkortikalnih kapi ali kot T2 in FLAIR hiperintenzivne spremembe v globoki beli možganovini, ki so pogosto asimptomatske (4). IMK zaradi zapore večje možganske arterije je najpogosteje posledica kardioembolizma ob motnjah srčnega ritma ali arterijsko-arterijskega embolizma ob prizadetosti večjih arterij (4, 5, 9). Če v sklopu diagnostike ishemične možganske kapi opravljamo lumbalno punkcijo, lahko pri bolnikih s FB ugotovljamo v likvorju blago limfocitno pleocitozo, blago povišane proteine in normalne vrednosti glukoze (4).

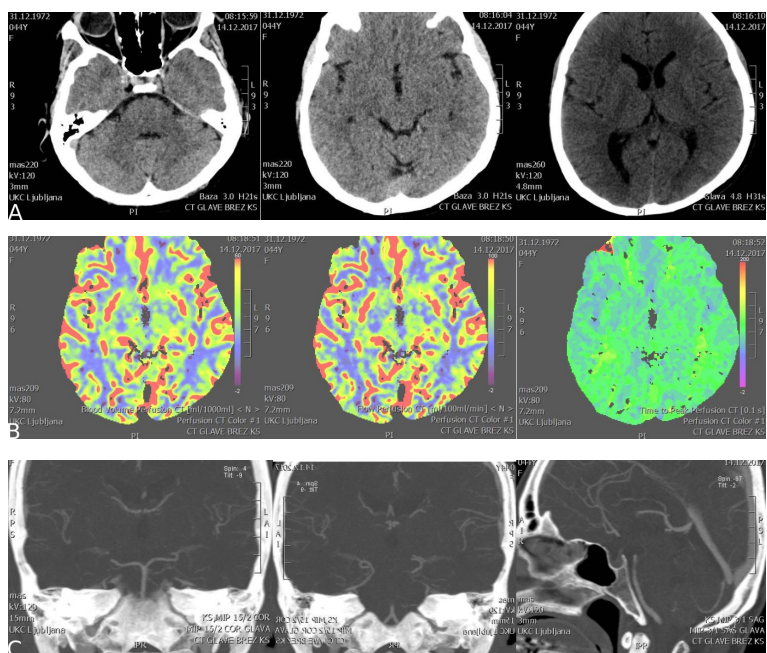
Patofiziološki mehanizem nastanka IMK ni jasen, povezujejo pa ga s kompleksnim prepletom vaskulopatije, sprememb krvnih komponent (v smeri protrombotičnega stanja) in pretoka krvi v možganskih arterijah – hiperperfuzija (10). Primarno vlogo pri nastanku vaskulopatije naj bi predstavljalo napredujoče kopičenje Gb3 v žilnem endoteliju in gladkih mišičnih celicah, kar sproži

vnetje, oksidativni stres, nastajanje reaktivnih kisikovih spojin, s posledično proliferacijo gladkih mišičnih celic in preoblikovanjem zunajceličnega matriksa (4, 11). Slednje prispeva k fibrozi, spremenjeni podajnosti žilne stene in endotelijski disfunkciji (10, 11). Povečano nastajanje reaktivnih kisikovih spojin zmanjšuje tudi biorazpoložljivost dušikovega oksida, kar vpliva na spremembo žilnega tonusa, reaktivnost in nadalje prispeva k endotelijski disfunkciji ter tudi pospeševanju ateroskleroze (4, 10). Poleg opisanega verjetno na razvoj vaskulopatije vplivajo še ostali genetski in klasični dejavniki tveganja za žilna obolenja (10).

V prispevku predstavljamo primer bolnice s prehodno ishemično motnjo, pri kateri smo postavili diagnozo FB in odkrili novo mutacijo v genu za GLA.

## PRESTAVITEV PRIMERA

44-letna bolnica je zbolela decembra 2017 z nenadno nastalo motnjo govora in šibkostjo levih udov. Ob pregledu smo ugotavljali blago ptozo levo (prisotna že od mladosti), dizartrijo, blago parezo in ataksijo levih udov. Glede na časovno okno nastanka simptomatike je bila obravnavana kot kandidatka za intravensko trombolitično zdravljenje. Nativna CT (računalniška tomografija – computed tomography) glave svežih patoloških sprememb v možganovini ni prikazala, perfuzijsko slikanje in CT-angiografija vratnih in možganskih arterij sta bila v mejah normale (slika 1).



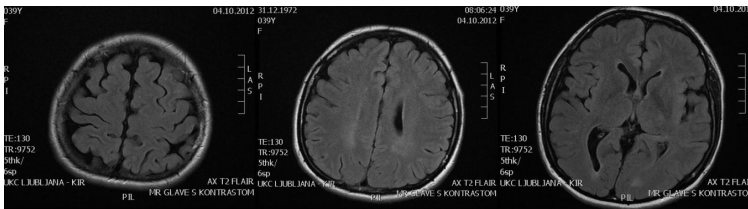
Slika 1. A: Slika nativne računalniške tomografije (computed tomography – CT) glave; B: CT- perfuzijsko slikanje; C: CT-angiografija – bazilarna arterija

Med obravnavo se je klinično stanje popolnoma popravilo, zato ni bila zdravljena z intravensko trombolizo. V EKG (elektrokardiogram) so bili vidni sinusni ritem, vertikalna os, znaki hipertrofije levega prekata. V osnovnih laboratorijskih izvidih ob sprejemu sta odstopali le blago povišani vrednosti troponina (S-Troponin I Ultra 0,262 µg/l) in D-dimerja (P-D dimer 887 µg/l). Za nadaljnjo obravnavo je bila sprejeta v Enoto za možgansko kap, uvedeni so bili parenteralna hidracija, antiagregacijsko zdravljenje, rosuvastatin v nizkem odmerku.

## Anamneza

Od otroštva ima pekoče bolečine v dlaneh in stopalih ob porastih telesne temperature. Poleg tega je opažala, da se zelo malo poti. Od leta 2000 so se ji začele pojavljati bolečine v predelu ramen, vratu, ki so se z leti stopnjevale in postale stalno prisotne. Ob tem je postala tudi izrazito utrudljiva. Od leta 2007 je bila spremljana pri nevrologih zaradi blagih, topih zatilnih glavobolov, ki so se pojavljali 2–3-krat mesečno in so bili opredeljeni kot tenzijski. Leta 2011 je bila ob poslabšanju glavobola obravnavana na Infekcijski kliniki. Zaradi suma na borelijski meningitis je bila opravljena lumbalna punkcija, pri čemer so ugotavljali blago limfocitno pleocitozo z normalnimi vrednostmi glukoze in proteinov (likvor: 19 levkocitov, proteini 0,62 g/l, glukoza 2,5 mmol/l). V likvorju je bil prisoten nizek titer borelijskih IgG. Zdravljena je bila s ceftriaksonom, kultura likvorja pa je bila negativna. Po treh mesecih je bila lumbalna punkcija ponovljena, likvorski izvid je bil podoben predhodnemu (15 levkocitov – limfocitna predominanca, proteini 0,51 g/l, glukoza 1,9 mmol/l), borelijska protitelesa po metodi indirektna imunofluorescence pa so bila negativna tako v serumu kot likvorju. V nadaljevanju je bila leta 2011 in ponovno leta 2012 opravljena magnetnoresonančna (MR) preiskava glave, kjer niso bilo videti prepričljivih, patoloških sprememb v možganovini (slika 2). Leta 2014 je utrpela 3–4 ure trajajočo epizodo dvojnega vida, brez druge simptomatike. Opravljena je bila kontrolna MR glave, kjer pa so opisovali majhne T2 in FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) hiperintenzivne lezije v subkortikalni belini obeh frontalnih režnjev (6 desno, 3 levo) in v periventrikularni belini levo okcipitalno, brez svežih lezij na sekvenci DWI (diffusion-weighted imaging) in brez obarvanja po aplikaciji kontrastnega sredstva. Na MR-angiografiji možganskih arterij ni bilo posebnosti. Ocenjeno je bilo, da gre za ishemične lezije, zato je bila opravljena dodatna diagnostika.

V osnovnih laboratorijskih izvidih ni bilo posebnosti. Transkranijski Doppler (TCD) z manevrom po Valsalvi je bil negativen. Ultrazvočna preiskava (UZ) vratnih arterij je bila v mejah normale. Pri testih trombofilije je odstopal le prehodno povišan D-dimer. Revmatolog ni ugotavljal znakov vaskulitisa. V terapiji je bila uvedena acetilsalicilna kislina.



*Slika 2. Magnetna resonanca (MR) glave 2012, brez prepričljivih patoloških sprememb v možganovini*

Od leta 2011 je bila spremljana pri kardiologu zaradi naključno ugotovljenih sprememb v EKG (prehodno negativni T-valovi v prekordialnih odvodih in odvodih spodnje stene). Na obremenitvenem testiranju so ugotovili denivelacije ST-spojnice za do 3 mm v prekordialnih odvodih pri 75 W, zato je bila opravljena CT-angiografija koronarnih arterij, kjer ni bilo posebnosti. Leta 2016 so se ji pojavile omotice, občasne palpitacije, občutek zbadanja v prsnem košu. Ob tem so ultrazvočno ugotavljali koncentrično hipertrofijo levega prekata. Holter monitoring je bil v mejah normale.

Pri nefrologu je bila obravnavana od leta 2014 zaradi ponavljajočih se okužb sečil in v nadaljevanju tudi spremljana zaradi proteinurije (1 g/l, povečano razmerje albumin/kreatinin v urinu).

V zadnjem letu je bila na pregledu tudi pri pulmologu zaradi suma na astmo.

V terapiji je prejela Aspirin P 100 mg, Mirzaten 15 mg, DuoResp dva vpiha.

Desnična. Kadička. V družini je imela mama že zgodaj težave s srcem. Ima dva sinova, eden izmed njiju ima prav tako pekoče bolečine v stopalih in dlaneh.

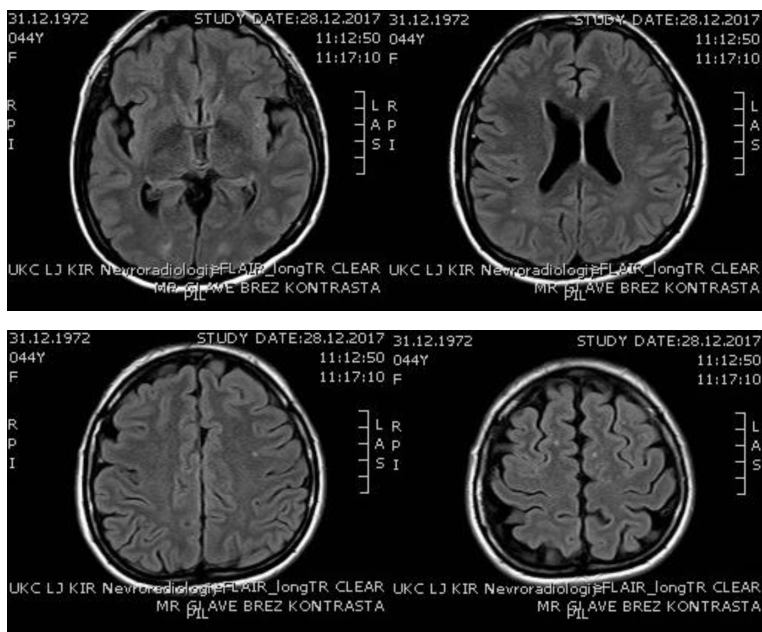
## **Nadaljnji potek**

Opravljena je bila razširjena diagnostika v smeri vzrokov IMK pri mladih.

V laboratorijskih izvidih – hemogram, diferencialna krvna slika, testi ledvične funkcije, hepatogram, sedimentacija eritrocitov, C-reaktivni protein, glukoza, glikiran hemoglobin, lipidogram, testi koagulacije, ščitnični hormoni, testi trombofilije, presejalni revmatski testi – ni bilo posebnosti. Blago povišane vrednosti troponina so vztrajale, prav tako je bil blago povišan pro-BNP (S-Troponin I Ultra 0,245 µg/l; S-NT-pro BNP 558,7 ng/l). Osnovna analiza urina je potrdila proteinurijo (U-Proteini 1 poE). Opravljen je bil oftalmološki pregled, kjer so bile ugotovljene vejičaste motnjave roženice (cornea verticillata), kar je bilo ugotovljeno že leta 2009 po pregledu naknadno pridobljene bolničnice dokumentacije.

Na MR glave so bile vidne glede na MR 2014 dodatne, starejše T2 in FLAIR hiperintenzivne lezije obojestransko frontalno in periventrikularno desno

okcipitalno (slika 3). Brez lezij na sekvencah DWI ali SWI (Susceptibility weighted imaging).

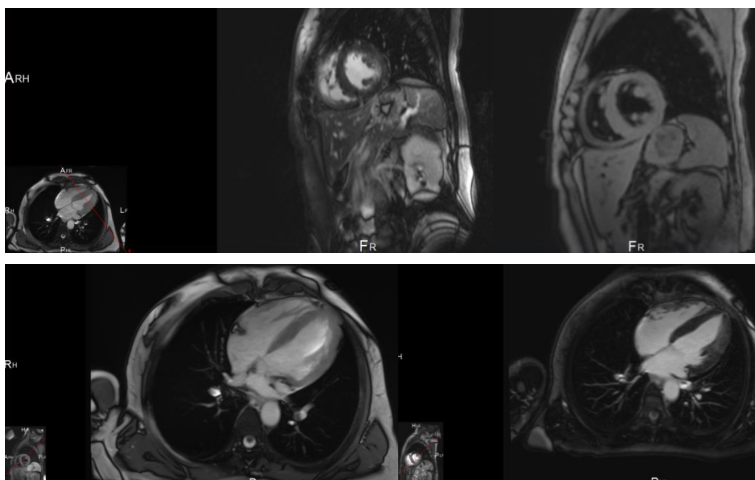


*Slika 3. Magnetna resonanca (MR) glave 2017. Dodatne FLAIR hiperintenzivne lezije obojestransko frontalno in periventrikularno desno okcipitalno*

Na UZ-pregledu srca so opisovali kardiomiopatijo z blago zadebelitvijo infero- in anterolateralne stene z regionalnim znižanim kazalnikom deformacije. Iztisni delež je bil normalen (67 %), znižan GLS (- 17,6 %) ter blaga diastolična disfunkcija z normalnim polnilnim tlakom.

Na naknadno opravljenem MR srca so opisovali povišan signal v področju posterolateralne stene – srednji del in apeks – ter dodatno točkasto povišan signal v področju narastišča desnega ventrikla na levega (slika 4).

Glede na klinično sliko je bilo opravljeno genetsko testiranje, ki je razkrilo novo varianto mutacije v eksonu 5, c.872delGp. (Gly261Vals\*8), ki povzroči premik bralnega okvirja na kodonu Gly261. Plazemske vrednosti lyso-Gb3 so bile povišane (tabela 1).



Slika 4. Magnetna resonanca (MR) srca 2018. Hipertrofija levega ventrikla s prizadetostjo antero- in inferolateralne stene

Tabela 1. Izvid genetskega testiranja

| biomarker/gen | rezultat                                   | referenca   | interpretacija | metoda  |
|---------------|--|-------------|----------------|---|
| lyso-Gb3      | 17,5 ng/ml                                 | ≤1,8 ng/ml  | patološko      | tekoča kromatografija masna spektrometrija        |
| GLA           | heterozigot<br>c.782delG p.(Gly261Valfs*8) | NM_000196.2 | patološko      | sekvenciranje naslednje generacije (NGS Illumina) |

Lyso-Gb3 – globotriaosylsphingosine, NGS – next- generation sequencing

Za nadaljnje zdravljenje in dodatno diagnostiko družinskih članov je bila napotena v Center za zdravljenje FB v Slovenj Gradcu.

## ZAKLJUČEK

Opisani klinični primer ponazarja, da je pri obravnavi mladega bolnika z IMK pomembno pomisliti tudi na FB kot možen vzrok kapi, ne glede na spol. Tudi ženske s FB imajo lahko klasično obliko bolezni s pomembno klinično prizadetostjo, poleg tega zbolevalo z IMK v podobni meri kot moški bolniki. Pri prepoznavanju bolezni je bistvena anamneza (akroparestezije, bolečine, anhidroza, gastrointestinalni simptomi ...), vključno z družinsko. Na začetku si pri diagnostiki lahko pomagamo z oftalmološkim pregledom in analizo urina (proteinurija), za dokončno postavitev diagnoze pa je, še posebej pri ženskah, potrebno genetsko testiranje. Ustrezna prepoznava bolezni omogoča specifično zdravljenje teh bolnikov in ne nazadnje tudi zgodnejše odkritje ter zdravljenje bolezni pri njihovih potomcih in sorodnikih.



## LITERATURA

1. Germain DP. *Fabry disease*. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 30.
2. Koulousios K, Stylianou K, Pateinakis P, et al. *Fabry disease due to D313Y and novel GLA mutations*. *BMJ Open*. 2017; 7 (10): e017098.
3. Guffon N. *Clinical presentation in female patients with Fabry disease*. *J Med Genet*. 2003; 40 (4): e38.
4. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, et al. *Cerebrovascular Involvement in Fabry Disease*. *Stroke*. 2015; 46: 302–13.
5. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. *Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry*. *Stroke*. 2009; 40 (3): 788–94.
6. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. *Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the FabryRegistry*. *Mol Genet Metab*. 2008; 93 (2): 112–28.
7. Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, et al. *Prevalence of Fabry disease in stroke patients-a systematic review and meta-analysis*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23 (5): 985–92.
8. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, et al. *Females with Fabry's disease - an interdisciplinary diagnostic and therapeutic challenge*. *Med Klin (Munich)*. 2010; 105 (9): 627–34.
9. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. *Acute Cerebrovascular Disease in the Young*. *Stroke*. 2013; 44: 340–9.
10. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, et al. *The cerebral vasculopathy of Fabry disease*. *J Neurol Sci*. 2007; 257 (1): 258–63.
11. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, et al. *Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features*. *Curr Treat Options Neurol*. 2016; 18 (7): 33.



