

- 273 Orodja za merjenje multimorbidnosti: pregledni prispevek – *Eva Dolinšek, Natalija Fink, Marija Petek Šter*
- 283 Invazivne okužbe, povzročene s *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* – *Matej Mavrič, Samo Jefferica, Janez Tomažič*
- 293 Perkutano zdravljenje mitralne regurgitacije z mitralnimi sponkami MitraClip – *Miha Mrak, Jana Ambrožič, Matjaž Bunc*
- 305 Resorbilni osteosintetski materiali – *Vida Šet, Simon Herman, Marko Macura*
- 315 Zdravljenje akutnih okužb v trebuhu – *Elvis Miljković, Bojana Beović, Tadeja Pintar*
- 329 Subungvalni melanom – prikaz primera – *Dinko Zavrl Džananović, Nadja Alikadić, Nebojša Glumac, Dragica Maja Smrke*
- 337 Carolijeva bolezen – *Saša Štupar, Diana Vozlič*
- 345 Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 – *Miro Čokolič, Alenka Glavač Povhe, Breda Barbič-Žagar*
- 355 Diagnostični izziv
- 359 Novice
- 371 Seznam diplomantov
- 373 Navodila avtorjem
- 379 Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Rok Kučan

ODGOVORNA UREDNICA

Hana Zavrtanik

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Tjaša Gortnar,
Sara Kukman, Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Divjak, Matej Goričar, Kristina
Jevnikar, Vanesa Koračin, Nik Krajnc,
Irena Krapež, Klemen Lovšin, Andraž
Nendl, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika
Vrabič

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Ajda Zelič

MEDICINSKE RAZGLEDE

ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 273 Orodja za merjenje multimorbidnosti: pregledni prispevek – *Eva Dolinšek, Natalija Fink, Marija Petek Šter*
- 283 Invazivne okužbe, povzročene s *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* – *Matej Mavrič, Samo Jeverica, Janez Tomažič*
- 293 Perkutano zdravljenje mitralne regurgitacije z mitralnimi sponkami MitraClip – *Miha Mrak, Jana Ambrožič, Matjaž Bunc*
- 305 Resorbilni osteosintetski materiali – *Vida Šet, Simon Herman, Marko Macura*
- 315 Zdravljenje akutnih okužb v trebuhu – *Elvis Miljković, Bojana Beović, Tadeja Pintar*
- 329 Subungvalni melanom – prikaz primera – *Dinko Završ Džananović, Nadja Alikadić, Nebojša Glumac, Dragica Maja Smrke*
- 337 Carolijeva bolezen – *Saša Štupar, Diana Vozlič*
- 345 Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 – *Miro Čokolič, Alenka Glavač Povhe, Breda Barbič-Žagar*
- 355 Diagnostični izziv
- 359 Novice
- 371 Seznam diplomantov
- 373 Navodila avtorjem
- 379 Guidelines for Authors

Eva Dolinšek^{1*}, Natalija Fink^{2*}, Marija Petek Šter³

Orodja za merjenje multimorbidnosti: pregledni prispevek

Measures of Multimorbidity: Review Article

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: družinska medicina, multimorbidnost, komorbidnost, orodja, kronične bolezni

Pregledni prispevek obravnava orodja za merjenje multimorbidnosti, ki je opredeljena kot sočasna prisotnost dveh ali več kroničnih zdravstvenih stanj pri posamezniku. Gre za pregled obstoječe literature, ki omogoča izbiro najprimernejšega orodja za merjenje multimorbidnosti v povezavi z opazovanim izidom pri kliničnem delu in v raziskovanju. Obstaja več vrst orodij za merjenje multimorbidnosti, ki jih delimo na enostavna in kompleksna. V izbor opisanih orodij so vključena tista, ki se v člankih zadnjih petih let pojavljajo najpogosteje. V članku so predstavljena orodja in njihova uporabnost v klinični praksi ter raziskovanju v povezavi z opazovano posledico multimorbidnosti. Za merjenje kakovosti življenja se je kot najprimernejše izkazalo število kroničnih bolezni; za napoved uporabe zdravstvenih storitev število predpisanih zdravil; za oceno stroškov: prilagojene klinične skupine, Charlsonov indeks in število predpisanih zdravil; za oceno umrljivosti pa je najprimernejši Charlsonov indeks.