# MOŽGANSKE KAPI PRI BOLNIKIH S FABRYJEVO BOLEZNIJO

## ISCHAEMIC STROKE IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE

*Andreja Cokan Vujkovic*

### POVZETEK

Fabryjeva bolezen (FB) je redka bolezen kopičenja, ki se deduje vezano na X-kromosom. Zaradi mutacije na X-kromosomu v telesu primanjkuje encima  $\alpha$ -galaktozidaze A, kar povzroči kopičenje sfingolipidov v celicah različnih organov. Klasična oblika bolezni se kaže že v otroštvu v obliki akroparestezij, značilnih kožnih sprememb (angiokeratomi), motnjav v roženici (cornea verticillata) in zmanjšane zmožnosti potenja (hipo-/anhidroza). V srednji odrasli dobi se klinično izrazi prizadetost tarčnih organov: ledvic, srca in možganov. Ženske, ki so heterozigoti, so lahko asimptomatske, lahko pa imajo bolezen, težko kot moški. Značilnost bolezni je pojavnost možganskih kapi, in to razmeroma pogosto pri obeh spolih. Mehanizmi niso popolnoma pojasnjeni, verjetno pa gre za kombinacijo prizadetosti malega ožilja zaradi kopičenja sfingolipidov v endotelnih celicah in posledico trombemboličnih dogodkov ob pogostih motnjah srčnega ritma. Nevrologi lahko pomislijo na FB pri bolnikih, ki so imeli ali imajo akroparestezije, pri mladih s kriptogeno kapjo in s slikovnimi metodami dokazanimi spremembami v beli možganovini. Od leta 2003 imamo v Sloveniji na voljo encimsko nadomestno zdravljenje, ki se je izkazalo za učinkovito, še posebej če se začne dovolj zgodaj, ko še ni prisotnih ireverzibilnih okvar tarčnih organov.

**Ključne besede:** Fabryjeva bolezen, možganska kap

### SUMMARY

Fabry disease is an X-linked rare storage disease. Mutation on X chromosome results in deficient activity of the enzyme  $\alpha$ -galactosidase A which causes sphingolipids to accumulate in cells of various organs. In classic phenotype of the disease, symptoms start in childhood with acroparaesthesias, typical skin lesions (angiokeratomas), corneal opacities (cornea verticillata), and hypo/anhidrosis. When reaching mid-adult ages of life, patients develop failure of the target organs: kidney, heart, and brain. Females are heterozygotes and show wide range of symptoms. Some women are asymptomatic, but some of them can be as severely affected as males. Characteristics of the Fabry disease are also strokes even in very young persons of both sexes. The mechanisms of strokes are still not completely understood, probably they are partly due to vascular endothelial accumulation of sphingolipids and as a consequence of thromboembolic events due to cardiac arrhythmias which are common complication of the disease. Since 2003, there is an enzyme replacement therapy available in Slovenia, which has proven to be effective, especially if

treatment is initiated early enough, before irreversible changes occur in the target organs.

**Key words:** Fabry disease, stroke

## UVOD

Pri Fabryjevi bolezni (FB) je zaradi mutacije na X-kromosomu zmanjšana ali odsotna aktivnost encima  $\alpha$ -galaktozidaze A ( $\alpha$ -Gal A), kar povzroči progresivno kopičenje globotriaoasilceramida (Gb3) praktično v vseh celicah v telesu (1). Klinične manifestacije FB so raznolike in se pri bolnikih s klasičnim fenotipom FB pojavijo pri starosti okoli deset let kot akroparestezije, hipo- ali anhidroza in postprandialne driske. Bolniki imajo kožne spremembe (angiokeratome) in motnjave v roženici (cornea verticillata), kar pa sicer ni patognomonično za to bolezen. Največkrat postane bolezen prepoznana šele v začetni odrasli dobi, ko se klinično izrazi prizadetost tarčnih organov: ledvic, srca in možganov. FB štejemo primarno kot napredujočo bolezen malih krvnih žil z ishemičnimi in degenerativnimi lezijami omenjenih tarčnih organov, prisotna pa je tudi prizadetost večjih žil (makrovaskularna prizadetost). Končna ledvična odpoved, življenjsko ogrožajoče srčnožilne in možganskožilne komplikacije povzročajo prezgodnjo umrljivost pri nezdravljenih bolnikih (2). Moški umirajo 20 let prej, ženske pa približno 10 let prej v primerjavi s splošno populacijo (3). V Sloveniji je od leta 2003 na voljo nadomestno encimsko zdravljenje.

## PRIZADETOST ŽIVČEVJA PRI FABRYJEVI BOLEZNI

Pri FB so prizadeti periferni, avtonomni in centralni živčni sistem. Najzgodnejše manifestacije bolezni so s strani prizadetosti perifernega in avtonomnega živčevja. Otroci imajo pekočine v dlaneh in stopalih (akroparestezije), se ne potijo (hipo-/anhidroza) in imajo postprandialne driske. Bolniki imajo številne znake in simptome s strani prizadetosti centralnega živčnega sistema. Imajo pogoste glavobole, tinitus, vrtoglavice, možna je tudi nenadna oglušelost. Številni Fabryjevi bolniki so depresivni, imajo motnje osebnosti, obnašanja in kognitivni upad, vendar pa ni jasno, ali gre za znake v okviru osnovnih patoloških procesov (primarni vzrok) ali pa za posledico bolezni (sekundarni vzrok) (4).

Možganske spremembe pri FB so odraz dogajanja tako na velikih kot tudi na majhnih žilah. Izrazitejše kopičenje v endotelnih celicah majhnih žil naj bi bil glavni razlog za nastanek lezij v beli možganovini in možganskih kapi (5). Hiperintenzivne lezije v možganih so običajno simetrične in se pojavljajo kot posamezne, lahko pa jih je tudi več, njihovo število se z leti večja. V tretji dekadi življenja Fabryjevih bolnikov so prisotne pri skoraj 70 % bolnikov, pri 54 letih pa pri vseh (6). Večinoma gre za asimptomatske spremembe, vendar pa je njihov obseg večji pri bolnikih s kapjo (7). Lezije so lahko zelo podobne

tistim z multiplo sklerozo (8). Med presejanjem bolnikov z multiplo sklerozo so diagnosticirali tudi razmeroma veliko število bolnikov s FB (8). Drugi zelo značilen znak FB je razširjena in zavita (tortuozna) bazilarna arterija (t. i. dolichoektazija), ki je pomembno širša v primerjavi s splošno populacijo. Pojav dolichoektazije opažamo pri 56 % moških in pri 35 % žensk (9).

## MOŽGANSKE KAPI PRI FABRYJEVI BOLEZNI

Najpogostejši možganskožilni dogodki FB so tranzitorne ishemične atake (TIA), večina kapi pa je ishemičnih (86 %), nekaj pa je tudi hemoragičnih (14 %) (10, 11). Po podatkih iz registrov ocenjujemo prevalenco kapi pri moških bolnikih s FB na 6,9 %, pri ženskih bolnicah na 4,3 %, kar je precej višje kot v splošni populaciji. Kap je pogosto tudi prvi znak FB. Starost, pri kateri pride do prve kapi, je pri moških 39 let in pri ženskah 46 let. Pri mladih v starostni skupini 35–45 let je tveganje za nastanek kapi kar 4,2-krat višje kot v splošni populaciji. Pojavnost ponovnih kapi pa z leti še narašča. Pri bolnikih s FB, ki so utrpeli kap, so bile v primerjavi z bolniki, ki niso utrpeli kapi, pogostejše motnje srčnega ritma (32,6 % in 12,7 %), predhodne TIA (36,2 % in 5,4 %) in arterijska hipertenzija (52,9 % in 20,5 %) (10). Vzrok ishemičnih možganskih kapi so dogajanja na majhnih žilah (10). Prizadetost majhnih žil pogosto srečujemo pri FB in se kaže kot majhne lakunarne in/ali neme kapi ali pa kot asimptomatske kronične hiperintenzivne lezije bele možganovine (5).

Pogoste so tudi asimptomatske (neme) kapi, ki se prav tako pojavljajo že zgodaj. Pojavnost teh pri FB še ni znana (12). Možganskožilni zapleti so zelo pomembni, ker so tudi glavni vzrok obolevnosti in zgodnje umrljivosti pri obeh spolih (10). Srčni embolizmi, ki nastanejo največkrat zaradi motenj srčnega ritma in so posledica prizadetosti srca pri FB, povzročajo kapi v povirju velikih žil. Ker naj bi bila FB še posebej pogosta pri mlajših (pod 50. letom) in pri tistih brez jasnega vzroka (kriptogene kapi), so te bolnike prepoznali kot posebno rizično skupino in jih testirali na FB. Rezultati teh presejalnih raziskav so bili zelo različni. Nekatere presejalne raziskave so ugotovile pojavnost FB pri možganski kapi med 0,5 % in 3,9 %, pri drugih pa sploh niso našli nobenega bolnika s FB. Razlike med rezultati so posledica uporabe različnih diagnostičnih testov in različnih populacij, ki so bile testirane (starost in spol) (13). Za potrditev FB je potrebna genska analiza z identifikacijo patološke mutacije (14). Rolfs s sodelavci je opravil eno največjih presejalnih raziskav na mladih bolnikih s kriptogeno kapjo v Evropi in ugotovil pogoste mutacije za FB pri teh bolnikih. Ugotovili so prisotno mutacijo pri kar 4,9 % moških in 2,4 % žensk s kapjo, vendar pa ni bilo objavljenih podatkov, za katere mutacije je šlo in kakšen je bil tip teh mutacij (15). Nadalje nobena raziskava ni potrdila takšne pogostosti mutacije in velika verjetnost je, da so bile vključene mutacije, pri katerih ni znan njihov klinični pomen, ali pa celo polimorfizmi (14). Pomembno je, da pri ugotovljeni mutaciji potrdimo, da gre za dejansko patološko mutacijo, ki povzroča bolezen. Pri takšnih primerih je potrebna obsežna in celovita klinična obravnava v referenčnem centru. Na podlagi družinske anamneze, kliničnega

pregleda, biokemičnih testov, funkcionalnih preiskav in tipa mutacije se multidisciplinarno dokončno opredeli, ali gre za patološko mutacijo in ali je treba bolezen zdraviti z nadomeščanjem encima (13, 14, 16).

Ob akutni možganski kapi težko diagnosticiramo FB le na podlagi slikovnih metod, saj se možganska kap pri FB glede na tip in lokalizacijo ne razlikuje od drugih vzrokov (10). Pri obravnavi akutnih možganskožilnih zapletov se v praksi v akutni fazi uporabljata le CT in CTA, večina tipičnih znakov za FB pa je vidnih le na MRI (žilne spremembe in hiperintenzivnosti bele možganovine). Morda nas na FB lahko opozori le dolihoektatična bazilarna arterija, če se ustrezno prikaže. Pomembna podatka sta starost bolnika (pod 50 let) in ocena vzroka nastanka kapi (kriptogena kap).

## ZAKLJUČEK

Fabryjeva bolezen spada med redke bolezni in je najpogostejša bolezen kopičenja z multiorgansko prizadetostjo. Akutna možganska kap je eden prvih in zgodnjih znakov bolezni. Nevrologi lahko posumijo na Fabryjevo bolezen pri mladih bolnikih s kriptogeno kapjo, ki so imeli oz. imajo akroparestezije in imajo lezije bele možganovine, ter še posebej pri bolnikih, ki imajo prizadetost še ostalih tarčnih organov ali pozitivno družinsko anamnezo zgodnje obolevnosti in umrljivosti. Ker je na razpolago učinkovito zdravljenje, je pomembna zgodnja prepoznavna bolezni.

## LITERATURA

1. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beauder AL, Sly WS, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 3733–74.
2. Germain DP, Charrow J, Desnick R, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. In *J. Med. Genet* 2015; 52 (5): 353–8.
3. Schifmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephro Dial Transplant* 2009; 24: 2102–11.
4. Bersano A, Lanfranconi S, Valcareghi C, et al. Neurological features of Fabry disease. Clinical, pathophysiological aspects and therapy. In *Acta neurologica Scandinavica* 2012; 126 (2): 77–97.
5. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, et al. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2007; 257: 258–63.
6. Fellgiebel A, Müller MJ, Mazanek M, et al. White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology*. 2005; 65: 600–2.
7. Matute C, Domercq M, Pérez-Samartín A, et al. Protecting white matter from stroke injury. *Stroke*. 2013; 44: 1204–11.
8. Böttcher T, Rolfs A, Tanislav C, et al. Fabry disease - underestimated in the differential diagnosis of multiple sclerosis? *PLoS One*. 2013; 8:e71894.

9. Fellgiebel A, Keller I, Martus P, et al. Basilar artery diameter is a potential screening tool for Fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 31: 294–9.
10. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009; 40: 788–94.
11. Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, et al. Cerebral hemorrhage in Fabry's disease. *J Hum Genet.* 2010; 55: 259–61.
12. Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V, et al. Silent brain infarcts and leukoariosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology.* 2009; 72: 1823–1829.
13. Kolodny E, Fellgiebel A, Hiltz MJ, et al. Cerebrovascular Involvement in Fabry Disease. Current Status of Knowledge. *Stroke.* 2015; 46: 302–13.
14. Van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014; 51 (1): 1–9.
15. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794–6.
16. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a »Kidney Disease: Improving Global Outcomes« (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91 (2): 284–93.



# POMEN NACIONALNEGA CENTRA ZA FABRYJEVO BOLEZEN V SPLOŠNI BOLNIŠNICI SLOVENJ GRADEC

## IMPORTANCE OF THE NATIONAL CENTER FOR FABRY DISEASE IN THE GENERAL HOSPITAL SLOVENJ GRADEC

*Bojan Vujkovic*

### POVZETEK

Obravnavo redkih bolezni, med katere spada tudi Fabryjeva bolezen, je zelo specifična in kompleksna. Zato jih ne moremo obravnavati na enak način kot ostale »masovne bolezni«. Pri tem pa ni pomembno zagotoviti le zdravila, ampak je pomembna obravnava, katere osnova sta multidisciplinarni pristop in celovita obravnava bolnikov.

V Splošni bolnišnici Slovenj Gradec smo že zelo zgodaj ugotovili te posebnosti redkih bolezni in že leta 2004 ustanovili Center za zdravljenje Fabryjeve bolezni, ki še danes predstavlja edini nacionalni center za zdravljenje ene od redkih bolezni v Sloveniji. Z leti smo vzpostavili standard obravnave Fabryjeve bolezni, ki ga v sodelovanju z našimi bolniki nadgrajujemo in izboljšujemo. Že od začetka smo vzpostavili način delovanja, ki postavlja bolnika v središče, izvajalci pa se vključujejo glede na potrebe bolnika. Pomen nacionalnega referenčnega centra pa poleg skrbi za bolnike zajema tudi širše dejavnosti na področju osveščanja strokovne in laične javnosti o pomenu redkih bolezni. Za strokovni nivo centra pa je pomembno tudi njegovo izobraževalno in raziskovalno delo. Pri večini naših dejavnosti pa se usklajujemo z društvom bolnikov.

**Ključne besede:** celovita obravnava, društvo bolnikov, Fabryjeva bolezen, multidisciplinarni pristop, nacionalni center, redke bolezni

### SUMMARY

Management of rare diseases, including Fabry disease, is very specific and complex. Therefore, they cannot be managed in the same way as other "mass diseases". However, it is important not only to provide medication, but also management, which is based on a multidisciplinary approach and a comprehensive management of patients.

In the General Hospital Slovenj Gradec, we have become aware of these special features of rare diseases very early, and consequently in 2004 established the Fabry Centre, which is still the only national centre for the treatment of one of the rare diseases in Slovenia. Over the years, we have established a standard of management for Fabry disease, which is being upgraded and improved through cooperation with our patients. From the beginning, we have established an approach where we put the patient in the centre of activities, and healthcare



providers are involved according to the needs of the patient. In addition to the care for our patients, the importance of the national reference centre also includes activities to raise awareness of the importance of rare diseases for health professionals and public. In addition, educational and research work is also important for the professional level of the centre. It is important that most of our activities are coordinated with our patient association.

**Key words:** comprehensive management, Fabry disease, multidisciplinary approach, national centre, patient organisation, rare diseases

## UVOD

V svetu ni enotne opredelitve za redke bolezni. Običajno štejemo bolezni za redke, kadar prizadenejo največ 5 na 10.000 oseb. Po nekaterih ocenah naj bi v Evropski uniji 6–8 % prebivalcev bolehalo za eno izmed 5.000–8.000 redkih bolezni: to pomeni od 27 do 36 milijonov bolnikov (1). Redkost teh bolezni pogosto povzroča težave ne le pri njihovem prepoznavanju in zdravljenju, ampak tudi pri njihovi obravnavi. Ker so redke bolezni praviloma kronične, pogosto zahtevajo celovito medicinsko obravnavo, katere osnova je multidisciplinarni pristop (2).

Pri razvoju centra za Fabryjevo bolezen (FB) smo se glede vsebine delovanja oprli na mednarodne smernice in priporočila za organizacijo obravnave redkih bolezni, upoštevali pa smo tudi Načrt dela na področju redkih bolezni v Republiki Sloveniji (2, 3).

## VLOGA IN DELOVANJE CENTRA V PRAKSI

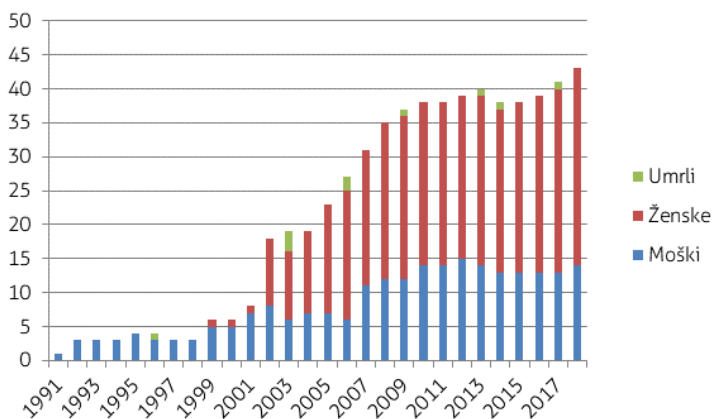
Na podlagi omenjenih dokumentov smo opredelili vlogo Centra za zdravljenje Fabryjeve bolezni v praksi v naslednjih točkah:

1. Zadostnost in kapacitete
2. Diagnostika in presejanje
3. Multidisciplinarni pristopi in tim
4. Organizacija zdravljenja
5. Registri
6. Programi za osveščanje in edukacijo
7. Raziskovanje
8. Smernice
9. Mednarodno sodelovanje in mreženje
10. Sodelovanje z društvom pacientov



## 1. Zadostnost in kapacitete

Eden ključnih elementov za nacionalni center je zadostno število bolnikov, saj s tem pridobivamo zelo pomembne praktične izkušnje. Našega prvega bolnika smo diagnosticirali »naključno«, kasneje pa smo z načrtnim pristopom diagnosticirali še veliko novih bolnikov iz različnih družin (slika 1).



Slika 1. Število bolnikov s Fabryjevo boleznijo v Sloveniji v obdobju od 1991 do 2018

Naše glavne metode za diagnosticiranje novih bolnikov so bile družinsko presejanje in edukacija v obliki sistematičnega izobraževanja zdravnikov različnih profilov.

Za kakovostno delo pa je bilo treba zagotoviti ustrezne kadre z ustrezno izobrazbo. Večina sodelavcev prihaja iz naše ustanove, vzpostavili pa smo odlično sodelovanje s kolegi iz Ljubljane, ki se aktivno vključujejo v dejavnosti Centra.

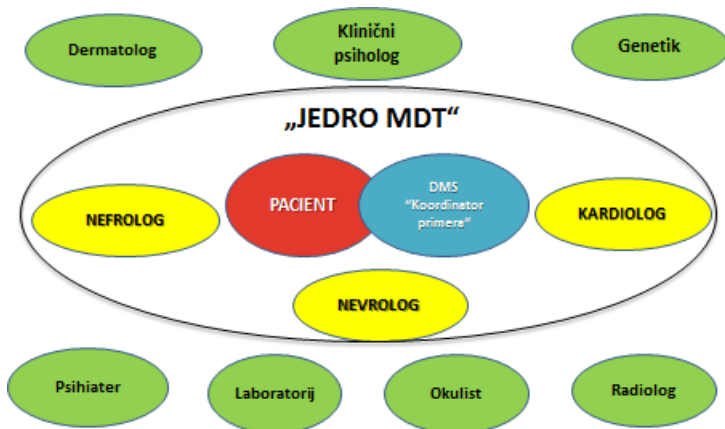
## 2. Diagnostika in presejanje

Na začetku je diagnostika predstavljala enega največjih problemov, saj takrat v naši državi nista bili na voljo ne encimska niti genska diagnostika te bolezni. Vzorce smo pošiljali v tujino, na rezultate pa čakali tudi po več kot leto dni. Zadnjih nekaj let pa odlično sodelujemo z laboratorijem Pediatrične klinike UKC Ljubljana, diagnostični testi pa so končani v nekaj dneh. Vzorno je tudi sodelovanje v primeru posvetovanja glede patogenosti mutacije in eventualnih dodatnih genetičnih testov. Redno izvajamo družinska presejanja (angl. screening), saj je to eden najbolj učinkovitih načinov odkrivanja novih bolnikov, predvsem otrok in ženskih bolnic. V primeru suma na FB nudimo svetovanje zdravnikom in bolnikom ter izpeljemo potrebne diagnostične postopke.

### 3. Multidisciplinarni pristopi in tim

V Centru smo z leti razvili model obravnave, pri katerem je bolnik v središču dogajanja. Osrednja oseba, ki se z njim povezuje, je diplomirana medicinska sestra, ki deluje kot koordinator (slika 2). Koordinator glede na potrebe bolnika vključuje ostale člane ožjega multidisciplinarnega tima, ki ga sestavljajo kardiolog, nefrolog in nevrolog. Po potrebi se vključujejo še ostali specialisti. Takšen način obravnave tudi močno izboljša dostopnost in hitrost obravnave bolnikov ne le ob rednih pregledih, ampak še posebej ob zapletih.

Delovanje, koordinacija in odločanje tima so določeni v pisnih dokumentih. Vsi vključeni specialisti so stalni in že več let vključeni v obravnavo FB, tako da imajo na tem področju potrebno znanje in izkušnje. Redni sestanki tima zagotavljajo celovitost in koordinacijo obravnave.



Slika 2. Shematski prikaz delovanja Centra za zdravljenje Fabryjeve bolezni (MDT – multidisciplinarni tim)

### 4. Organizacija zdravljenja

Pomembna vloga nacionalnega centra je tudi odločitev o uvajanju in začetku zdravljenja. Večina bolnikov, ki prejemajo encimsko nadomestno zdravljenje, se redno zdravi v Centru in prejema terapijo vsakih 14 dni. Po začetnem uvajanju zdravljenja nekateri bolniki nadaljujejo zdravljenje pri svojem osebnem zdravniku ali pa doma (angl. »home therapy«). Pred kratkim pa smo uvedli možnost uporabe specializiranega servisa za izvajanje zdravljenja na domu s pomočjo usposobljene medicinske sestre. Zdravstveno osebje in bolniki se pred nadaljevanjem zdravljenja ustrezno izobrazijo v Centru.

Po dogovoru se otroci s FB obravnavajo in zdravijo na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana, s katero vzorno sodelujemo. Center tudi redno in načrtno zbira rezultate obravnave ter zdravljenja otrok in jih vključuje v letna poročila ter

registre. Tudi odločitev o morebitnem prenehanju zdravljenja je v domeni Centra, vendar vedno v dogovoru z bolnikom in njegovo družino.

## **5. Registri**

Registri so zelo pomembni za zbiranje podatkov o boleznih in njihovi obravnavi ter zdravljenju, saj so poleg kliničnih raziskav edini način, da bolje spoznamo bolezni. Dogovorjeno je, da se podatki vseh slovenskih bolnikov s FB zbirajo v našem Centru, kjer jih potem obdelamo in redno vodimo tako v slovenskem kot tudi v dveh mednarodnih registrih. V kratkem pa pričakujemo vključitev še v nacionalni register za redke bolezni. Sodelovanje v registrih je prostovoljno, kljub temu pa so vsi naši bolniki vključeni v vse registre.

## **6. Programi za osveščanje in edukacijo**

Eden največjih problemov redkih bolezni je njihova prepoznavnost, saj se nanje običajno ne pomisli. Od nastanka Centra smo v vseh letih veliko naredili na osveščanju laične in strokovne javnosti. Poleg rednih prispevkov v lokalnih in nacionalnih medijih se redno udeležujemo tudi številnih strokovnih srečanj doma ter po svetu. Že več let skrbimo za sistematično izobraževanje zdravnikov različnih profilov v Sloveniji in v širši regiji. Še posebej je zadnja leta tudi v tujini postala prepoznavna naša Fabry šola. Študenti medicine in zdravniki pripravniki v naši bolnišnici pa se lahko v praksi spoznajo s FB.

## **7. Raziskovanje**

Center in njegovi člani se redno vključujejo v mednarodne raziskave, ves čas pa potekajo tudi raziskovalni projekti znotraj Centra. Izdelali smo tudi raziskovalni program, ki se vsako leto širi tako po številu projektov kot tudi po številu sodelujočih. Člani našega tima tudi redno objavljajo svoje dosežke v domačih in tujih publikacijah. Center vsako leto izda strokovno poročilo, ki ga posreduje tudi Ministrstvu za zdravje in direkciji ZZS.

## **8. Smernice**

Pomembno je, da so postopki pri obravnavi standardizirani in stalni, osnova za to pa so nacionalne smernice, ki smo jih izdali že leta 2006. Letos bomo smernice obnovili in posodobili. Vpeljali smo tudi različne kazalnike, ki jih redno spremljamo, dopolnjujemo in posodabljam. Ti kazalniki so, poleg običajnih, ki kažejo na prizadetost tarčnih organov in progres bolezni, namenjeni tudi za oceno obravnave. Med te prištevamo tiste, ki ocenjujejo uspešnost zdravljenja, realizacijo planiranih obiskov in terapij, beleženje ter poročanje o stranskih

učinkih zdravil. Kazalniki so pomembni za zagotavljanje kakovostne obravnave, skupaj s smernicami pa tudi za ohranjanje nivoja obravnave.

## 9. Mednarodno sodelovanje

Pri redkih boleznih je zelo pomembno mednarodno sodelovanje, saj lahko le na tak način vzdržujemo strokovni nivo. Poleg že omenjenih mednarodnih raziskav in projektov se stalno aktivno udeležujemo strokovnih srečanj na vseh nivojih. Z leti je z aktivnostjo postal naš Center tudi mednarodno prepoznaven in je tudi v regiji eden vodilnih na tem področju.

## 10. Sodelovanje z društvom pacientov

Že od samega začetka sta Center za zdravljenje Fabryjeve bolezni in Društvo bolnikov s Fabryjevo boleznijo tesno povezana, dejavnosti ter razvoj pa pod močnim vplivom društva bolnikov. Poleg rednih srečanj nameravamo v prihodnosti skupaj izdati knjižice o FB, ki bodo namenjene bolnikom in laični javnosti. Skupaj pa smo izdali knjižico z naslovom *Fabryjevo srce, verjemite nam!*, ki govori o življenju bolnikov s FB in vključuje tudi zgodbe tistih, ki bolnike zdravimo.

## ZAKLJUČEK

Naštete dejavnosti in model še vedno niso idealni, lahko pa predstavljajo dobra izhodišča za nadaljnji razvoj Centra. Osnovna načela razvoja bodo tudi v prihodnje še naprej temeljila na kakovosti, celovitosti in stalnosti obravnave ter povezovanju, in sicer z namenom še izboljšati obravnavo bolnika.

Naš model obravnave bolnika je prilagojen le eni redki bolezni in ga seveda ni možno le prekopirati na druga področja. Predstavljena izhodišča in izkušnje pa lahko služijo kot pomoč za delo in razvoj drugih modelov ter standardov. Pomembno pa je, da se tudi v širši družbi prepozna, da je obravnava redkih boleznih drugačna, način obravnave pa je treba prilagoditi vsaki bolezni.

## LITERATURA

1. *Priporočilo Sveta z dne 8. junij 2009 o evropskem ukrepanju na področju redkih bolezni (2009/c 151/02) (Citirano 2018 nov. 15). Dosegljivo na: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>.*
2. *Načrt dela na področju redkih bolezni v Republiki Sloveniji. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, September 2011 (Citirano 2018 nov. 15). Dosegljivo na: [http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS\\_Slovenia\\_NationalPlan.pdf](http://www.euoplanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_Slovenia_NationalPlan.pdf).*

3. *Centres of Reference for rare diseases in Europe: State-of-the-art in 2006 and recommendations of the Rare Diseases Task Force; December 2006 (Citirano 2018 nov. 15). Dosegljivo na: [http://www.eucerd.eu/?post\\_type=document&p=1334](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1334).*



# PREVALENCA GLAVOBOLA IN MIGRENE V SLOVENSKI DELOVNO AKTIVNI POPULACIJI TER NJUN VPLIV NA PRODUKTIVNOST

## PREVALENCE OF HEADACHE AND MIGRAINE IN THE SLOVENE WORKING POPULATION AND THEIR IMPACT ON PRODUCTIVITY

*Marjan Zaletel, Kaja Keček Plešec, Andraž Pegam, Bojana Žvan*

### POVZETEK

**Izhodišča:** V Sloveniji nimamo dovolj ustrezno zbranih epidemioloških podatkov o glavobolu in migreni. Namen te raziskave je bil oceniti razširjenost glavobola in migrene v slovenski delovno aktivni populaciji ter njun vpliv na produktivnost. Namen drugega dela raziskave je bil pridobiti vpogled v proces zdravljenja bolnikov z migreno.

**Metode:** Zbiranje podatkov je potekalo z računalniško podprtim spletnim anketiranjem. Prvi del raziskave je potekal na vzorcu 1.207 polnoletnih zaposlenih oseb z glavobolom, ki je bil reprezentativen za slovensko populacijo, drugi del raziskave pa je zajel 102 zdravnika družinske medicine in 50 nevrologov.

**Rezultati:** V prvem delu raziskave je 1.207 (70 %) od 1.724 anketirancev odgovorilo, da imajo glavobole, 8 % pa jih je imelo postavljeno diagnozo migrene. Približno 40 % anketirancev z diagnozo migrene in 16 % anketirancev brez diagnoze migrene je bilo v zadnjih treh mesecih zaradi glavobola odsotnih z dela vsaj en dan. Med anketiranci z diagnozo migrene je 30,1 % zaposlenih v zasebnem sektorju in 17,4 % zaposlenih v javnem sektorju ocenilo, da je migrena znatno vplivala na njihovo produktivnost na delovnem mestu. Drugi del raziskave je pokazal, da 97 % družinskih zdravnikov in 82 % nevrologov zdravi bolnike z migreno.

**Zaključki:** Raziskava je pokazala 70-odstotno prevalenco glavobola in 8-odstotno prevalenco migrene v slovenski delovno aktivni populaciji ter potrdila znaten vpliv migrene na odsotnost z dela (absentizem) ter zmanjšano produktivnost na delovnem mestu (prezentizem) in v zasebnem življenju.

**Ključne besede:** absentizem, glavobol, migrena, prevalenca, prezentizem, zdravljenje

### SUMMARY

**Background:** There is a lack of adequately collected epidemiological data on headache and migraine in Slovenia. The purpose of this study was to estimate the prevalence of headache and migraine in the Slovene working population



and their impact on productivity. The second part of the study was aimed at gaining an insight into the treatment process of patients with migraine.

**Methods:** Data were collected using computer-assisted web interviewing. The first part of the study was conducted on a sample of 1,207 adult employees with headache, which was a representative of the Slovene population, while the second part of the study included 102 GPs and 50 neurologists.

**Results:** In the first part, 1,207 (70%) of 1,724 respondents answered that they had headaches, while 8% had been diagnosed with migraine. Approximately 40% of respondents diagnosed with migraine and 16% of respondents without a diagnosis of migraine have been absent from work because of headache at least one day in the last 3 months. Among the respondents diagnosed with migraine, 30.1% employees from the private sector, and 17.4% employees from the public sector answered that migraine had a significant impact on their productivity at work. The second part of the study showed that 97% of GPs and 82% of neurologists treated patients with migraine.

**Conclusions:** The study showed that in the Slovene working population the prevalence of headache was 70% and the prevalence of migraine was 8%. It also confirmed that migraine significantly impacts absence from work (absenteeism) and reduces productivity at work (presentism) and in private life.

**Key words:** absenteeism, headache, migraine, presentism, prevalence, treatment

## IZHODIŠČA

Migrena je kompleksna nevrološka bolezen z značilnimi ponavljajočimi se napadi glavobolov s spremljajočimi simptomi, ki pogosto onemogočajo bolnika, in zato predstavlja tudi ekonomsko obremenitev družbe. Ocenjujejo, da ima migrena v svetu približno ena milijarda ljudi oziroma 11,6 % celotne populacije, in sicer 13,8 % žensk ter 6,9 % moških, kot je pokazala metaanaliza objavljenih raziskav, ki je zajela več kot 6 milijonov oseb (1, 2). Prevalenca migrene doseže svoj vrh v starosti od 30 do 39 let, v obdobju človekove največje produktivnosti (3, 4). Migrena je za bolečinami v križu druga bolezen po vrsti, ki najpogosteje onemogoči človeka in zmanjša njegovo produktivnost (1).

V Sloveniji so bili v letu 2010 skupni stroški možganskih bolezní ocenjeni na 2,425 milijarde EUR, prilagojenih na pariteto kupne moči (EUR PKM), kar pomeni 7 % bruto domačega proizvoda. V povprečju se je ocenjeni letni strošek na slovenskega bolnika gibal med 178 EUR PKM (za glavobol) in 22.045 EUR PKM (za živčno-mišične bolezni) (5).



V Sloveniji nimamo na voljo dovolj ustrezno zbranih izvirnih epidemioloških podatkov o glavobolu in migreni. Zato je bila izvedena pričujoča raziskava, katere namen je bil oceniti razširjenost glavobola in migrene v slovenski delovno aktivni populaciji ter njun vpliv na vsakodnevne dejavnosti na delovnem mestu in v zasebnem življenju ter pridobiti podatke o tem, kako se zdravijo osebe z glavobolom in migreno. Drugi del raziskave je potekal med zdravniki družinske medicine in nevrologi z namenom, da bi dobili vpogled v proces zdravljenja bolnikov z migreno.

## **METODE**

Zbiranje podatkov za raziskavo je potekalo z računalniško podprtim spletnim anketiranjem z uporabo tej metodologiji prilagojenih vprašalnikov. Podatki so bili zbrani v osrednji podatkovni zbirki, kar je skrajšalo čas njihove obdelave. Pri obdelavi podatkov je bila uporabljena opisna statistika.

Ciljna skupina raziskave v splošni slovenski populaciji so bile zaposlene osebe z glavobolom, stare več kot 18 let. Načrtovana velikost vzorca je bila 600 oseb, zaposlenih v javnem sektorju, in 600 oseb, zaposlenih v zasebnem sektorju, ter je bila določena z upoštevanjem števila zaposlenih oseb v Republiki Sloveniji, števila zaposlenih oseb v javnem oziroma zasebnem sektorju in ocenjenega števila oseb z glavobolom. Ob vzorcu 1200 anketirancev največja vzorčna napaka s 95-odstotno zanesljivostjo znaša 2,9 %. Vzorec anketirancev je bil stratificiran glede na šest statističnih regij, spol in pet starostnih skupin, tako da se je proporcionalno ujemal s slovensko splošno populacijo glede na podatke Statističnega urada Republike Slovenije za leto 2017.

Ciljna skupina drugega dela raziskave so bili zdravniki družinske medicine in nevrologi iz različnih regij Slovenije.

Raziskavo je strokovno podprla Sekcija za glavobol Združenja nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu.

## **REZULTATI**

### **Anketa med odraslimi zaposlenimi osebami**

#### ***Pojavnost glavobola in migrene***

Anketiranje odraslih zaposlenih oseb v slovenski populaciji je potekalo med 15. novembrom in 12. decembrom 2017. Od skupaj 1.724 anketirancev jih je 1.207 (70 %) odgovorilo, da so že imeli glavobol, njihove demografske značilnosti prikazuje tabela 1.

**Tabela 1. Demografske značilnosti 1.207 anketirancev iz populacije odraslih zaposlenih oseb z glavobolom**

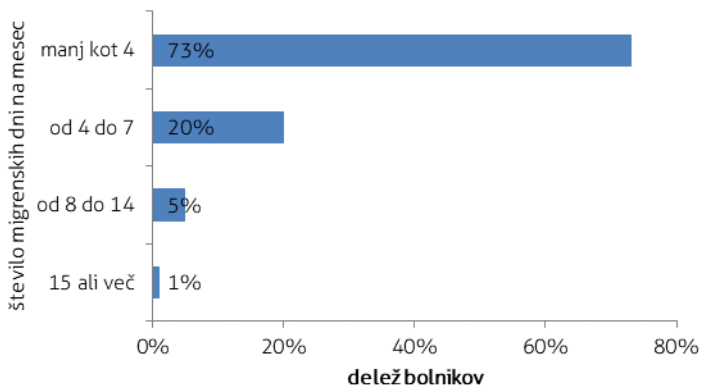
| Značilnost                                | Število (delež) anketirancev |
|---|------------------------------|
| <b>Spol</b>                               |                              |
| moški                                     | 620 (51 %)                   |
| ženski                                    | 587 (49 %)                   |
| <b>Starost</b>                            |                              |
| od 18 do 29 let                           | 167 (14 %)                   |
| od 30 do 39 let                           | 347 (29 %)                   |
| od 40 do 49 let                           | 359 (30 %)                   |
| od 50 do 59 let                           | 299 (25 %)                   |
| 60 let in več                             | 36 (3 %)                     |
| <b>Regija</b>                             |                              |
| Pomurska, Podravska                       | 260 (21 %)                   |
| Savinjska, Koroška, Zasavska              | 225 (19 %)                   |
| Osrednjeslovenska                         | 314 (26 %)                   |
| Spodnjeposavska, JV Slovenija             | 128 (11 %)                   |
| Gorenjska                                 | 117 (10 %)                   |
| Goriška, Notranjsko-kraška, Obalno-kraška | 164 (14 %)                   |
| <b>Zaposlitev</b>                         |                              |
| javni sektor                              | 603 (50 %)                   |
| zasebni sektor                            | 604 (50 %)                   |

Od 1.207 anketirancev z glavobolom jih je imelo 140 (12 %) postavljeno diagnozo migrene, kar predstavlja 8 % vseh anketiranih oseb. Diagnozo migrene je imelo 7 % moških in 16 % žensk z glavobolom.