ABSTRACT

KEY WORDS: family practice, multimorbidity, comorbidity, measures, chronic disease

This review article deals with measures of multimorbidity, which is defined as coexistence of two or more chronic medical conditions in an individual. This is the first Slovenian review of literature, which enables the choice of the most appropriate measure of multimorbidity when looking for a certain outcome in clinical practice or in research. There are many measures of multimorbidity, which are divided into simple and complex. We have included the measures most commonly mentioned in articles of the last five years. This article presents the measures themselves and also their usefulness in clinical practice and research with respect to the outcome of interest. When the outcome of interest is the quality of life, the most appropriate measure is the number of chronic diseases; for predicting health care utilization the number of drugs prescribed; and for estimating the costs the Adjusted Clinical Groups, the Charlson index and the number of drugs prescribed are equally suitable. When assessing mortality, the Charlson index performs best.

^{1*} Eva Dolinšek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; eva.dolinsek@hotmail.com

^{2*} Natalija Fink, dr. med., Predstruge 19 a, 1312 Videm - Dobrepolje

³ Izr. prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

* Avtorici si delita mesto prvega avtorstva.

UVOD

Multimorbidnost je opredeljena kot sočasna prisotnost dveh ali več kroničnih zdravstvenih stanj pri posamezniku (1). Z njo se vse pogosteje srečujemo zaradi staranja prebivalstva, boljše zdravstvene oskrbe in višjega življenjskega standarda (2). Povezana je s slabšo kakovostjo življenja, zahtevnejšo zdravstveno obravnavo, slabšim kliničnim izidom, pogostejšimi zdravstvenimi zapletmi, povečano umrljivostjo in povečano uporabo zdravstvenih virov (3, 4).

Obravnava multimorbidnega bolnika zahteva premik od v bolezen usmerjene obravnave do k bolniku usmerjenemu pristopu. Cilji obravnave multimorbidnega bolnika so usmerjeni k dosegu najboljšega dosegljivega funkcionalnega stanja in kakovosti življenja ter ne k dosegu popolnega zdravja, ki je ob prisotnih sočasnih kroničnih zdravstvenih stanjih nedosegljivo. Neupoštevanje prisotnosti sočasnih zdravstvenih stanj pri obravnavi bolnika lahko vodi v neustrezno obravnavo in slabši izid zdravljenja (5).

Ustrezna ocena stanja je podlaga za oblikovanje v bolnika usmerjenih ciljev obravnave in načrtovanje potreb po zdravstvenih storitvah in stroških. Z orodji za merjenje multimorbidnosti je mogoče objektivno oceniti stopnjo multimorbidnosti in napovedati izide zdravljenja, kot so umrljivost, kakovost življenja, uporaba zdravstvenih storitev in stroški zdravljenja, ter ustrezno oblikovati v bolnika usmerjene cilje zdravljenja (4). Orodja za merjenje multimorbidnosti so nezahtevna za uporabo in nam prihranijo čas ter olajšajo analizo večjih zdravstvenih podatkovnih baz (6).

Zdravniki družinske medicine se prvi srečajo z multimorbidnimi bolniki in usmerjajo njihovo celostno in dolgoročno obravnavo. Prvi korak na poti obravnave multimorbidnega bolnika je ocena multimorbidnosti, ki predstavlja osnovo za oblikovanje v bolnika usmerjenih ciljev zdravljenja.

V Sloveniji pri oceni multimorbidnega bolnika v družinski medicini še nismo uporabljali objektivnih meril za oceno multimorbidnosti. V preglednem članku želimo predstaviti različna orodja za merjenje multimorbidnosti ter njihovo uporabnost pri kliničnem in raziskovalnem delu.