Pri 54 % anketirancev z diagnozo migrene je diagnozo postavil osebni zdravnik, pri 38 % anketirancev nevrolog, pri 3 % anketirancev pa anesteziolog oziroma algolog.

Med bolniki z migreno jih je 44 % odgovorilo, da imajo migreno že več kot 10 let, 73 % jih je izjavilo, da imajo manj kot štiri migrenske dni na mesec. Povprečno število migrenskih dni na mesec med anketiranimi bolniki z migreno prikazuje slika 1.

Le 29 % anketirancev s postavljeno diagnozo migrene je odgovorilo, da vodijo dnevnik glavobolov, pogosteje so bile to ženske. Delež bolnikov z migreno, ki vodijo dnevnik glavobolov, je upadal z leti od postavitve diagnoze: med bolniki, ki so dobili diagnozo migrene pred manj kot enim letom, jih je dnevnik glavobolov vodilo 47 %, med bolniki, ki so imeli diagnozo migrene več kot 10 let, pa je bil ta delež le še 23-odstoten.



Slika 1. Delež bolnikov glede na povprečno število migrenskih dni na mesec med 140 bolniki z migreno

### **Vpliv na odsotnost z dela (absentizem) in zmanjšano produktivnost na delovnem mestu (prezentizem)**

Kot prikazuje tabela 2, je bilo približno 40 % anketirancev z migreno v zadnjih treh mesecih zaradi glavobola odsotnih z dela vsaj en dan. Med anketiranci brez diagnoze migrene je bilo takšnih oseb približno 16 %.

Tabela 2. Odsotnost z dela zaradi glavobola v zadnjih treh mesecih pri anketirancih z diagnozo migrene in pri anketirancih brez te diagnoze

| Število dni odsotnosti v zadnjih 3 mesecih | Anketiranci z diagnozo migrene (140 oseb) |                | Anketiranci brez diagnoze migrene (1.067 oseb) |                |
|--|---|----------------|--|----------------|
|  | Javni sektor                              | Zasebni sektor | Javni sektor                                   | Zasebni sektor |
| <b>Delež anketirancev</b>                  |   |                |  |                |
| 0  | 60 %                                      | 59 %           | 84 %   | 83 %           |
| Od 1 do 5                                  | 28 %                                      | 30 %           | 12 %   | 14 %           |
| Od 6 do 10                                 | 11 %                                      | 8 %            | 3 %  | 2 %            |
| Od 11 do 15                                | 0 %                                       | 3 %            | 1 %  | 0 %            |
| Več kot 15                                 | 0 %                                       | 0 %            | 0 %  | 0 %            |
| <b>Povprečno število dni odsotnosti</b>    |   |                |  |                |
|  | 1,6                                       | 1,9            | 0,7  | 0,6            |

Med anketiranci z diagnozo migrene je 30,1 % zaposlenih v zasebnem sektorju in 17,4 % zaposlenih v javnem sektorju ocenilo, da je migrena znatno vplivala na njihovo produktivnost, ko so bili na delovnem mestu. Ti anketiranci so vpliv migrene na produktivnost ocenili z oceno 8, 9 ali 10 na lestvici od 1 do 10, kjer 1 pomeni, da migrena ni vplivala na delo, 10 pa pomeni, da zaradi migrene sploh niso mogli delati. Med anketiranci brez diagnoze migrene je glavobol znatno vplival na njihovo produktivnost na delovnem mestu pri 8,7

% vprašanih, zaposlenih v javnem sektorju, in 6,5 % vprašanih, zaposlenih v zasebnem sektorju. V zadnjih treh mesecih je bil vsak bolnik z migreno zaradi glavobola vsaj za polovico manj produktiven na delovnem mestu povprečno 5,8 dneva (javni sektor) oziroma 4,7 dneva (zasebni sektor). Število dni vsaj pol manjše produktivnosti zaradi glavobola v zadnjih treh mesecih prikazuje tabela 3.

*Tabela 3. Povprečno število dni vsaj pol manjše produktivnosti zaradi glavobola na delovnem mestu in doma v zadnjih treh mesecih pri anketirancih z diagnozo migrene ter pri anketirancih brez te diagnoze*

|                   | Povprečno število dni vsaj pol manjše produktivnosti zaradi glavobola v zadnjih treh mesecih |                |  |                |
|-------------------|--|----------------|--|----------------|
|                   | Anketiranci z diagnozo migrene (140 oseb)  |                | Anketiranci brez diagnoze migrene (1.067 oseb) |                |
|                   | Javni sektor   | Zasebni sektor | Javni sektor                                   | Zasebni sektor |
| Na delovnem mestu | 5,8  | 4,7            | 3,3  | 3,0            |
| Doma              | 7,3  | 6,0            | 3,6  | 3,4            |

### ***Vpliv na dejavnosti v zasebnem življenju***

Med anketiranci z diagnozo migrene je 36,5 % oseb, zaposlenih v zasebnem sektorju, in 29,7 % oseb, zaposlenih v javnem sektorju, ocenilo, da je migrena znatno vplivala na njihovo sposobnost izvajanja vsakodnevnih dejavnosti izven službe (z oceno 8, 9 ali 10 na lestvici od 1 do 10). Med anketiranci brez diagnoze migrene je glavobol znatno vplival na njihovo sposobnost izvajanja vsakodnevnih dejavnosti izven službe pri približno 11 % oseb. Povprečno število dni v zadnjih treh mesecih, ko so anketiranci zaradi glavobola opustili družinske, družabne ali pristočasne dejavnosti, je bilo med anketiranci z diagnozo migrene 5,3 (javni sektor) oziroma 4,6 (zasebni sektor), med anketiranci brez diagnoze migrene pa 2,5 (javni sektor) oziroma 2,6 (zasebni sektor).

### ***Zdravljenje glavobola in migrene***

Večina anketirancev je izjavila, da za zdravljenje glavobola uporablja izdelke, ki jih dobi brez zdravniškega recepta. Samo 6 % anketirancev z diagnozo migrene je odgovorilo, da redno uporabljajo zdravila za preprečevanje migrene (tabela 4).

**Tabela 4. Načini zdravljenja migrene in glavobola med anketiranci z diagnozo migrene ter anketiranci brez te diagnoze**

| Odgovor na vprašanje: »Kako se zdravite, če imate migreno?« | Delež med anketiranci z diagnozo migrene (140 oseb) | Delež med anketiranci brez diagnoze migrene (1.067 oseb) |
|---|---|--|
| Se ne zdravim.  | 5 %   | 17 %   |
| Uporabljam izdelke brez zdravniškega recepta.               | 57 %  | 75 %   |
| Uporabljam predpisana zdravila, kadar je to potrebno.       | 47 %  | 7 %  |
| Redno uporabljam zdravila za preprečevanje migrene.         | 6 %   | 1 %  |
| Uporabljam druge metode za lajšanje migrenskih glavobolov.  | 19 %  | 10 %   |

Med anketiranci z migreno jih je bilo 40 % zadovoljnih z zdravljenjem, 13 % jih ni bilo zadovoljnih z zdravljenjem, ostali pa niso bili niti zadovoljni niti nezadovoljni z zdravljenjem. Kar 81 % anketirancev s potrjeno diagnozo migrene je izjavilo, da jih v dneh, ko nimajo akutnega napada migrene, skrbi, da bodo dobili ponovni napad, 3 % bolnikov z migreno ta skrb spremlja vedno.

## **Anketa med zdravniki družinske medicine in nevrologi**

Na anketni vprašalnik je med 20. novembrom in 21. decembrom 2017 odgovorilo 50 nevrologov in 102 zdravnik družinske medicine iz različnih regij Slovenije.

### **Zdravniki družinske medicine**

Med zdravniki družinske medicine je 97 % anketirancev odgovorilo, da zdravijo bolnike z migreno; 75 % jih obravnava bolnike z migreno do petkrat na mesec, 22 % pa od šestkrat do desetkrat na mesec (povprečno število obravnav bolnikov z migreno je bilo pet na mesec). Zdravnik družinske medicine napoti povprečno enega novega bolnika na mesec v nadaljnjo specialistično obravnavo zaradi simptomov migrene. Kar 73 % zdravnikov družinske medicine napoti bolnika s simptomi migrene k nevrologu (večinoma na sekundarno raven), 22 % zdravnikov družinske medicine pa bolnikov s simptomi migrene ne napoti naprej.

### **Nevrologi**

Med nevrologi je 82 % anketirancev odgovorilo, da zdravijo bolnike z migreno; 37 % jih obravnava bolnike z migreno do petkrat na mesec, 39 % pa od šestkrat do desetkrat na mesec (povprečno število obravnav bolnikov z migreno je bilo

sedem na mesec). K drugemu nevrologu na sekundarni ravni napoti bolnike z migreno 7 % nevrologov, v protibolečinsko ambulantno 2 % nevrologov, k psihologu prav tako 2 % nevrologov, 73 % nevrologov pa bolnikov z migreno ne napoti naprej.

## RAZPRAVLJANJE

Anketa je pokazala 12-odstotno prevalenco migrene v reprezentativnem vzorcu 1.207 polnoletnih zaposlenih oseb z glavobolom v Sloveniji, kar predstavlja 8-odstotno prevalenco migrene med vsemi zaposlenimi osebami. Ta številka temelji na izjavi anketirancev, da so jim postavili diagnozo migrene, in je nekoliko manjša od ocenjene prevalence migrene v splošni populaciji iz mednarodnih raziskav (okrog 12 %), v katerih so uporabili drugačno metodologijo (2, 4, 6). Glede na to, da je bilo v Sloveniji v letu 2017 po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije 824.000 zaposlenih oseb, starejših od 18 let, izračun pokaže, da je med njimi približno 65.000 oseb, ki imajo diagnozo migrene. Po naših podatkih ima približno tri četrtine bolnikov z migreno manj kot štiri migrenske dni na mesec.

Naša raziskava je tudi potrdila znaten vpliv migrene na odsotnost z dela (absentizem) in zmanjšano produktivnost na delovnem mestu (prezentizem), saj je bilo 40 % anketirancev z migreno v zadnjih treh mesecih zaradi glavobola odsotnih z dela vsaj en dan, 30,1 % zaposlenih v zasebnem sektorju in 17,4 % zaposlenih v javnem sektorju pa je ocenilo, da je migrena znatno vplivala na njihovo produktivnost na delovnem mestu, v povprečju je bil v zadnjih treh mesecih vsak bolnik z migreno zaradi glavobola približno pet dni vsaj za polovico manj produktiven na delovnem mestu. Velika evropska raziskava je pokazala pri bolnikih z migreno povprečno 3,2 (razpon od 0 do 120) dneva vsaj za polovico zmanjšane produktivnosti ali odsotnosti z delovnega mesta v treh mesecih (7). Čeprav je prezentizem glede na različne ankete in raziskave precej pogost med zaposlenimi, se o njem govori dosti manj kot o bolniški odsotnosti z dela – absentizmu. Razlog je tudi v tem, da je odsotnost zaradi bolezni ali poškodbe preprosto beležiti, veliko težje pa je slediti številu zaposlenih, ki so prišli na delo kljub zdravstvenim težavam, in to lahko izvemo le preko anket ter raziskav. Podatki pa kažejo, da tako prezentizem kot absentizem predstavljata veliko ekonomsko obremenitev družbe.

Približno tretjina anketiranih bolnikov z migreno je odgovorila, da migrena občutno vpliva tudi na izvajanje njihovih vsakodnevnih dejavnosti izven službe. V zadnjih treh mesecih so morali anketirani bolniki z migreno povprečno v petih dneh zaradi glavobola opustiti družinske, družabne ali priložnostne dejavnosti. Že omenjena evropska raziskava je pokazala, da bolniki z migreno v treh mesecih izgubijo zaradi glavobola povprečno 4,6 dneva za domača opravila in 2,1 dneva za družabne dejavnosti (7).

Samo 6 % anketiranih bolnikov z migreno je izjavilo, da redno jemljejo zdravila za preprečevanje migrene, čeprav jih je 27 % imelo vsaj štiri migrenske dni na mesec in so torej imeli indikacijo za preventivno zdravljenje migrene (8). Glede na rezultate raziskave, ki je zajela pet velikih evropskih držav, manj kot tretjina bolnikov s kronično migreno prejema preventivna zdravila (9). Sistematični pregled objavljenih opazovalnih raziskav je pokazal, da po enem letu jemlje zdravila za preprečevanje migrene le še 7–55 % bolnikov. Najpogosteje navedeni razlog za opustitev preventivnega zdravljenja migrene so bili neželeni učinki predpisanih zdravil (10).

Ne nazadnje velja opozoriti, da je migrena z avro tudi dejavnik tveganja za ishemično možgansko kap, čeprav je to tveganje majhno, hkrati pa migrena lahko možgansko kap oponaša (11, 12). Zato je pomembno, da pri obravnavi bolnikov s sumom na možgansko kap pomislimo tudi na migreno. V urgentni nevrološki ambulanti ali ambulanti splošne nujne medicinske pomoči se zdravniki namreč srečujemo z bolniki, ki imajo migreno z avro, bodisi senzorično ali motorično, ob tem pa najprej pomislimo na akutno ishemično možgansko kap ali prehodni ishemični napad. Po drugi strani pa se lahko zgodi, da ima bolnik z migreno dejansko migrenski infarkt.

## ZAKLJUČKI

Anketna raziskava je pokazala 70-odstotno prevalenco glavobola in 8-odstotno prevalenco migrene v slovenski delovno aktivni populaciji ter potrdila znaten vpliv migrene na odsotnost z dela (absentizem) in zmanjšano produktivnost na delovnem mestu (prezentizem) ter v zasebnem življenju. Glede zdravljenja migrene je raziskava pokazala, da le majhen delež bolnikov prejema ustrezna preventivna zdravila, kar pomeni, da je na tem področju še veliko prostora za izboljšave.

Raziskavo je izvedlo podjetje Ipsos ob finančni podpori podjetja Novartis.

Pri pisanju članka je sodelovala mag. Aleša Rakar, dr. med., MedScripta s. p.

## LITERATURA

1. *GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017; 390: 1211–59.*
2. *Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. J Neurol Sci. 2017; 372: 307–15.*
3. *Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. Neurology. 2006; 67: 246–51.*

4. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68: 343–9.
5. Bon J, Koritnik B, Bresjanac M, et al. Stroški možganskih bolezni v Sloveniji v letu 2010. *Zdrav Vestn*. 2013; 82: 164–75.
6. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010; 11: 289–99.
7. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014; 15: 31.
8. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 968–81.
9. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012; 13: 361–78.
10. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20: 22–33.
11. Lee MJ, Lee C, Chung CS, et al. The Migraine-Stroke Connection. *J Stroke*. 2016; 18: 146–56.
12. Ridolfi M, Granato A, Polverino P, et al. Migrainous aura as stroke-mimic: The role of perfusion-computed tomography. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 166: 131–35.



# KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA V LOKALNI/REGIONALNI ANASTEZIJU

## CAROTID ENDARTERECTOMY IN LOCAL/REGIONAL ANASTHEESIA

*Andrej Šikovec, Jan Kobal*

### UVOD

Karotidna endarterektomija je uspešnejša pri zdravljenju hemodinamsko pomembne karotidne stenoze od medikamentoznega zdravljenja. Po svetovnih multicentričnih raziskavah zniža tveganje za možgansko kap in umrljivost za okrog 48 %. Idealna tehnika anestezije ob karotidni andarterektomiji ostaja nedorečena. Nekatere raziskave so pokazale prednost lokalne/regionalne anestezije, druge pa tej tehniki ne dajejo prednosti pred splošno anestezijo. Poročamo o seriji bolnikov, pri katerih je bila karotidna endarterektomija izvedena v lokalni/regionalni anesteziji. Posegi so potekali v bolnišnici Novo mesto.

### METODE

Vključili smo 19 simptomatskih bolnikov s karotidno stenozo, od tega 13 moških. Povprečna starost je bila 62 let, razpon 41–78 let. Karotidno stenozo smo diagnosticirali najprej z dopplersko sonografijo, potem pa potrdili diagnozo še z angiografijo. Lokalno/regionalno anestezijo smo uvedli s pomočjo povrhnjega oz. globokega cervikalnega bloka. Uporabili smo raztopino 0,5 % Markaina in 1 % Ksilokaina. Endarterektomija je bila odprta, izvedena na skupni, interni karotidni arteriji in v karotidnem bulbusu. Bolnike smo med posegom aktivno nevrološko testirali in poseg modificirali tako, da bi utrpeli čim manjšo škodo.

### REZULTATI

Pri 18 od 19 bolnikov nismo opazili trajnih nevroloških izpadov. Pri treh pacientih je med posegom prišlo do prehodne pareze in/ali motnje zavedanja, ki je minila po uvedbi Javidovega shunta. Pri bolniku z bilateralno karotidno stenozo je prišlo med operacijo do možganske kapi, zaradi česar je bil po operaciji hemiplegičen. Manjši zapleti so bili: lokalni hematoma na mestu operacije v dveh primerih, tranzitorna pareza facialisa pri dveh pacientih in tranzitorna disfagija oz. hripavost pri dveh pacientih.

### ZAKLJUČKI

Endarterektomija v lokalni/regionalni anesteziji omogoča kirurgu hiter odgovor v primeru pojava nevroloških simptomov. Hemodinamske motnje pri naših



bolnikih je rešila uvedba Javidovega shunta. Bolnik, ki je razvil hemiparezo, je med operacijo utrpel embolijo iz stenotične karotidne arterije na nasprotni strani od operirane.

## **OBJECTIVES**

Carotid endarterectomy was found superior to medical treatment of significant carotid artery stenosis. According to several multicentre studies, it may reduce stroke risk/mortality by about 48 %. The ideal anaesthetic technique for carotid endarterectomy remains a matter of debate. Despite of clear benefits in favour of local/regional anaesthesia shown by some studies, others report no statistical significance between local/regional anaesthesia. Herein we report a series of carotid endarterectomies performed under local/regional anaesthesia in NOVO MESTO REGIONAL HOSPITAL, SLOVENIA.

## **METHODS**

We enrolled 19 symptomatic patients (13 men). Their average age was 62 in a range from 41 to 78 years. Carotid artery stenosis was diagnosed by duplex colour Doppler sonography and pre-cerebral arteriography. Local/regional anaesthesia was introduced by superficial/deep cervical block. We used Marcain 0.5%/Xylocain 1% mixture. We performed open endarterectomy of common, internal carotid artery and carotid bulb. The patients were neurologically tested during the procedure and every effort was done to minimize neurological deficits.