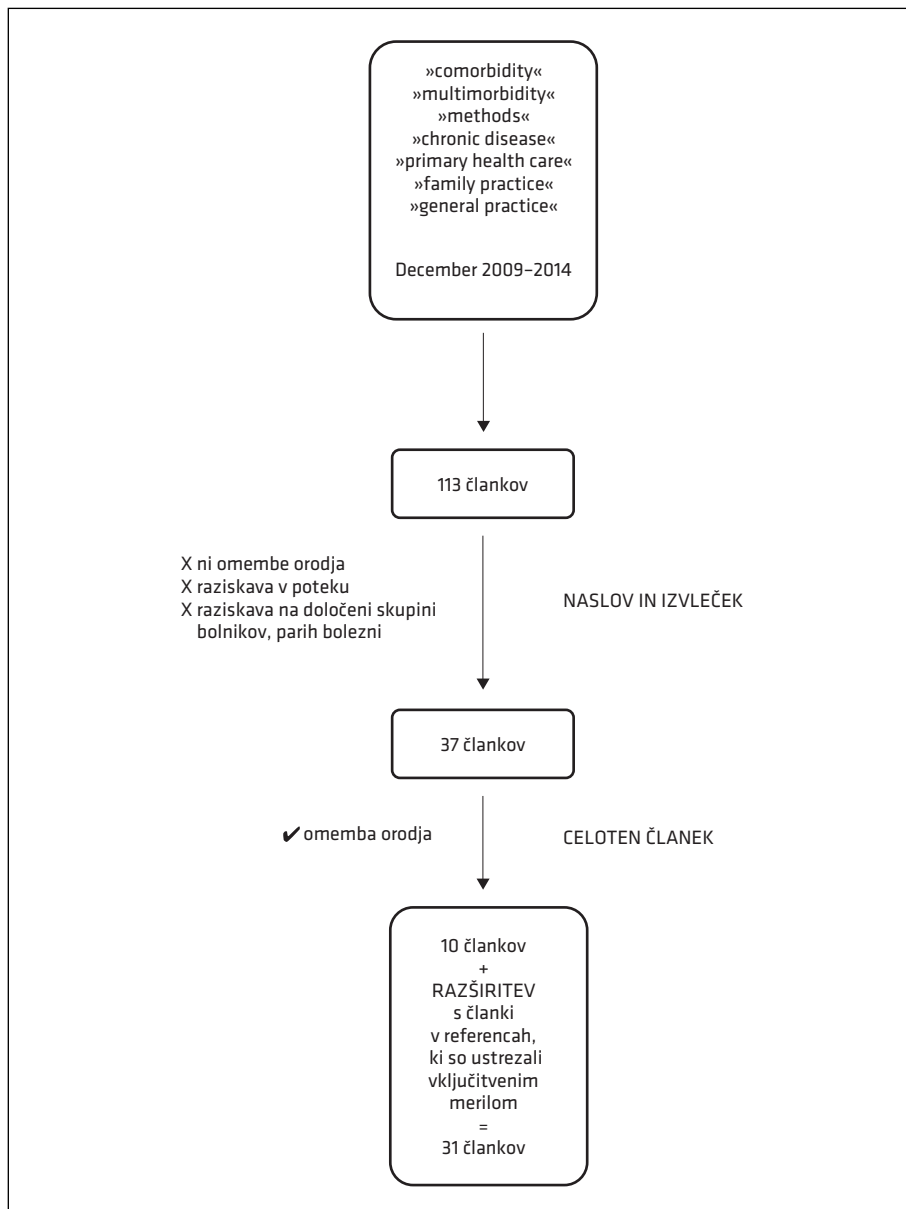
METODE

Za iskanje literature smo uporabili bazo podatkov in iskalnik PubMed z vpisom ključnih besed: »comorbidity«, »multimorbidity«, »methods«, »chronic disease«, »primary healthcare«, »family practice« in »general practice« ter omejili iskanje na zadnjih pet let. Decembra 2014 smo s tem iskalnim nizom pridobili 113 člankov. Prvi avtorici članka sta pod mentorstvom pregledali naslove in izvlečke zbranih člankov ter na podlagi izključitvenih kriterijev zožili izbor na 37 člankov. Izbrane članke smo pregledali v celoti in se na podlagi vključitvenih kriterijev odločili za deset člankov, ki so ustrezali vsem vključitvenim kriterijem. Za vključitev oz. izključitev člankov smo se odločali s konsenzom. V primeru različnih mnenj prvih avtoric je svoje mnenje podala še tretja avtorica.

Vključitveno merilo je bilo omemba orodja za merjenje multimorbidnosti. Izključitvena merila pa so bila:

- orodje multimorbidnosti v članku ni bilo omenjeno,
- raziskava v poteku oz. brez končnih rezultatov in
- raziskava je temeljila na določeni skupini multimorbidnih bolnikov (npr. bolniki s sladkorno boleznijo) ali parih oz. kombinacijah bolezni.