## **RESULTS**

In 18 of our 19 patients no persistent deficits were observed. In 3 patients we observed transitory palsy/unawareness which disappeared after introduction of Javid's shunt. In 1 patient with bilateral carotid stenosis ischemic stroke developed during the operation, and they remained hemiplegic afterwards. Minor transitory complications due to the surgery/anaesthesia were local hematoma in 2 cases, transitory facial nerve in 2 and dysphagia/coarseness in 2 patients.

## **CONCLUSIONS**

Endarterectomy in local/regional anaesthesia enables surgeon to respond swiftly to putative neurological deficits. Introduction of Javid's shunt solved hemodynamic problems. In patient who developed stroke this was due to embolism from the atherosclerotic carotid artery.

## LITERATURA

1. *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators. N Engl J Med. 1991; 325: 445–53.*
2. *Mc Cleary AJ, Maritati G, GoughMJ. Carotid endarterectomy; local or general anesthesia? Eur J vasc Endovasc Surg. 2001; 22 (1): 1–12.*
3. *Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of local vs. general anaesthesia for carotid endarterectomy. Anaesthesia. 2018; 73: 1280–9.*



# AKUPUNKTURA PO PREBOLELI MOŽGANSKI KAPI

## ACUPUNCTURE IN STROKE TREATMENT

*Vesna Papuga, Slavka Topolič*

### UVOD

Možganska kap je akutna okvara, nastala po prekinitvi možganskega pretoka zaradi zapore ali počene možganske žile, ki povzroča resne okvare možganskih celic in njihovega delovanja. Simptomi možganske kapi so mišična slabost, motnje senzibilitete, mentalne in emocionalne spremembe, okvara govora ali razumevanja govora, okvara ravnotežja in koordinacije, izguba spomina, prestrašenost, depresija, koma.

Akupunktura se pogosto uporablja kot komplementarna terapija v rehabilitaciji po možganski kapi. Priporoča se terapija z akupunkturo v najkrajšem času po nastopu ishemične možganske kapi in dva tedna po krvavitvi v možgane. Raziskave kažejo, da akupunktura odpira ožilje, izboljšuje pretok, zmanjšuje nastajanje strdkov in vnetja. Najbolj zastopljena metoda TKM je kombinacija akupunktura skalpa in telesne akupunktura.

### METODE

Namen prispevka je prikaz učinka akupunktura na funkcionalne okrevanje bolnika po možganski kapi. Za akupunkturo skalpa se uporabljajo dve do tri igle na vrhu srednje linije, za motorično (M 6) in sensorično cono (M 7) na strani okvare. Točke za telesno akupunkturo na strani okvare so bile: JianYu (LI 15), QuChi (LI 11), ShouSanli (LI 10), Waiguan (SJ 5) in HeGu (LI 4) za zgornjo okončino ter LiangQiu (St 34), ZuSanLi (St 36), YangLingQuan (GB 34), SanYinJiao (Sp 6), FengLong (St 40), JieXi (St 41) in TaiChong (Liv 3) za spodnjo okončino. V primeru disfagije smo dodali: FengChi (GB 20), YiMing (EX-HN 14), TianZhu (UB 10), FengFu (DM 16), GongXue (1 cun za DM 20) in LianQuan (DM 23). Za kognitivne okvare smo dodali: BaiHui (DM 20), ShenTing (DM 24), BenShen (GB 13), Si ShenCong (EXHN- 1). Priporoča se, da izvajanje akupunktura začne 3–10 dni po nastopu možganske kapi, 5-krat na teden v času treh tednov.

### SKLEPI

Akupunktura je varna in učinkovita pri okrevanju po možganski kapi.

**Ključne besede:** akupunktura, možganska kap



## BACKGROUND

Stroke is an acute injury with interrupted blood supply caused by occlusion or rupture of blood vessels causing brain cells to become seriously damaged, thus impairing brain functions. The symptoms of stroke include motor weakness, sensations disorders, mental and emotional changes, language impairment or understanding someone's speech, loss of balance, coordination, loss of memory, anxiety, depression, and coma.

Acupuncture is frequently advocated as a complementary treatment during stroke rehabilitation. Recommendation is to start therapy as soon as possible after ischemic stroke and two weeks after the strokes caused by bleeding in the brain. The studies show that acupuncture opens blood vessels for better flow, decreases clotting, and inflammation. The most valuable treatment of TCM is combination of scalp and body acupuncture.

## METHODS

This case aims to report the results of the effect of acupuncture on functional recovery after stroke. For scalp acupuncture, two to three needles were penetrated through the top midline, the motor region (M 6), and the sensory region (M 7) of the lesion side. The points for the affected side of the body acupuncture were as follows: JianYu (LI 15), QuChi (LI 11), ShouSanLi (LI 10), WaiGuan (SJ 5), and HeGu (LI 4) for upper extremities; LiangQiu (St 34), ZuSanLi (St 36), YangLingQuan (GB 34), SanYinJiao (Sp 6), FengLong (St 40), JieXi (St 41), and TaiChong (Liv 3) for lower limbs. The points for dysphagia were added as follows (this group of acupoints was named "napeacupuncture"): Fengchi (GB 20), Yi Ming (EX-HN 14), TianZhu (UB 10), FengFu (DM 16), GongXue (1 cun below DM 20), and LianQuan (DM 23). For cognitive impairment, BaiHui (DM 20), ShenTing (DM 24), BenShen (GB 13), SiShenCong (EXHN- 1) were added. Acupuncture was administered 3–10 days after the stroke onset, 5 times/week, for 3 weeks.

## CONCLUSIONS

Acupuncture is a safe and effective method in stroke rehabilitation.

**Key words:** acupuncture, stroke

## LITERATURA

1. Wang J, Pei J, Khiati D, et al. *Acupuncture treatment on the motor area of the scalp for motor dysfunction in patients with ischemic stroke: study protocol for a randomized controlled trial. Trials.* 2017; 18: 287 [cited 2018 Nov 10]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2000-x>.
2. Chau A.C.M, Cheng R.T.F, Jiang X, et al. *Increased Brain Activation in Motor Cortex After Acupuncture Treatment for Motor Recovery in Chronic stroke Patients. The open Rehabilitation Journal.* 2009; 2: 89–94.





## SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

---

Account Lead Slovenia – Shire

Bayer d. o. o.

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

Novartis Pharma Services AG

Novo Nordisk d. o. o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

Servier pharma d. o. o.

Wörwag Pharma, podružnica v Sloveniji



# Milgamma® 100

benfotiamin, piridoksinijev klorid

30 / 60 tbl.

WP\_MIL\_03/2018



- ✓ **1 tableta dnevno**
- ✓ **terapevtska doza**
- ✓ **potrjena varnost**
- ✓ **brez interakcij**

**Zdravilo je indicirano pri odraslih za zdravljenje bolezni živčevja, ki jih povzročajo dokazano pomanjkanje vitaminov B1 in B6.<sup>1</sup>**

## \* VMESNA LISTA V\*:

- **ZDRAVLJENJE POLINEVROPATIJ;**  
le na osnovi mnenja nevrologa
- **PODPORNA TERAPIJA OB SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA;**  
le na osnovi mnenja onkologa

**BREZ DOPLAČILA BOLNIKA.**

<sup>1</sup> Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Milgamma, zadnja revizija besedila 26.9.2016.

Podrobnejše informacije so na voljo pri: Wörwag Pharma, Podružnica v Sloveniji,  
Cesta na Brdo 100, 1000 Ljubljana, e-pošta: [info@woerwagpharma.si](mailto:info@woerwagpharma.si)  
Informacija pripravljena: december 2018.

Samo za strokovno javnost.



**Učinkovitost**  
**& varnost**  
**& 10 let kliničnih izkušenj<sup>1, 2</sup>**  
**& 2 novi indikaciji**



**AF<sup>2</sup>**



**OP<sup>2</sup>**



**AKS<sup>2</sup>**



**KB<sup>2</sup>**



**GVT<sup>2</sup>**



**PE<sup>2</sup>**



**PAB<sup>2</sup>**

Več kot 45 milijonov  
bolnikov zdravljenih  
po vsem svetu<sup>2, 3</sup>

AF, preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja;

GVT, zdravljenje globoke venske tromboze in preprečevanje ponovne PE/GVT;

PE, zdravljenje pljučne embolije in preprečevanje ponovne PE/GVT;

OP, preprečevanje venske tromboembolije pri odraslih bolnikih po načrtovani zamenjavi kolka ali kolena;

AKS, akutni koronarni sindrom sekundarna preventiva;

KB, preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno boleznijo;

PAB, preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s simptomatsko periferno arterijsko boleznijo.

Samo za strokovno javnost.



## Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila

### Xarelto 10mg / 15mg / 20mg filmsko obložene tablete

#### Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10mg/15mg/20mg rivaroksabana. Pomožne snovi: mikrokrystalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat. **Filmska obloga:** makrogol 3350, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172).

**TERAPEVTSKE INDIKACIJE: 10mg:** • Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtnovi kirurški zamenjavi kolka ali kolena. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **15mg/20mg:** • Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvarulno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno srčno popuščanje, hipertenzija, starost > 75 let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kapi ali prehodni ishemični napad. • Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **Posebne skupine bolnikov:** • samo za 15/20mg: za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic velja posebna priporočila za odmerjanje. Ta priporočila veljajo tudi za bolnike z GVT in PE, pri katerih je ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno GVT in PE. • Zdravilo Xarelto se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija. • Bolniki z nevalvarulno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija (PCI - Percutaneous Coronary Intervention) z vstavitvijo žilne opornice, so bolniki z nevalvarulno atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo peroralno antikoagulacijsko zdravljenje, in pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice, so izkušnje o uporabi zmanjšane odmerka zdravila Xarelto 15 mg enkrat na dan (ali zdravilo Xarelto 10 mg enkrat na dan ali bolniki z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min)) skupaj z zaviralcem P2Y12 do 12 mesecev omembe. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Preprečevanje venske tromboembolije pri odraslih bolnikih po načrtnovi kirurški zamenjavi kolka ali kolena: Priporočeni odmerek je 10 mg rivaroksabana peroralno enkrat na dan. Prvi odmerek naj bi bolnik prejel 6 do 10 ur po kirurškem posegu, če je zagotovljena ustrezna hemostaza. Po velikem kirurškem posegu na kolku se priporoča 5 tedenska zaščita. Po velikem kirurškem posegu na kolenu se priporoča 2 tedenska zaščita. **Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije:** Priporočeni odmerek je 20 mg enkrat na dan, kar je tudi priporočeni kirurški odmerek. **Zdravljenje GVT in preprečevanje ponovne GVT in PE:** Priporočeni odmerek za začetno zdravljenje akutne GVT ali PE je prve tri tedne 15 mg dvakrat na dan, nato pa 20 mg enkrat na dan kot nadaljevanje zdravljenja in preprečevanje ponovne GVT in PE. **Bolniki z načrtno kardioverzijo:** Pri bolnikih s kardioverzijo, vedno s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulantmi, je treba zdravljenje z zdravilom Xarelto začeti najmanj 4 ure pred kardioverzijo za zagotovitev ustrezne antikoagulacije. Pri vseh bolnikih je treba pred kardioverzijo pridobiti potrditve, da je bolnik jemal zdravilo Xarelto tako, kot je predpisano. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilo učinkovino ali katerokoli pomožno snov; klinično pomembna aktivna krvavitve; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerimkoli drugim antikoagulacijskim zdravilom npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkolekularnimi heparini (enoksaparinom, dalteparinom in drugimi), derivati heparina (fondaparinuksom in drugimi), peroralnimi antikoagulantmi (varfarinom, apiksabanom, dabigatranom in drugimi) v primerih zamenjave zdravljenja z ali na rivaroksaban ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; bolezen jeter, ter hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda Child - Pugh B in C; nosečnost in dojenje. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah. **Uporaba zdravila Xarelto se ne priporoča:** pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min); pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, t.j. azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV, pri bolnikih, kjer je tveganje za krvavitve povečano, se je treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze. **Zaradi malo podatkov se uporaba zdravila Xarelto ne priporoča:** pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let; pri bolnikih, sočasno zdravljenih z dronedaronom; pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ali pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali so morda na tromboliti ali pljučni emboliotomiji. **Previdna uporaba zdravila Xarelto:** Pri stanjih bolnikov, kjer obstaja povečano tveganje za krvavitve. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min) in zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min), ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri nevtralsialni anesteziji ali spinalni/epiduralni punkciji. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisлити tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana izmeri s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-Xa. Zdravilo Xarelto vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI:** Pogosti: anemija, omotica, glavobol, krvavitve v očesu, hipertenzija, hematom, epistaksa, hemoptiza, krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispneja, navzea, zaprtje, driska, bruhanje, povečane vrednosti transaminaz, srbenje, osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v udih, krvavitve v urogenitalnem traktu (menoragijo so opazili zelo pogosto pri ženskah < 55 let pri zdravljenju GVT, PE ali preprečevanju ponovne GVT ali PE), okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije, krvavitve po posegu, kontuzija, sekrecija iz rane. **Občasni:** trombotična, trombocitopenija, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitve, sinkopa, tahikardija, suha usta, okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti GG $\gamma$  urtikarija, hemartroza, slabo počutje, povečane vrednosti: LDH, lipaze, amilaze. **Redki:** zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina, holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo), krvavitve v mišicah, lokaliziran edem, vaskularna pseudoanevrizma. **Zelo redki:** anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS. **Neznana pogostnost:** utišneni sindrom ali akutna odpoved ledvic po krvavitvi. **Način izdajanja zdravila:** Izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany **Za nadaljnje informacije o zdravilu Xarelto, se lahko obrnete na:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana **VERZIJA:** EU/9 (08/2018)

### Xarelto 2,5 mg filmsko obložene tablete

#### Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

**KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana. Pomožne snovi: mikrokrystalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat, makrogol 3350, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172). **TERAPEVTSKA INDIKACIJA:** Zdravilo Xarelto, ki se jemlje sočasno samo z acetilsalicilno kislino ali z acetilsalicilno kislino in klopidoogrelom ali tiklopidinom, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS) s povišanimi vrednostmi srčnih biokemičnih označevalcev. Zdravilo Xarelto, ki se jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno boleznijo (KB) ali simptomatsko periferno arterijsko boleznijo (PAB) z velikim tveganjem za ishemične dogodke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilo učinkovino ali katero koli pomožno snov; klinično pomembna aktivna krvavitve; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerimkoli drugim antikoagulacijskim zdravilom, razen v primerih zamenjave zdravljenja na ali z rivaroksabanom ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; sočasno zdravljenje AKS z antitrombotiki pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom (TIA); sočasno zdravljenje KB/PAB z acetilsalicilno kislino pri bolnikih, ki so v zadnjem mesecu doživeli hemoragično ali lakunarno možgansko kapjo ali katero koli drugo možgansko kap; bolezen jeter ter hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C; nosečnost in dojenje. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega zdravljenja. S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah. **Uporaba zdravila Xarelto se ne priporoča:** pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, t.j. azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV, pri bolnikih, kjer je tveganje za krvavitve povečano, se je treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze. **Zaradi malo podatkov se uporaba zdravila Xarelto ne priporoča:** v kombinaciji z drugimi antitrombotiki kot ASK in klopidoogrelom/tiklopidinom, pri mlajših od 18 let, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z dronedaronom. Zdravljenje z zdravilom Xarelto se pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ne priporoča. **Previdna uporaba zdravila Xarelto:** pri stanjih s povečanim tveganjem za krvavitve, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min) ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri bolnikih > 75 let ali z nižjo telesno maso med nevtralsialno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Xarelto in acetilsalicilno kislino ali zdravilom Xarelto in acetilsalicilno kislino in klopidoogrelom/tiklopidinom, sočasno prejemajo NSAID samo, če koristi pretehtajo možna tveganja za krvavitve. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisлити tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji klinični praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana določijo s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa. Xarelto filmsko obložena tableta vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI:** Pogosti: anemija, omotica, glavobol, krvavitve v očesu, hipertenzija, hematom, epistaksa, hemoptiza, krvavitve iz dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispneja, navzea, zaprtje, driska, bruhanje, povečane vrednosti transaminaz, srbenje, osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v udih, krvavitve v urogenitalnem traktu, okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije, krvavitve po posegu, kontuzija, sekrecija iz rane. **Občasni:** trombotična, trombocitopenija, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitve, sinkopa, tahikardija, suha usta, moteno delovanje jeter, urtikarija, hemartroza, slabo počutje, povečane vrednosti: bilirubina, alkalne fosfataze in GG $\gamma$  v krvi, LDH, lipaze, amilaze. **Redki:** zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina, holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo), krvavitve v mišicah, lokaliziran edem, vaskularna pseudoanevrizma (opazili občasno pri preprečevanju aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS po perkutanem koronarnem posegu). **Zelo redki:** anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS. **Neznana pogostnost:** utišneni sindrom, sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Izdaja zdravila je le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Bayer Pharma AG, 51368 Leverkusen, Germany **Za nadaljnje informacije o zdravilu Xarelto se lahko obrnete na:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana **VERZIJA:** EU/8 (07/2018)

**Reference:** 1. EMA registracija zdravila Xarelto za preprečevanje VTE po načrtnovi kirurški zamenjavi kolka in kolena. 2. Xarelto® (rivaroksaban). Povzetek glavnih značilnosti zdravila. 3. IMS podatki 06/18.

### Samo za strokovno javnost.





# Zaradi trenutkov, kot je ta

NovoSeven® - obvlada krvavitve pri pridobljeni hemofiliji - hitro<sup>1</sup>, učinkovito in varno



## Temeljna dejstva o pridobljeni hemofiliji

- Redka, toda življenje ogrožujoča motnja strjevanja krvi z deležem umrljivosti do 22 %<sup>2</sup>
- Povzročajo jo avtoproteleasa proti koagulacijskim faktorjem, praviloma proti faktorju VIII
- V testih hemostaze je ključno podaljšanje aPTC (aktiviran parcialni tromboplastinski čas)<sup>3</sup>

## Prepoznajte klinične znake

- Prizadene bolnike vseh starosti in obeh spolov<sup>2,4,5</sup>
- Lahko je povezana z nosečnostjo, drugimi avtoimunskimi boleznimi ali malignimi pri bolnikih, najpogostejša pa je idiopatska oblika bolezni<sup>5</sup>
- Med simptomi so značilne nepričakovane in dolgotrajne krvavitve po operacijah ali poškodbah, purpura po koži in sluznicah, predvsem pa obsežne krvavitve v mehka tkiva<sup>5</sup>

## NovoSeven® prinaša:

- 83 % učinkovitost v prvi izbiri zdravljenja<sup>7</sup>
- Majhno tromboembolično tveganje<sup>8</sup>
- Hitro in prilagodljivo odmerjanje<sup>9</sup>
- Natančen način delovanja – na krvavitve učinkuje le na mestu žilne poškodbe<sup>10</sup>

**VIRI:** 1. Baudou F. et al. Haematologica 2004;89:759-61. 2. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45(3) 200-203. 3. Cohen AJ, Kessler CM, Bailleters Clin Haematol. 1996;9:331-354. 4. Delgado et al. Br J Haematol. 2003;121:21-35. 5. Collins P et al. Blood 2007;109(5):1870-77. 6. Yee T et al. Clin & Lab Haemat. 2000;22(5):275-278. 7. Sumner MJ et al. Haematologica 2007;13:451-461. 8. Abshire T, Kenet G. J Thromb Haemost 2004; 2: 899-909. 9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila 10. Hoffman M, Monroe DM. Thromb Haemost 2001;85(6):958-65. NovoSeven® je zaščitena blagovna znamka v lasti družbe Novo Nordisk Health Care AG, Svica.

**SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Ime zdravila:** NovoSeven 1 mg (50 k.i.e.); NovoSeven 2 mg (100 k.i.e.); NovoSeven 5 mg (250 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje **Sestav:** Aktivirani epitaokog alfa je rekombinantni koagulacijski faktor VIII (rFVIIa) in je na voljo v naslednjih oblikah: 1) 1 mg/vialo, 2) 2 mg/vialo ali 5 mg/vialo. **Indikacije:** Zdravljenje krvavitve in preprečevanje krvavitve pri operacijah ali invazivnih postopkih pri bolnikih: s pridobljeno hemofilijo z zaviranci koagulacijskih faktorjev VIII ali IX s 5 BU ali bolnikih, pri katerih je pričakovana visoka anamnestična odziv na rFVIIa ali FIX; s pridobljeno hemofilijo; s prirojeno pomanjkanjem FVIII; z Glanzmannovo trombastenjo s protitelesi proti GP IIb/IIIa in/ali HLA in refraktarnostjo proti transfuzijam trombocitov zdaj ali kdaj v preteklosti. **Odmerjanje in način uporabe:** Hemofilija A ali B z zaviranci ali pričakovanim velikim anamnestičnim odzivom: Zdravilo NovoSeven je treba dati čim prej po začetku krvavitve. Priporočeni začetni odmerjek je 90 µg na kg telesne mase. Trajanje zdravljenja in interval med injiciranjem se razlikujeta glede na to, kako huda je krvavitev, invazivni postopek ali operacija. Pediatrska populacija: Trenutne klinične izkušnje ne zahtevajo splošno drugačnega odmerjanja pri otrocih in pri odraslih, čeprav je očistek pri otrocih tveganje zato potrebujemo večje odmerke rFVIIa za doseganje podobne koncentracije v plazmi, kot je dosežena pri odraslih bolnikih. Blage do zmerno krvavitve (vključno z zdravljenjem na domu): 1) 2 do 3 injekcije 90 µg na kg telesne mase, aplicirane v triurnih presledkih. Če je potrebno nadaljnje zdravljenje, se lahko aplicira dodatni odmerjek 90 µg na kg telesne mase. 2) Ena posamična injekcija 270 µg na kg telesne mase. Zdravljenje na domu ne sme trajati več kot 24 ur. Nadaljnje zdravljenje na domu pride v poštev šele po posvetu s centrom za zdravljenje hemofilije. Resne krvavitve: Priporočeni začetni odmerjek je 90 µg na kg telesne mase; odmerjanje na dve uri do kliničnega izboljšanja. Če je indicirano nadaljnje zdravljenje, je mogoče odmerni interval postopoma podaljševati. Večjo krvavitve lahko zdravite 2 do 3 tedne ali še dalj, če je klinično upravičeno. Invazivni postopki ali operacija: Tik pred posegom je treba dati začetni odmerjek 90 µg na kg telesne mase. Odmerjanje ponovite v 2- do 3-urnih presledkih v prvih 24 do 48 urah. Po večjih operacijah z odmerkom nadaljujete v 2- do 4-urnih presledkih 6 do 7 dni. Odmerni interval je potem mogoče podaljšati na 6 do 8 ur za nadaljnja 2 tedna. Zdravljenje lahko traja 2 do 3 tedne, dokler ni končano celjenje. **Pridobljena hemofilija:** Začetni odmerjek je 90 µg na kg telesne mase. Trajanje zdravljenja in presledki med injiciranjem se razlikujeta glede na izrazitost krvavitve oz. potrebne invazivne postopke ali operacijo. Začetni odmerni interval mora biti od 2 do 3 ure. Ko je dosežena hemostaza, je mogoče odmerni interval postopoma podaljševati na 4, 5, 6, 8 ali 12 ur za toliko časa, kot je indicirano zdravljenje. **Pomanjkanje faktorja VII:** Za zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri odraslih in otrocih, ki so prestali operacijo ali invazivni postopek, aplicirajte od 15 do 30 µg na kg telesne mase na 4 do 6 ur, dokler ni dosežena hemostaza. Odmerjek in pogostost injiciranja je treba prilagoditi posamezniku. Pridobljene klinične izkušnje v dolgotrajni profilaksi v pediatrski populaciji, mlajši od 12 let in s hudim kliničnim fenotipom, so omejene. Odmerjek in pogostost injiciranja za profilakso morata temeljiti na kliničnem odzivu in morata biti prilagojena posamezniku. **Glanzmannova trombastenja:** Za zdravljenje krvavitve in za preprečevanje krvavitve pri bolnikih, ki so prestali operacijo ali invazivne postopke, aplicirajte 90 µg (razpon od 80 do 120 µg) na kg telesne mase v 2-urnih presledkih (od 1, 5 do 2, 5 ure). Za zagotovitev učinkovite hemostaze je treba aplicirati vsaj tri odmerke. Priporočeni način uporabe je bolusna injekcija, ker se ob stalni infuziji lahko pojavi neučinkovitost. Pri bolnikih, ki niso refraktarni, so trombociti prva izbira zdravljenja. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, katero koli pomožno snov ali mišje, hrčkove ali goveje beljakovine. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** V patoloških stanjih, pri katerih je lahko tkivni faktor izjemačno znatnejši kot normalno, obstaja med zdravljenjem z zdravilom NovoSeven možno tveganje za trombotične dogodke ali indukcije diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Takšne okoliščine lahko vključujejo bolnike z napredovano aterosklerotično boleznijo, zmečkanjama, septikemijo ali DIK. Zaradi tveganja trombotičnih zapletov morate zdravilo NovoSeven uporabljati previdno tudi pri bolnikih z anamnezo koronarne bolezni, bolnikih z bolezenjo jeter, bolnikih po operacijah, novorojenčkih in bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za trombotične pojave ali DIK. Zdravilo NovoSeven lahko vsebuje sledi mišji, govejvi in hrčkovih beljakovin, zato obstaja pri bolnikih neznatna možnost za pojav preobčutljivosti nanje. V primeru hudih krvavitve je treba zdravilo aplicirati v bolnišnici, po možnosti tam, kjer so specializirani za zdravljenje bolnikov s hemofilijo z zaviranci koagulacijskih faktorjev VIII in IX – če to ni mogoče, pa v tesnem sodelovanju z zdravnikom, specializiranim za zdravljenje hemofilije. Če krvavitve ni moč obvladati, je obvezno zdravljenje v bolnišnici. Pri bolnikih s pomanjkanjem faktorja VII je treba pred in po uporabi zdravila NovoSeven nadzirati protrombotični čas in koagulacijsko aktivnost FVII. Če aktivnost FVII ne doseže pričakovane ravni ali krvavitve po zdravljenju s priporočeni odmerki ni obvladana, obstaja sum na tvorbo protiteles in opraviti je treba preiskavo nanje. Pri bolnikih s pomanjkanjem FVIII, ki so prejeli zdravilo NovoSeven med operacijo, so poročali o pojavu tromboze. **Mesečno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Tveganje za močne interakcije med zdravilom NovoSeven in koncentraciji koagulacijskih faktorjev ni znano. Izogibati se je treba sočasni uporabi koncentratov protrombinskega kompleksa, tako aktiviranih kot neaktiviranih. Omejene izkušnje sočasne uporabe antitrombotikov in zdravila NovoSeven kažejo, da antitrombotiki pri bolnikih s hemofilijo zmanjšajo izgubo krvi med operacijami, zlasti pri ortopedskih operacijah in operacijah v predelih z izrazito fibrinolitično aktivnostjo (npr. ustna votlina). Na podlagi predklinične študije rFVIIa in rFVIII ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji. **Nosečnost in dojenje:** Iz previdnosti se je uporaba zdravila NovoSeven med nosečnostjo bolje izogniti. Ni znano, ali se rFVIIa pri dojevi ženi v maternico mika. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom NovoSeven je treba upoštevati korist dogoja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom NovoSeven za žensko. **Neželeni učinki:** Občasni neželeni učinki: venski trombotični dogodki, izpuščaji, srbenje in urtikarija, zmanjšan terapevtski odziv, reakcija. **Redki neželeni učinki:** diseminirana intravaskularna koagulacija in povezani laboratorijski izvidi, vključno s povečano koncentracijo D-dimera in zmanjšano koncentracijo AT, koagulopatija, navzea, slabost in bolečina na mestu injiciranja, preobčutljivost, zvišanje razgradnih produktov fibrina, zvišanje alanin-aminotransferaze, alkalne fosfataze, laktat-dehidrogenaze in protrombina, glavobol, arterijski trombotični dogodki, angina pectoris. **Neželeni učinki z neznano pogostostjo:** anafilaktična reakcija, zadrževanje, angioedem, tromba v srcu. **Izkušnje po prihodu zdravila na trg kažejo,** da pri bolnikih s hemofilijo A ali B ni poročil o zaviranih protitelesih proti zdravilu NovoSeven ali FVII. Med opazovanimi registriranimi spremljanjem bolnikov s prirojeno pomanjkanjem FVII je bil v obdobju po začetku zdravljenja opisan pojav inhibicijskih protiteles. Pojav protiteles proti zdravilu NovoSeven in FVII je edini neželeni učinek zdravila, opisan v kliničnih preskušanjih bolnikov s pomanjkanjem faktorja VII, izpostavljenih zdravilu NovoSeven (pogostost: pogosta). V nekaterih primerih so imela ta protitelesa zavrilen učinek *in vitro*. Pristni so bili dejavniki tveganja, ki bi lahko pripomogli k razvoju protiteles, med njimi predhodno zdravljenje s določko plazmo in faktorjem VII, pridobljenjem iz plazme, huda mutacija gena FVII in preveliko odmerjanje zdravila NovoSeven. Bolnike s pomanjkanjem faktorja VII, ki si zdravijo z zdravilom NovoSeven, je treba spremljati glede protiteles. Če je zdravilo NovoSeven uporabljeno pri bolnikih zunaj odobrenih indikacij, so arterijski trombotični dogodki pogosti. Ker varnost in učinkovitost zdravila NovoSeven izven odobrenih indikacij nista bili dokazani, se ga izven indikacij naj ne uporablja. Trombotični dogodki lahko povzročijo zastoj srca. Pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo je bilo ugotovljeno, da se pogosteje pojavljajo arterijski trombotični dogodki, venski trombotični dogodki, angina pectoris, siljenje na bruhanje, pirocistitis, eritematozni izpuščaji in zvišanje razgradnih produktov fibrina. **Vreda ovojnine in vsebina viala s praškom in napolnjena injekcijska brizga s toplim.** **Način in režim izdaje zdravila:** H/Rp. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novo Nordisk A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, Danska. **Datum zadnje revizije besedila:** december 2016.





# NovoEight® Uživajte življenje...

Zdravilo NovoEight®  
je edini rFVIII, ki je stabilen  
pri temperaturi do 40 °C<sup>1</sup>

Tilen, 24 let, študira dentalno medicino.  
Igra v jazz skupini in zelo rad se na pot  
odpravi s svojim motorjem. Tilen živi s  
hemofilijo A.



## ...tudi pri temperaturah do

# 40°C<sup>1</sup>

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**Ime zdravila:** NovoEight 250 i.e.; NovoEight 500 i.e.; NovoEight 1000 i.e.; NovoEight 1500 i.e.; NovoEight 2000 i.e.; NovoEight 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje **Sestava:** turoktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)). **Indikacije:** Zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). **Odmerjanje in način uporabe:** Za intravensko uporabo. Potrebni odmerki se izračuna po naslednji formuli: potrebno število enot = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (%) (i.e./dl) x 0,5 (i.e./kg na i.e./dl). Potrebno količino zdravila in pogostnost uporabe je treba vedno določiti glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku. Za dolgotrajno profilakso krvavitve pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni priporočeni odmerki 20-40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase vsak drugi dan ali 20-50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase 3-krat na teden. Pri odraslih in mladostnikih (> 12 let) je primeren tudi manj pogost režim zdravljenja (40-60 i.e./kg vsak tretji dan ali 2-krat na teden). Med zdravljenjem je priporočljivo določanje koncentracije faktorja VIII kot vodila za določitev potrebnega odmerka in določanje pogostosti ponavljanja injekcij. Pri pediatričnih bolnikih so izkušnje pri kirurških posegih omejene. Izkušen pri bolnikih, starejših od 65 let, ni. Za dolgotrajno profilakso krvavitve pri bolnikih, mlajših od 12 let, so priporočljivi odmerki 25-50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase vsak drugi dan ali 25-60 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase 3-krat na teden. Pri pediatričnih bolnikih, starejših od 12 let, so priporočila za odmerjanje enaka kot za odrasle. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov ali beljakovine hrčkov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo vsebuje sledi hrčkovih beljakovin, ki lahko nekaterim bolnikom povzročijo alergijske reakcije. Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru simptomov preobčutljivosti takoj nehati uporabljati zdravilo in se posvetovati s svojim zdravnikom. Pojav nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev) faktorja VIII je znan zaplet zdravljenja bolnikov s hemofilijo A. Po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega so opazili primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki so imeli v anamnezi pojav zaviralcev. Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom. Na splošno je treba vse bolnike, zdravljene z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede pojava zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in laboratorijskimi preiskavami. Če pričakovana stopnja aktivnosti faktorja VIII v plazmi ni dosežena ali če z ustreznim odmerkom ne obvladate krvavitve, je treba opraviti preiskave glede prisotnosti zaviralcev faktorja VIII. Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestno zdravljenje s faktorjem VIII poveča tveganje za srčno-žilne dogodke. Če je potreben pripomoček za centralni venski dostop (CVAD), je treba upoštevati tveganja za zaplete, povezane s tem pripomočkom, kot npr. lokalne okužbe, bakteriemija in tromboza na mestu katetra. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja pri zdravilu NovoEight niso izvedli. **Nosečnost in dojenje:** Hemofilija A je pri ženskah zelo redka in izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in obdobjem dojenja ni. Zato naj bi faktor VIII med nosečnostjo in obdobjem dojenja uporabljal le, če je to jasno indicirano. **Neželeni učinki:** zaviranje faktorja VIII, nespečnost, glavobol, omotica, pekoč občutek, sinusna tahikardija, akutni miokardni infarkt, hipertenzija, limfedem, hiperemija, zardevanje, površinski tromboflebitis, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, lihenoidna keratoza, pekoč občutek na koži, mišično-skeletna togost, artropatija, bolečina v okončinah, mišično-skeletne bolečine, hemartroza, krvavitve v mišici, kašelj, reakcije na mestu injiciranja, pireksija, eritem na mestu katetra, utrujenost, občutek vročine, periferni edemi, pireksija, zvišana raven jetrnih encimov, nastanek protiteles proti faktorju VIII, zvišanje frekvence srčnega utripa, bruhanje, uporabljen nepravilni odmek, reakcije, povezane z infundiranjem, kontuzija, tromboza v pripomočku. **Vrsta ovojinne in vsebina:** viala s praškom in napolnjena injekcijska bradca z vehiklom. **Način in režim izdaje zdravila:** H/RP. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danska. **Datum zadnje revizije besedila:** julij 2018.

**REFERENCE:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila NovoEight®. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Elocta®. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Nuwinq®. 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Afstyla®. 5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ReFacto®. 6. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Advate®. 7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kogenate®. 8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kovaltry®. 9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adynovio®.

Za podrobnosti o potrebnem shranjevanju zdravila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila NovoEight®.  
rFVIII – rekombinantni faktor VIII

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije o zdravilu so na voljo pri:

Novo Nordisk d.o.o., Šmartinska cesta 140, Ljubljana,  
T 01 810 8700, E info@novonordisk.si, S [www.novonordisk.si](http://www.novonordisk.si) ali [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com),  
NovoEight® je zaščiten blagovna znamka in lasti družbe Novo Nordisk Health Care AG, Švica.

SI/N8/1018/0048, oktober 2018



**novoeight®**  
turoktokog alfa



# NAJ GRE ŽIVLJENJE NAPREJ

Leopold, 61 let,

je inženir informacijskih tehnologij in uživa v jadranju. Leopold živi s hemofilijo B.



Klemen, 34 let,

je pilot, v prostem času pa uživa v pohodih in taborjenju. Klemen živi s hemofilijo B.