Prvotni nabor člankov smo zaradi pomanjkljivega opisa orodij v pridobljenih člankih razširili na uporabne reference izbranih desetih člankov. S tem smo izgubili sistematičnost pregleda.



Slika 1. Potek iskanja člankov.

ORODJA ZA MERJENJE MULTIMORBIDNOSTI IN NJIHOVA PRIMERJAVA

Multimorbidnost je entiteta, ki jo je mogoče izmeriti z orodji. V literaturi je opisanih več različnih orodij za merjenje multimorbidno-

sti, ki se razlikujejo v pomembnosti za napovedovanje določenih z multimorbidnostjo povezanih izidov obravnave in kompleksnosti ter s tem povezani priročnosti za uporabo v klinični praksi oz. v namene raziskovanja. Na podlagi desetih člankov iz

baze PubMed in njihovih referenc smo predstavili najpogosteje uporabljena orodja za merjenje multimorbidnosti.

Preprosta in sestavljena orodja

Orodja delimo na preprosta, kot sta število kroničnih bolezni in število predpisanih zdravil, ter na sestavljena orodja, ki uporabljajo uteževanja in razvrščanja, kot so prilagojene klinične skupine (angl. *Adjusted Clinical Groups*, ACG), Charlsonov indeks in lestvica kumulativne ocene bolezni (angl. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS). Sestavljena orodja so težja za uporabo, ampak lahko bolj napovejo opazovani izid (6).

Prilagojene klinične skupine

ACG je orodje, ki je v prvotni obliki združevalo različne bolezni glede na verjetnost njihovega trajanja (7). Bolezni iz mednarodne klasifikacije bolezni (MKB) so glede na pet kliničnih dimenzij (trajanje, resnost, etiologija, diagnostična verjetnost in vključitev specialistične obravnave) združene v 32 dia-

gnostičnih kod (angl. *Aggregated Diagnosis Codes*, ADG). Te, skupaj s starostjo in spolom, tvorijo 93 ACG. Ker se ACG medsebojno izključujejo, ene bolezni ne moremo šteti dvakrat (8). Za uporabo je potrebna programska oprema ACG (9).

Uporaben je za napovedovanje števila obiskov v ambulanti, stroškov zdravljenja in obolevnosti. Primeren je tudi za raziskovalne namene, vodenje zdravstvene administracije in spremljanje stroškov (7, 10). Glede uporabe za napoved umrljivosti so mnenja deljena (10–12).

Charlsonov indeks

Charlsonov indeks je utežna mera, ki upošteva število in resnost komorbidnih bolezni. Vključuje 19 stanj, ki so bila izbrana na podlagi visokega relativnega tveganja za umrljivost. Vsaki bolezni dodamo utež od ena do šest in le-te seštejemo, da dobimo končno vsoto (13). Temelji na MKB (10). Od nastanka Charlsonovega indeksa je nastalo več različic orodja, ki pa podajajo podobne rezultate (14).

Tabela 1. Charlsonov indeks – bolezni, ki jih vključuje, in uteži k boleznim.

BOLEZEN	UTEŽ
1. srčni infarkt	
2. srčna dekompenzacija	
3. bolezen perifernih žil	
4. možganskožilna bolezen	
5. demenca	1
6. kronična pljučna bolezen	
7. bolezen vezivnega tkiva	
8. ulkusna bolezen	
9. blaga jetrna bolezen	
10. sladkorna bolezen	
11. hemiplegija	
12. zmerna ali težka bolezen ledvic	
13. sladkorna bolezen s končno okvaro organa	2
14. tumorji	
15. levkemija	
16. limfom	
17. zmerna ali težka bolezen jeter	3
18. zasevki solidnega tumorja	6
19. aids	

Razvit je bil z namenom napovedati bolnišnično umrljivost, vendar je uporaben tudi pri napovedi umrljivosti v splošni populaciji (10, 11, 13). Napoveduje prihodnje hospitalizacije in obiske urgentne službe, ki vodijo v hospitalizacijo (15). Lahko pojasni uporabo zdravstvenih virov in stroške zdravljenja (11, 16). Glede uporabe za napoved kakovosti življenja so mnenja deljena (17, 18). V tabeli 1 so prikazane bolezni, ki so vključene v Charlsonov indeks, in uteži, ki jih bolezni prispevajo k celotnemu seštevku.