## Zdravilo Refixia® enkrat na teden

Profilaksa<sup>1</sup>, ki daje vašim  
bolnikom samozavest,  
da živijo onkraj hemofilije B<sup>2-4</sup>

### Refixia® skrajšava povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ **Ime zdravila:** Refixia 500 i.e.; Refixia 1000 i.e.; Refixia 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. **Sestava:** nonakog beta pegol (rekombinantni humani faktor IX s 40 kDa polietilen glikola). **Indikacije:** Zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri bolnikih, starih 12 let in več, s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX). **Odmerjanje in način uporabe:** Prehodno nezdravljeni bolniki: Varnost in učinkovitost zdravila Refixia pri prehodno nezdravljenih bolnikih še nista bili dokazani. Spremljanje zdravljenja: Zaradi vpliva polietilen glikola (PEG) na enostopenjski test strjevanja krvi z različnimi aPTT reagenti priporočamo uporabo kromogenega testa (npr. Rox Factor IX ali Biophen), če je potrebno spremljanje. Če kromogeni test ni na voljo, priporočamo uporabo enostopenjskega testa strjevanja krvi z aPTT reagentom (npr. Cephascreen), ki je primeren za uporabo z zdravilom Refixia. Profilaksa: 40 i.e./kg telesne mase enkrat na teden. Če bolnik, ki uporablja zdravilo za profilakso, pozabi uporabiti odmerek, mora odmerek uporabiti takoj, ko se na to spomni, nato pa naj nadaljuje z običajno shemo odmerjanja enkrat na teden. Uporabi dvojnega odmerka se je treba izogibati. Zdravljenje po potrebi: zgodnja hemoragija, krvavitve v mišico ali krvavitve v ustni votlini, obsežnejša hemoragija, krvavitve v mišico ali hematomi: priporoča se uporabo enkratnega odmerka 40 i.e./kg; Hude ali življenjsko nevarne krvavitve: priporoča se uporabo enkratnega odmerka 80 i.e./kg, aplicira se lahko dodatne odmerke po 40 i.e./kg. Kirurški posegi: Manjši kirurški posegi, vključno z ekstrakcijo zoba: priporoča se uporabo enkratnega odmerka 40 i.e./kg, po potrebi se lahko aplicira dodatne odmerke. Večji kirurški posegi: odmerek 80 i.e./kg pred kirurškim posegom; v prvem tednu po kirurškem posegu je treba presoditi o aplikaciji dveh odmerkov po 40 i.e./kg (z 1–3 dnevnim vmesnim presledkom); zaradi dolgega razpolovnega časa zdravila Refixia se pogostnost odmerjanja po prvem tednu po kirurškem posegu lahko podaljša na enkrat na teden, dokler se krvavitve ne ustavi in rana ustrezno zaceli. Pediatrična populacija: Priporočeni odmerki pri mladoletnikih (12–18 let) so enaki kot pri odraslih: 40 i.e./kg telesne mase. Dolgoročna varnost zdravila Refixia pri otrocih, mlajših od 12 let, še ni bila dokazana. Način uporabe: Zdravilo Refixia se aplicira v obliki intravenske bolus injekcije, ki traja nekaj minut, histri injiciranja pa ne sme biti večja od 4 ml/min. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomozno snov ali znana alergijska reakcija na hrčkove beljakovine. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Preobčutljivost: Pri uporabi zdravila Refixia se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Bolniku je treba pojasniti, da mora v primeru pojavnosti simptomov preobčutljivostne reakcije takoj prenehati uporabljati zdravilo in se nemudoma posvetovati z zdravnikom. Zaviralci: Pri ponavljajočem se zdravljenju

z zdravili s humanim koagulacijskim faktorjem IX je bolnike treba spremljati glede pojavnosti nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri bolnikih, pri katerih se pojavi alergijska reakcija, je treba določiti prisotnost zaviralca. Poudariti je treba, da je pri bolnikih z zaviralci faktorja IX tveganje za pojav anafilaksije pri naslednjem zdravljenju s faktorjem IX lahko večje. Začetno aplikacijo faktorja IX je treba v skladu s presjelo lečečega zdravnika izvesti pod zdravniškim nadzorom v okolju, kjer je možno nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje v primeru pojavnosti alergijske reakcije. Trombembolija: Zaradi možnega tveganja za trombotične zaplete je pri uporabi tega zdravila pri bolnikih z boleznijo jeter, bolnikih po kirurškem posegu, novorojenih ali bolnikih s tveganjem za trombotični fenomen ali diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC) treba uvesti klinični nadzor zgodnjih znakov trombotične in poranostne koagulopatije z ustreznimi biološkimi testiranjem. Kardiovaskularni dogodki: Pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke lahko nadomestno zdravljenje s FIX poveča kardiovaskularno tveganje. Pediatrična populacija: Zdravilo Refixia ni indicirano za uporabo pri otrocih (mlajših od 12 let). Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: O medsebojnem delovanju med zdravili s humanim koagulacijskim faktorjem IX (FIX) in drugimi zdravili niso poročali. Nosečnost in dojenje: Zaradi redke pojavnosti hemofilije B pri ženskah, izkušnje z uporabo faktorja IX med nosečnostjo in dojenjem niso na voljo. Faktor IX se lahko med nosečnostjo in dojenjem uporablja le, če je to nujno potrebno. **Neželeni učinki:** Pogosti: navzea, srbenje, utrujenost, reakcije na mestu injiciranja. Občasni: preobčutljivost, palpitacije, vročinski oblivi. Neznana pogostnost: anafilaksija, zaviralci. Pri uporabi zdravil z rekombinantnim faktorjem IX so poročali o redkih primerih preobčutljivostnih ali alergijskih reakcij. V nekaterih primerih so te reakcije napredovale v hudo anafilaksijo. Poročali so o zelo redkih primerih razvoja protiteles proti hrčkovim beljakovinom in s tem povezanim pojavom preobčutljivostnih reakcij. Vrsta ovojnine in vsebina: viala s praškom in napolnjena injekcijska brizga z vehiklom. Način in režim izdaje zdravila: H/R/p. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danska. **Datum zadnje revizije besedila:** junij 2017.

### Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Refixia®.
2. Tiede A et al. Haemophilia 2017;23(4):547-555.
3. Negrier C et al. Haemophilia 2016;22(4):507-513.
4. Collins PW et al. Blood 2014;124(26):3880-3886.









# ČE BI IZBRALI ZASE, ALI BI IZBRAL OBOJE, UČINKOVITOST IN VARNOST?

**Eliquis**<sup>®</sup>  
apiksaban



## Izberite učinkovitost in varnost z zdravilom ELIQUIS

Pri bolnikih z nevalvularno atrialno fibrilacijo je zdravilo ELIQUIS edini zaviralec faktorja Xa, ki je pokazal:

- boljše preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije v primerjavi z varfarinom<sup>1</sup>
- zmanjšano pojavnost večjih krvavitev v primerjavi z varfarinom<sup>1</sup>

### BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

#### Eliquis 2,5 mg in 5 mg filmsko obložene tablete

Seveda in obilna zdravila, ki jih lahko dobimo. Tableta vsebuje 2,5 mg oziroma 5 mg apiksabana. **Indikacije:** preprečevanje vaskularnih tromboembolijskih dogodkov (VTE) pri odraslih po načrtni kirurški zamenjavi kolka ali kolena – samo 2,5 mg jakost. Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih z nevalvularno atrialno fibrilacijo (NVAF) in enim ali več dejavniki tveganja: prehodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA), starost > 75 let, hipertenzija, sladkorna bolezen, simptomatsko srčno popuščanje (razred 1 ali 2 po NYHA). Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **Omejevanje in način uporabe:** Zdravljenje z VTE: **začetna dajanja:** kirurška zamenjava kolka ali kolena (VTE): priporočeni odmerek je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Bolnik mora začeti odmerek vseh 12 do 24 ur po operaciji, zdravljenje naj traja od 32 do 38 dni (kolki) ali od 10 do 14 dni (koleno). **Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF:** priporočeni odmerek je 5 mg peroralno dvakrat na dan. Zmanjšanje odmerka: 2,5 mg dvakrat na dan pri bolnikih z NVAF in najmanj dvema od naslednjih značilnosti: starost > 80 let, telesna masa < 60 kg ali serumski koncentracija kreatinina > 1,5 mg/dl (133 mikromol/l). Zdravljenje je treba nadaljevati dolgo časa. **Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTE):** priporočeni odmerek za zdravljenje akutne GVT in zdravljenje PE je 10 mg peroralno dvakrat na dan prvih 7 dni, čemur sledi 5 mg peroralno dvakrat na dan (kratkotrajno zdravljenje [najmanj 3 mesece] mora temeljiti na prehodnih dejavniki tveganja [npr. nedavni kirurški poseg, poskočba, mobilizacija]). Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovne GVT in PE je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Če je indicirano preprečevanje ponovne GVT in PE, je treba po koncu 6-mesečnega zdravljenja z apiksabanom 5 mg dvakrat na dan ali drugim antikoagulantom vsaj odmerek 2,5 mg dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se določi individualno po srčni ceni zdravljenja glede na tveganje za krvavitve. **Pozabljeni odmerek:** bolnik mora vzeti odmerek takoj, ko se spomni, nato pa nadaljevati z jemanjem zdravila dvakrat na dan, kot pred tem. **Zmogljivost zdravila:** prehod s parenteralnega zdravljenja z antikoagulantom na zdravljenje z Eliquisom (in obratno) je mogoče ob naslednjem prevlednem odmerku. Teh zdravil se ne sme jemati sočasno. **Prehod z zdravljenja z antikoagulantom vitamina K (AVK) na Eliquis:** z dajanjem varfarina oz. drugega AVK je treba prenehati in začeti z uporabo Eliquisa, ko je vrednost mednarodno umernega razmerja (INR) < 2. **Prehod z Eliquisa na zdravljenje z AVK:** z dajanjem Eliquisa je treba nadaljevati vsaj najmanj 2 dni pred začetkom zdravljenja z AVK, po 2 dneh sočasno uporaba je treba odločiti vrednost INR pred naslednjim prevlednim odmerkom Eliquisa; s sočasno uporabo je treba nadaljevati, dokler ni vrednost INR > 2. **Zavirači ledvice:** pri blagi ali zmerni okvari ledvic naslednja naslednja priporočila: pri VTE, zdravljenju GVT, zdravljenju PE ter preprečevanju ponovne GVT in PE (VTE): prilagoditve odmerka ni potrebno; pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in serumski koncentracija kreatinina > 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) ter starostjo > 80 let ali telesno masa < 60 kg morajo bolniki prejeti manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan. Pri hudi okvari ledvic (odstitek kreatinina 15-29 ml/min) veljajo naslednja priporočila: pri VTE, zdravljenju GVT, zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT ter PE (VTE) je treba aplikacijo uporabljati previdno; pri preprečevanju možganske kapi ali sistemske embolije pri bolnikih z NVAF morajo bolniki prejeti manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan; pri bolnikih z občutno kreatinino < 15 ml/min ali pri bolnikih na dializi kliničnih izkušenj ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Okvara jeter:** je treba kontraindicirati, spodaj. Pri hudi okvari jeter uporaba ni priporočljiva. Pri blagi ali zmerni okvari jeter je treba zdravilo uporabljati previdno; odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s povišanimi vrednostmi jetrnih encimov ALT/AST > 2-kratne zgoranje meje normalne ali vrednostmi skupnega bilirubina > 1,5-kratne zgoranje meje normalne je treba zdravilo uporabljati previdno, pred začetkom uporabe pa preventivno delovanje jeter. **Bolniki s kardiovaskularno tveganje:** lahko uvedemo ali nadaljevamo pri bolnikih z NVAF, ki bi lahko postregli kardiovaskularno. Bolniki brez prehodnega antikoagulantnega zdravljenja morajo pred kardioverzijo prejeti vsaj 5 odmerkov apiksabana 5 mg dvakrat na dan (2,5 mg dvakrat na dan pri bolnikih z izpolnjenimi merili za zmanjšanje odmerka). Če je kardioverzija potrebna, preden je mogoče dati 5 odmerkov apiksabana, je treba uporabiti 10 mg priložni odmerek, čemur sledi 5 mg dvakrat na dan (5 mg priložni odmerek, čemur sledi 2,5 mg na dan pri bolnikih z izpolnjenimi merili za zmanjšanje odmerka). Polni odmerek je treba dati vsaj 2 uri pred kardioverzijo. **Peptična opozila:** varnost in učinkovitost nista bili dokazani, podatki ni na voljo. **Način uporabe:** bolnik naj tableto pogotne skupaj z vodo, s hrano ali brez nje. Bolnikom, ki niso zmožni pogotiti celi tableti, lahko tableto zorbimo – za podrobnosti glede jemanja glejte PCDZ. **Kontraindikacije:** preobutljivost na apiksaban ali katerokoli pomožno snov. **Aktivno, klinično pomembna krvavitve:** bolniki jeter povečane ali zmerni stopnje, ljudi in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve. **Lezija ali bolezen stanja:** če le ta predstavlja pomembno dejavnik tveganja za večje krvavitve (npr. razjeda v prebavilih, majhne neoplazme itd.). Sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom (razen v posebnih primerih, ko je treba za manjšo antikoagulantno zdravljenje, ali kadar se nefrakcionirani heparin daje v odmerkih, ki so pri protini

za zdravljenje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba z zdravilom bolniki je treba strogo spremljati glede pojave znakov krvavitve. Bolniki, ki imajo znake krvavitve, ki jih potrjujejo pri stanjih, ki jih spremlja večje tveganje za krvavitve. V primeru pojava hude krvavitve je treba zdravljenje prekiniti, katerega z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo; sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom je kontraindicirano. Sočasna uporaba skupaj z zaviralci agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve. Po kirurškem posegu sočasna uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov ni priporočljiva. Bolniki s protetičnimi srčnimi zaklopmi: varnost in učinkovitost niso raziskovali uporaba ni priporočljiva. **Kirurški posegi in invazivni postopki:** z uporabo je treba prenehati najmanj 48 ur pred načrtovano operacijo ali invazivnim postopkom, pri katerih je prisotno zmerno ali veliko tveganje za krvavitve, oziroma 24 ur prej, če je potrebno zdravljenje. Če posega ni mogoče odložiti, je potrebna ustrezna previdnost, ob upoštevanju povečanega tveganja za krvavitve. Po posegu je treba zdravljenje z Eliquisom čim prej ponovno začeti, pod pogojem da klinična situacija to dovoljuje in da je bila vzpostavljena zadostna hemostaza. **Začasna prekinitva zdravljenja:** ob prekinitvi uporabe antikoagulantov zaradi akutne krvavitve, načrtovalne operacije ali invazivnih postopkov, so bolniki izpostavljeni povečanemu tveganju za trombozo, prekinitvam zdravljenja se je treba izogibati, če pa je antikoagulantno zdravljenje treba začasno prekiniti, je treba z zdravljenjem čim prej ponovno začeti. **Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija:** obstaja tveganje za pojav epiduralnega ali spinalnega hematoma, ki lahko povzroči dolgotrajno ali trajno paraliza. **Hemodinamsko nestabilni bolniki PE ali bolniki, ki potrebujejo trombolitično ali intrakardialno zdravljenje:** ni priporočljivo kot sistemski nefrakcionirani heparin. Bolniki z ledvičnim odpisom: varnost in učinkovitost apiksabana pri zdravljenju GVT, zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT ter PE pri bolnikih z aktivnim ledvičnim odpisom nista bili dokazani. **Starost bolnikov:** večja starost lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri sočasnem jemanju skupaj z acetilsalicilno kislino je potrebna previdnost. **Telesna masa:** majhna telesna masa (< 60 kg) lahko poveča tveganje za krvavitve. **Kirurški posegi pri zlomu kolka:** uporaba ni priporočljiva. **Laboratorijski parametri:** apiksaban vpliva na vrednosti testov strjevanja krvi. **Pomembne snovi:** vsebuje laktozo; bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, intoleranco oblike zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zaviralci CYP3A4 in P-gp; pri bolnikih, ki se sočasno sistemsko zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci obeh (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, poskočnaki, ritonavir), uporaba Eliquisa ni priporočljiva. **Induktivi CYP3A4 in P-gp;** pri sočasni uporabi močnih induktorjev obeh (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, semigabril) odmerka apiksabana ni treba prilagajati, vendar pa je treba apiksaban za VTE, preprečevanje možganske kapi ter sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in preprečevanje ponovne GVT ter PE uporabljati previdno. Uporaba apiksabana ni priporočljiva za zdravljenje GVT in PE pri bolnikih, ki prejemajo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktivi tako CYP3A4 kot P-gp, saj je lahko učinkovitost poslabšana. **Antikoagulantni zaviralci agregacije trombocitov, selektivni zaviralci prizvema serotonin (SSRI)/zaviralci prizvema serotonin in nosilnega (SSRI) in SSRI/D:** pri sočasni uporabi z SSR/SSRI ali SSRI/D (vključno z acetilsalicilno kislino) je potrebna previdnost, saj ta zdravila povečajo tveganje za krvavitve. **Zdravila, ki so povezana z resnimi krvavitvami (npr. trombolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GpIIb/IIIa, tiroplindol, npr. klopidogrel), dipiridamol, dextran in sulfpirazon),** ni priporočljivo uporabljati skupaj z Eliquisom. **Aktivno odlaganje:** dajanje aktivnega odloga zmanjšuje izpostavljenost apiksabanu. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** uporaba med nosečnostjo ni priporočljiva. **Dojčki:** se je treba med prenehanjem dajanja in prenehanjem tveganja zdravljenja z apiksabanom. Pri dojiljih na zvezi vpliva na plodnost niso ugotovili. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** pri uporabi strojev nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** pogosti (≥ 1/100 do < 1/10) neželeni učinki so pri VTE, anemija, krvavitve, hematomi, navzea in kontuzije; pri NVAF anemija, očene krvavitve (vključno s krvavitvami v očesi vneti), krvavitve, hematomi, hipertenzija (vključno s hipertenzijo med posegi), epistaksa, navzea, krvavitve v prebavilih, krvavitve v rektumu, krvavitve iz dišni, povečanje vrednosti gama-glutamyltransferaze, hematurija in kontuzije; pri VTE, s krvavitvami, trombozami, krvavitve, hematomi, epistaksa, navzea, krvavitve v prebavilih, krvavitve v rektumu, krvavitve iz dišni, povečanje vrednosti gama-glutamyltransferaze in alanin-aminotransferaze, ledvični izpuščaji, hematurija, nenormalne vaginalne krvavitve, urogenitalne krvavitve in kontuzije. **Uporaba Eliquisa je lahko povezana z večjim tveganjem za pojave prikrite ali manifestne krvavitve iz kateregakoli tkiva ali organa. Posledice so lahko razvije posthemoragične anemije. **Način in režim izdaje:** Pri preprečevanju in zdravljenju je to na recept. Imetnik dovoljenja za promet: Bristol-Myers Squibb, Pfizer EPC, Ubridsee Business Park, Sanderson Road, Lixbridge, Middlesex, UB8 1UH, Velika Britanija. Datum zadnje revizije: besedila: 14.06.2018.**

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Granger CB in sod.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-992.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L – 1855,  
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

ELI-16-18 "Samo za strokovno javnost"



A close-up portrait of a woman with long, light brown hair and blue eyes. She has a serious expression. The word 'MIGRENA' is written in red, hand-drawn letters across her forehead. She is wearing a dark teal, textured sweater.

# Dovolj.

Čas je, da  
preprečimo  
migreno.

The logo for aimovig erenumab. It features a stylized graphic of three curved lines in blue, yellow, and red, resembling a bird or a flame, positioned to the left of the text. The text 'aimovig' is in a bold, lowercase sans-serif font, with a registered trademark symbol (®) to its upper right. Below it, 'erenumab' is written in a smaller, lowercase sans-serif font.

aimovig<sup>®</sup>  
erenumab

Sprostite trden prijem migrene.



# Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sprostite trden prijem migrene.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4,8, kako poročati o neželenih učinkih.