Lestvica kumulativne ocene bolezni

CIRS so razvili Linn in sodelavci (19). Orodje je razdeljeno na 13 podenot, ki ustrezajo organskim sistemom (19). Kasneje so ga Miller in sodelavci spremenili tako, da so število organskih sistemov razširili na 14, in ga naredili primernejšega za uporabo v geriatrici – lestvica kumulativne ocene bolezni za geriatrico (angl. *Cummulative Illness Rating Scale for Geriatrics*, CIRS-G) (20). Vsakemu organskemu sistemu se dodeli število točk glede na stopnjo prizadetosti le-tega. Točke so od nič (prizadetosti ni) do štiri (zelo resna prizadetost), njihov seštevke nam poda končno vsoto, ki je lahko 0–56 (19, 20).

Če je znotraj organskega sistema prisotnih več zdravstvenih stanj, dodeljevanje točk upošteva splošno stanje sistema (19). Poleg seštevka vseh podenot se za oceno stopnje multimorbidnosti beleži tudi število podenot, ki so ocenjene s tri ali štiri.

Najboljši način za izpolnjevanje vprašalnika CIRS je, da vprašalnik izpolni zdravnik ob razgovoru s pacientom. Lahko ga izpolnijo tudi za to posebej usposobljene medicinske sestre ob razgovoru s pacientom in/ali s pomočjo podatkov iz zdravstvene kartoteke (21). Trenutno je CIRS eno redkih validiranih orodij, ki se uporabljajo za ugotavljanje pogostosti multimorbidnosti v raziskavah v družinski medicini. Uporaben je tudi v kliniki, npr. v načrtovanju trajanja pregledov glede na bolnikovo zdravstveno stanje in za ocenjevanje kakovosti življenja (17, 21). V tabeli 2 je predstavljeno orodje CIRS-G.

Število kroničnih bolezni

Število kroničnih bolezni je najpogosteje uporabljeno orodje, ki je preprosto, enostavno za uporabo in daje dovolj natančno oceno stopnje multimorbidnosti (12). Podatke lahko pridobimo iz zdravstvenih kartotek

Tabela 2. Lestvica kumulativne ocene bolezni za geriatrico – organski sistemi in način točkovanja.

TOČKE	ORGANSKI SISTEM
Vsak sistem točkujemo od 0 do 4 glede na stopnjo prizadetosti organskega sistema.	1. srce
0 – nima težav	2. ožilje
1 – trenutno blaga težava ali hude težave v preteklosti	3. krvotvorni organi
2 – zmerna prizadetost ali bolezen/zahteva zdravljenje »prve linije«	4. dihala
3 – huda/stalna pomembna prizadetost/nenadzorovani kronični problemi	5. oči, ušesa, nos, grlo
4 – zelo huda prizadetost/potrebno takojšnje zdravljenje/končna organska odpoved/huda prizadetost v funkciji	6. zgornji prebavni trakt
	7. spodnji prebavni trakt
	8. jetra in trebušna slinavka
	9. ledvica
	10. genitourinarni trakt
	11. mišično-skeletni sistem in koža
	12. živčevje
	13. bolezni presnove, dojka
	14. duševne motnje

ali pa jih bolnik poda sam (18). Pri uporabi orodja se je treba zavedati, da je eno zdravstveno stanje lahko v zdravstvenem kartonu zapisano na več različnih načinov, zato lahko isto bolezen nehote štejemo več kot enkrat (8).

Višje število kroničnih bolezni je povezano s številnejšimi psihosocialnimi težavami bolnikov, večjo delovno obremenitvijo zdravnika in daljšim časom obravnave. Bolniki s tremi ali več kroničnimi boleznimi so deležni večjega števila hišnih obiskov (22). Orodje je uporabno tudi za napoved kakovosti življenja (18).

Število predpisanih zdravil

Število predpisanih zdravil je preprosto orodje, ki dobro napove število obiskov pri zdravniku družinske medicine v prihodnje in je uporabno v napovedovanju umrljivosti (10, 23). Primerljivo je z ostalimi orodji pri oceni prihodnjih hospitalizacij in stroškov zdravljenja (11). Na tržišče prihajajo vedno nova zdravila, kar zahteva stalna posodabljanja seznama zdravil, ki jih orodje vključuje (6).

Ostala orodja

Hierarhična kategorizacija bolezni centrov Medicare in Medicaid

Hierarhična kategorizacija bolezni centrov Medicare in Medicaid (angl. *The Centers for Medicare and Medicaid Services – Hierarchical Condition Category, CMS-HCC*) je sistem za napoved prihodnjih stroškov, ki ga je razvila zdravstvena zavarovalnica. Dobro napove tudi bolnišnično in šestmesečno umrljivost (14, 24).

Ocena bremena bolezni in obolevnosti

Ocena bremena bolezni in obolevnosti (angl. *Disease Burden Morbidity Assessment, DBMA*) je vprašalnik, ki ga lahko izpolnijo bolniki sami in je dober za oceno bremena bolezni bolnikov v družinski medicini (25).

Elikshauserjev indeks

Elikshauserjev indeks vsebuje 30 komorbidnih bolezni, ki so močno povezane s časom hospitalizacije, z bolnišničnimi stroški in z bolnišnično umrljivostjo (26).

Lestvica percepcije multimorbidnosti

Lestvica percepcije multimorbidnosti (angl. *Multimorbidity Illness Perceptions Scales, MULTIPLEs*) je vprašalnik, ki ga lahko izpolnijo bolniki sami in meri subjektivno doživljanje bolezni multimorbidnih bolnikov (27).

Rx-tveganje

Rx-tveganje (angl. *RxRisk*) je validirano orodje, ki temelji na zdravilih in napove samooceno zdravja in umrljivost (28).

Samoocena zdravja

Samoocena zdravja (angl. *Self-rated health, SRH*) temelji na enem vprašanju o bolnikovem splošnem zdravstvenem stanju, s katerim lahko ocenimo breme multimorbidnosti (4).

Primerjava posameznih orodij za merjenje multimorbidnosti

V tabeli 3 so prikazane prednosti in omejitve najpomembnejših orodij za merjenje multimorbidnosti.

Iz pregleda literature smo ugotovili, da je za merjenje kakovosti življenja najboljše orodje število kroničnih bolezni, ki mu sledi CIRS. Če nas zanima bodoča poraba zdravstvenih storitev, je najbolj primerno orodje število predpisanih zdravil, sledijo pa mu ACG, število kroničnih bolezni in Charlsonov indeks. Stroške lahko napovemo z ACG, Charlsonovim indeksom in številom predpisanih zdravil. Pri tem je število predpisanih zdravil boljše kot Charlsonov indeks. Za napoved umrljivosti se je za najboljše orodje izkazal Charlsonov indeks. Tabela 4 prikazuje primernost uporabe posameznega orodja za merjenje multi-

morbidnosti glede na opazovano posledico multimorbidnosti.

RAZPRAVA

Ugotovili smo, da ni univerzalnega orodja, s katerim bi lahko merili multimorbidnost, saj ima vsako orodje svoje prednosti in slabosti pri napovedovanju določenega izida.

Pri izbiri orodja moramo biti pozorni na to, s kakšnim namenom je bilo razvito, na kakšni populaciji ga bomo uporabili, kaj želimo z orodjem ugotoviti in iz katerega vira pridobimo podatke o bolniku (11, 29). Upoštevati moramo, da je za izpolnjevanje določenih orodij potrebno medicinsko znanje (25). Pri raziskavah (npr. presečne študije) je najbolje uporabiti orodja, pri katerih

pridobimo podatke iz bolnikove zdravstvene dokumentacije (npr. ACG, Charlsonov indeks, število kroničnih bolezni in število predpisanih zdravil). CIRS je manj primeren, saj je potrebna tudi presoja o bolnikovem zdravstvenem stanju (23). Pri izbiri najustrežnejšega je treba upoštevati vse našteto in ne le izbrati najbolj enostavnega za izpolnjevanje (29).

V splošnem velja, da so orodja, ki temeljijo na diagnozah, boljša za napoved umrljivosti, vendar je Brilleman s sodelavci ugotovil, da ima dobro napovedno vrednost tudi število predpisanih zdravil (6, 10, 12). Orodje, ki temelji na številu predpisanih zdravil, je lahko zanesljivo orodje za ocenjevanje stopnje multimorbidnosti

Tabela 3. Prednosti in omejitve posameznih orodij za merjenje multimorbidnosti. ACG – prilagojene klinične skupine (angl. *Adjusted Clinical Groups*), CIRS – lestvica kumulativne ocene bolezni (angl. *Cumulative Illness Rating Scale*).