## AIMOVIG 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

**Sestava:** En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 70 mg erenumaba. Erenumab je popolnoma humano monoklonsko protiteleso IgG2, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. **Indikacija:** Zdravilo Aimovig je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje:** Zdravljenje naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene. Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo v času, ko začnejo zdravljenje z erenumabom, najmanj 4 migrenske dni na mesec. Priporočeni odmerek je 70 mg erenumaba enkrat na vsake 4 tedne. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 140 mg enkrat na vsake 4 tedne. En 140-miligramski odmerek je treba dati z dvema subkutanimi injekcijama po 70 mg. V kliničnih študijah se je pokazalo, da je pri večini bolnikov z odzivom na zdravljenje prišlo do kliničnih koristi v 3 mesecih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, pri katerih po 3 mesecih zdravljenja ne pride do odziva. Po preteku tega obdobja je priporočeno redno ocenjevanje potrebe po nadaljnjem zdravljenju. **Starejši (stari 65 let ali več):** Pri starejših bolnikih zdravila Aimovig niso proučevali. Prilagajanje odmerkov ni potrebno, ker starost ne vpliva na farmakokinetiko erenumaba. **Okvara ledvic/okvara jeter:** Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila Aimovig pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Način uporabe:** Zdravilo Aimovig je namenjeno subkutani uporabi. Predvidoma si zdravilo Aimovig injicirajo bolniki sami po tem, ko so se za to ustrezno usposobili. Injekcije lahko bolniku daje tudi druga oseba, ki se je za to ustrezno usposobila. Injekcije je mogoče dati v trebuh, stegno ali v zunanji del nadlakti (izbira nadlakti je primerna samo v primeru, da injekcijo daje bolniku druga oseba). Mesta injiciranja je treba menjati, poleg tega pa se injekcije ne sme dati na predel, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Injicirati je treba celotno vsebino napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig. Vsak napolnjen injekcijski peresnik je samo za enkratno uporabo in je namenjen apliciranju vsebine v celoti, tako da v peresniku ni nobenega ostanka. Podrobna navodila za odmerjanje so navedena v Navodilu za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki z določenimi pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije. O teh bolnikih ni na voljo nobenih varnostnih podatkov. Smerljivo pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig vsebuje suh naravni lateks iz kavčuka, ki lahko pri posameznikih, ki so preobčutljivi na lateks, povzroča alergijske reakcije. **Interakcije:** Presnovni procesi v povezavi z monoklonskimi protitelesi predvidoma ne

vplivajo na izpostavljenost drugim sočasno uporabljanim zdravilom. V študijah pri zdravih prostovoljcih niso opažali interakcij s peroralnimi kontraceptivi (z etinilestradiolom oziroma norgestimatom) ali s sumatriptanom. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Podatki o uporabi erenumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Aimovig bolje izogibati. Ni znano, ali se erenumab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani imunoglobulini G izločajo v materino mleko v prvih nekaj dneh po porodu, kmalu nato pa se njihova koncentracija zniža na nizko raven, vendar iz tega razloga tveganja za dojenega otroka v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. Kasneje je mogoče razmisliti o uporabi zdravila Aimovig med dojenjem, če je to klinično potrebno. Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost pri ženskah in moških. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri odmerkih 70 mg oziroma 140 mg, so bile reakcije na mestu injiciranja (5,6 %/4,5 %), obstipacija (1,3 %/3,2 %), mišični spazmi (0,7 %/2,0 %) in pruritus (1,0 %/1,8 %). Neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi. Seznam neželenih učinkov v kliničnih študijah - pogosti neželeni učinki ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): obstipacija, pruritus (vključuje generalizirano ter resni, srbenje in srbeč izpuščaj), mišični spazmi, reakcije na mestu injiciranja. **Reakcije na mestu injiciranja:** Po podatkih, združenih iz 12-tedenskih, s placebom kontroliranih, obdobj zdravljenja v obeh študijah, so bile reakcije na mestu injiciranja blage in večinoma prehodne. V nobenem primeru ni prišlo do prekinitve zdravljenja zaradi reakcij na mestu injiciranja. Najbolj pogoste reakcije na mestu injiciranja so bile lokalizirana bolečina, rdečina in srbenje. Bolečina na mestu injiciranja se je običajno zmanjšala v 1 uri po odmerjanju zdravila. **Kožne reakcije:** Opažali so primere izpuščaja, srbenja in otekanja, ki niso bili opredeljeni kot resni, bili so večinoma blago izraženi in niso bili vzrok za prekinitve zdravljenja. **Imunogenost:** V kliničnih študijah je v obdobju dvojno slepega zdravljenja do razvoja protiteles proti erenumabu prišlo pri 6,3 % bolnikov (56/884) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 70 mg erenumaba (med njimi je pri 3 prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*), ter pri 2,6 % bolnikov (13/504) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 140 mg erenumaba (med katerimi pri nobenem ni prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*). Razvoj protiteles proti erenumabu ni vplival na učinkovitost in varnost erenumaba. **Preveliko odmerjanje:** V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja. V kliničnih študijah so bolniki subkutano prejeli odmerke do 280 mg brez znakov toksičnega delovanja, zaradi katerega bi morali zmanjšati odmerjanje. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti ukrepe podpornega zdravljenja. **Način/režim izdajanja:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za prodaj:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Podrobnejše informacije so na voljo pri:** Novartis Pharma Services Inc., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** oktober 2018



V SLOVENIJI EDINO DOSTOPNO  
ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVILO  
S SPECIFIČNO PROTIUČINKOVINO<sup>1, 14</sup>

# VAŠE PREDVIDEVANJE BOLNIKOVA PRIHODNOST

PRADAXA®



Vedno znova  
potrjena varnost<sup>2-14</sup>



Zagotovljeno izničenje učinka  
prinaša dodatno varnost<sup>1</sup>

**Pradaxa**<sup>®</sup>  
dabigatran eteksilat

**Praxbind**<sup>®</sup>  
idarucizumab

Closing the Circle

1. Povzetek značilnosti zdravila Praxbind® 08/2018. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010; 363(19): 1875–1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013; 128(3): 237–243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016; 32(3): 573–582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015; 131(2): 157–164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(7): 650–656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(4): 329–336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015; 4(4): e001798. 10. Lin I et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36: P6215. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–13. [Epub ahead of print]. 12. Tepper P et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015; August 29–September 2, London, UK; 2015; 36(339). 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–9. [Epub ahead of print]. 14. Povzetek značilnosti zdravila Pradaxa® 06/2018.



# REPLAGAL<sup>®</sup>

agalzidaza alfa

SPREMINJA PODOBO FABRYJEVE BOLEZNI

**POMAGAJTE OHRANITI  
NJIHOVO BODOČE ŽIVLJENJE.**

REPLAGAL JE ZMANJŠAL TVEGANJE ZA SRČNE, CEREBROVASKULARNE ALI LEDVIČNE DOGODKE.\*



\*Beck M et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Molecular Genetics and Metabolism Reports 3 (2015); 21-27

**Shire**

Shire in logotip Shire sta registrirana blagovna znamka  
Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited ali njenih podružnic.

[www.shire.com](http://www.shire.com)

C-APROM/SI//0030 DATUM PRIPRAVE: November 2017

**Ime zdravila:** Replagal® 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

**Kakovostna in količinska sestava:** 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg agalazidaza alfa\*. Ena viala s 3,5 ml koncentrata vsebuje 3,5 mg agalazidaza alfa. \* agalazidaza alfa je humani protein  $\alpha$ -galaktozidaza A, izdelan s tehnologijo genskega inženiringa v humani celični liniji.

**Terapevtske indikacije:** Zdravilo Replagal je indicirano za dolgoročno encimsko nadomestno zdravljenje pri bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni (pomankanje  $\alpha$ -galaktozidaze A).

**Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Replagal mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov s Fabryjevo boleznijo ali drugimi dednimi presnovnimi boleznimi. **Odmerjanje:** Zdravilo Replagal dajte v odmerku 0,2 mg/kg telesne mase vsak drugi teden s 40-minutno intravensko infuzijo. **Posebna populacije:** **Starejši bolniki:** Studije pri bolnikih, starejših od 65 let, niso bile opravljene, zato trenutno ni mogoče priporočiti režima odmerjanja pri teh bolnikih, saj varnost in učinkovitost zdravila še nista ugotovljeni. **Bolniki z jetrno okvaro:** Pri bolnikih z jetrno okvaro študije niso bile opravljene. **Bolniki z ledvično okvaro:** Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno. Hude poškodbe ledvic (eGFR [receptor za epidermalni rasti faktor] < 60 ml/min) lahko omejijo odziv ledvic na encimsko nadomestno zdravljenje. Pri bolnikih na dializi ali po presaditvi ledvic so na voljo omejeni podatki. Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila Replagal pri otrocih, starih od 0 do 6 let, še nista dokazani. Priporočilo o odmerjanju ni mogoče dati. V kliničnih študijah pri otrocih, starih od 7 do 18 let, ki so dobivali odmerke zdravila Replagal 0,2 mg/kg vsak drugi teden, ni bilo nepričakovanih varnostnih težav. **Način uporabe:** Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte nazadnje odobren povzetek glavnih značilnosti zdravila. Raztopino infundirajte 40 minut z uporabo intravenskega kanala z vgrajenim filtrom. Skozi isti intravenski kanal ne smete infundirati hkrati zdravila Replagal in drugih zdravil.

**Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

**Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Idiosinkratične reakcije, povezane z infundiranjem:** 13,7 % odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Replagal v kliničnih preskušanjih, je izkusilo idiosinkratične reakcije, povezane z infundiranjem. Štirje od 17 (23,5 %) pediatričnih bolnikov, starih 7 let ali več in vključenih v klinična preskušanja, so imeli vsaj eno reakcijo na infundiranje v 4,5 letih zdravljenja (srednje trajanje približno 4 leta). Trije od 8 (37,5 %) pediatričnih bolnikov, mlajših od 7 let, so imeli vsaj eno reakcijo, povezano z infundiranjem, v srednjem času opazovanja 4,2 let. Odstopke reakcij, povezanih z infundiranjem je bil pri ženskah manjši kot pri moških. Najpogostejši simptomi so okorelost, glavobol, navzeja, zvišana telesna temperatura, pordelost obraza in utrujenost. O resnih infuzijskih reakcijah so poročali občasno; med njihovimi simptomi so bili zvišanje telesne temperature, okorelost, tahikardija, urtikarija, navzea/bruhanje, angionevrotični edem s stiskanjem grla, stridor in otekanje jezika. Med drugimi simptomi, povezanimi z infundiranjem, sta lahko omotica in hiperhidroza. Pregled srčnih dogodkov je pokazal, da so lahko reakcije na infundiranje povezane s hemodinamičnim stresom, ki sproži srčne dogodke pri bolnikih z obstoječimi srčnimi manifestacijami Fabryjeve bolezni. Reakcije, povezane z infundiranjem, so se na splošno pojavljale v prvih 2 do 4 mesecih po začetku zdravljenja z zdravilom Replagal, vendar so poročali o njihovem začetku tudi pozneje (po enem letu). Ti učinki so se s časom zmanjšali. Če se pojavijo blage ali zmerne akutne infuzijske reakcije, mora bolnik takoj poiskati medicinsko pomoč in je treba uvesti ustrezne ukrepe. Infuzijo lahko začasno prekinete (za 5 do 10 minut), dokler simptomi ne izzvenijo, potem pa lahko nadaljujete z njo. Blagi in prehodni učinki morda ne bodo zahtevali zdravniške oskrbe ali prekinitve infuzije. Poleg tega dodatno peroralno ali intravensko predhodno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi 1 do 24 ur pred infuzijo lahko prepreči kasnejše reakcije v primerih, ko je potrebno simptomatsko zdravljenje. **Preobčutljivostne reakcije:** Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavijo hude preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije, takoj prekinite dajanje zdravila Replagal in uvedite ustrezno zdravljenje. Upoštevajte trenutno veljavne medicinske standarde za urgentno zdravljenje. **Protitelesa proti proteinu:** Kot pri vseh proteinskih farmacevtskih izdelkih lahko bolniki tudi v tem primeru začno izdelovati protitelesa proti proteinu. Odziv z najmanjšim titrom protiteles IgG so opazili pri približno 24 % moških bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Replagal. Na podlagi navedenih podatkov je ta odstopke manjši (7 %) pri moških pediatričnih bolnikih. Čeže, da so se ta protitelesa IgG razvila po približno 3-12 mesecih zdravljenja. Po 12 do 54 mesecih zdravljenja je bilo 17% bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Replagal, še vedno pozitivnih na protitelesa, pri 7 % pa so se kazali znaki imunske tolerance, kar se je kazalo kot izginjanje protiteles IgG s časom. Preostalih 76 % bolnikov je bilo ves čas negativnih na protitelesa. Med študijo je bil 1 od 16 moških pediatričnih bolnikov, starejših od 7 let, pozitiven za protitelesa IgG proti agalazidazi alfa. Pri tem bolniku ni bilo opaziti nobenega povečanja incidence neželjenih učinkov. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 7 let, je bilo 0 od 7 moških bolnikov pozitivnih za protitelesa IgG proti agalazidazi alfa. V kliničnih preskušanjih so poročali o mejni pozitivnosti za protitelesa IgE, nepovezani za anafilaksijo, pri zelo omejenem številu bolnikov. **Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic:** Obstoječa obsežna poškodba ledvic lahko zmanjša odziv ledvic na encimsko nadomestno zdravljenje, kar bi lahko bila posledica ireverzibilnih osnovnih patoloških sprememb. V takšnih primerih bo upadanje ledvične funkcije še vedno ostalo v pričakovanih okvirih naravnega napredovanja bolezni.

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravila Replagal ne smete dajati sočasno s klorokvinom, amidaronom, benfenovinom ali gentamicinom, saj lahko te snovi zavirajo intracelularno delovanje  $\alpha$ -galaktozidaze. Ker je sama  $\alpha$ -galaktozidaza A encim, je malo verjetno, da bi lahko prihajalo do interakcij z drugimi zdravili s pomočjo posredovanja citokroma P450. V kliničnih študijah ob sočasni uporabi zdravila Replagal in zdravil proti nevropatični bolečini (kot so karbamazepin, fenitoin in gabapentin) pri večini bolnikov ni bilo znakov interakcij.

**Neželeni učinki:** Najpogosteje opisane neželene reakcije so bile z infuzijo povezane reakcije, ki so se pojavile pri 13,7 % odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Replagal v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni. Spodaj so navedene neželene reakcije, o katerih so poročali pri 177 bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z zdravilom Replagal; med njimi je bilo 21 bolnikov z anamnezno ledvično boleznijo v končni fazi, 24 pediatričnih bolnikov (7-17 let) in 17 žensk, ter neželene reakcije, o katerih so spontano poročali v obdobju trženja. Podatki so navedeni po organskih sistemih in pogostosti (zelo pogosti  $\geq 1/10$ ; pogosti  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; občasni  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ). O neželenih reakcijah, razvrščenih kot pogostost »neznana« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), so spontano poročali v obdobju trženja. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Glede na število zdravljenih bolnikov je pojav določene neželene pojave že pri enem samem bolniku opredeljen kot občasen. Pri posameznem bolniku se je lahko pojavilo tudi več neželenih reakcij. Pri agalazidazi alfa so ugotovili naslednje neželene reakcije: Presnovne in prehranske motnje: pogosti: periferni edem; Bolezni živčevja: zelo pogosti: glavobol, pogosti: omotica, disgevgija, nevropatične bolečine, tremor, hipersomnija, hipestezija, parestezije, občasni: parozmija; Očesne bolezni: pogosti: zmanjšan refleks roženice, povečano solzenje; Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta: pogosti: tinitus, poslabšanje tinitusa; Srčne bolezni: pogosti: tahikardija, palpitacije, ni znano: srčne aritmije (atrijska fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, tahiaritmija), miokardna ishemija, srčna odpoved; Žilne bolezni: zelo pogosti: pordelost, pogosti: hipertenzija, ni znano: hipotenzija; Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: pogosti: kašelj, hripavost, stiskanje v žrelu, dispneja, nazofaringitis, faringitis, povečano izločanje iz grla, rinoreja, občasni: zmanjšana nasičenost s kisikom; Bolezni prebavil: zelo pogosti: navzea, pogosti: driska, bruhanje, trebušne bolečine/nelagodje; Bolezni kože in podkožja: pogosti: akne, eritem, pruritus, izpuščaj, livedo reticularis, občasni: angionevrotični edem, urtikarija, ni znano: hiperhidroza; Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva: pogosti: nelagodje v mišicah in sklepih, maligija, bolečine v hrbtu, bolečine v udih, periferno otekanje, artralgija, otekanje sklepov, občasni: občutek teže; Bolezni imunskega sistema: občasni: anafilaktična reakcija, preobčutljivost; Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: zelo pogosti: mrzlica, zvišana telesna temperatura, bolečina in neprijeten občutek, utrujenost, pogosti: poslabšanje utrujenosti, občutek vročine, občutek mraza, astenija, bolečine v prsih, stiskanje v prsih, gripi podobna bolezen, izpuščaj na mestu injiciranja, občutek nelagodja. **Opis izbranih neželenih reakcij:** Reakcije, povezane z infundiranjem, o katerih so poročali v obdobju trženja, lahko vključujejo srčne dogodke, kot so srčne aritmije (atrijska fibrilacija, prekatne ekstrasistole, tahiaritmija), miokardno ishemijo in srčno odpoved pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri kateri so prizadete srčne strukture. Najpogostejše so bile blage reakcije, povezane z infundiranjem, ki so vključevale mrzlico, pireksijo, pordelost, glavobol, navzejo, dispnejo, tremor in pruritus. Simptomi, povezani z infundiranjem, lahko vključujejo tudi omotico, hiperhidrozo, hipotenzijo, kašelj, bruhanje in utrujenost. Poročali so o preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo. **Bolniki z boleznijo ledvic:** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z anamnezno ledvično boleznijo v zadnji fazi, so bili podobni tistim, o katerih so poročali pri splošni populaciji bolnikov. **Pediatrična populacija:** Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih (otrocih in mladostnikih), so bili na splošno podobni neželenim učinkom, o katerih so poročali pri odraslih. Vendar pa so bile reakcije, povezane z infundiranjem (pireksija, dispneja, bolečina v prsnem košu), in eksacerbacija bolečine pogostejše. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenskega ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Zdravstvene delavce se spodbuja k poročanju o vsakem sumu neželenih učinkov tudi na e-pošto imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: drugsafety@shire.com.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Švedska

**Predstavnostvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Shire d.o.o., Hektorovičeva ulica 2, 10000 Zagreb, Hrvaška, Tel: +385 (0)1 5566 893, Fax: +385 (0)1 5498 808.

Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/01/189/001 (1 x 3,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)

**Način in režim predpisovanja ter izdaja zdravila:** H/RP - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju.

Ta promocijski material vsebuje pomembne informacije o zdravilu v skladu z informacijami v Povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo ter v skladu z Pravilnikom o oglaševanju zdravil (Uradni list RS, št. 105/08, z dne 7.11.2008) in Pravilnikom o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o oglaševanju zdravil (Uradni list RS, št. 105/10 z dne 24. 12. 2010).

Datum priprave: Oktober, 2017.

**Samo za strokovno javnost.**



Shire in logotip Shire sta registrirana blagovna znamka  
Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited ali njenih podružnic.