ORODJE	OMEJITVE	PREDNOSTI
ACG	potreben program ACG potrebno medicinsko znanje	velik nabor zdravstvenih stanj stanja se medsebojno izključujejo upošteva resnost/težo stanj
Charlsonov indeks	potrebno medicinsko znanje omejen nabor zdravstvenih stanj	upošteva resnost zdravstvenih stanj
CIRS	potrebno medicinsko znanje ali dodatno usposabljanje	upošteva resnost zdravstvenih stanj
Število kroničnih bolezni	ni uteževanja možnost štetja ene bolezni večkrat	enostavno
Število predpisanih zdravil	stalne posodobitve seznama	enostavno

Tabela 4. Uporabnost posameznega orodja za merjenje multimorbidnosti glede na opazovan izid (posledico multimorbidnosti). – – ni primerno, + – primerno, ++ – zelo primerno. ACG – prilagojene klinične skupine (angl. *Adjusted Clinical Groups*), CIRS – lestvica kumulativne ocene bolezni (angl. *Cumulative Illness Rating Scale*).

ORODJE/ OPAZOVAN IZID	Umrljivost	Stroški	Uporaba zdravstvenih storitev	Kakovost življenja
ACG	+/-	+	+	
Charlsonov indeks	++	+	+	+/-
CIRS				+
Število kroničnih bolezni			+	++
Število predpisanih zdravil	+	+	++	

v domovih starejših občanov in izkazuje povezavo s stroški obravnave (30).

Iz pregleda literature smo ugotovili, da je za merjenje kakovosti življenja najprimernejše orodje število kroničnih bolezni, za napoved uporabe zdravstvenih storitev število predpisanih zdravil, za oceno stroškov pa so si enakovredni ACG, Charlsonov indeks in število predpisanih zdravil. Za oceno umrljivosti je najprimernejši Charlsonov indeks.

Naše ugotovitve se, z izjemo dveh razlik, v splošnem ujemajo z rezultati preglednega članka o orodjih za merjenje multimorbidnosti, ki ga je leta 2012 objavila Huntley s sodelavci (23). Prva razlika je uporabnost Charlsonovega indeksa za napoved kakovosti življenja, za katerega smo ob pregledu literature našli nasprotujoča si mnenja, Huntley s sodelavci ga priporoča za uporabo v tem kontekstu (17, 18, 23). Prav tako priporočamo kot orodje izbire za napoved uporabe zdravstvenih storitev število predpisanih zdravil, ki ga Huntley s sodelavci ne omenja (10, 23). Razlog za neujemanje je lahko posledica kasnejše objave članka, ki je dokazal uporabnost števila predpisanih zdravil (10).

Orodje, ki bi celostno ocenilo multimorbidnost pri bolniku, naj bi vključevalo merila fizičnih in kognitivnih sposobnosti in samooceno zdravstvenega stanja (12, 29).

Omejitve pregleda literature

Avtorji prispevka se zavedamo omejitev članka. V zbirki PubMed termin multimorbidnost še ni geslo MeSH, zato smo kot glavno geslo MeSH uporabili termin ko-

morbidnost. Ta dva termina se v literaturi pogosto uporabljata izmenjujoče in ne vedno v skladu z definicijo.

Naše iskanje ni podalo dovolj podatkov o orodjih, zato smo razširili pregled na prvi krog referenc, da smo lahko uporabili tudi prvotne članke z opisi samih orodij. S tem smo izgubili sistematičnost pregleda. Majhno število člankov je najverjetneje posledica omejitve iskanja na zadnjih pet let. Naš prvi pregled je temeljil na branju naslovov in izvlečkov, zato dopuščamo možnost, da v ožji nabor nismo vključili vseh primernih člankov.

Primerjava orodij je bila težavna zaradi neenotne definicije multimorbidnosti, različne strukture orodij in prilagajanja orodij za potrebe posameznih raziskav, kar ima lahko za posledico odstopanja med našimi rezultati in rezultati preglednega članka, ki ga je objavila Huntley s sodelavci leta 2012 (23).

ZAKLJUČEK

V preglednem članku o orodjih za merjenje multimorbidnosti smo predstavili nekatera orodja za merjenje multimorbidnosti in možnosti za njihovo uporabo pri kliničnem delu in v raziskovanju. Ocena stopnje multimorbidnosti je pomembna, ker lahko napoveduje pomembne izide, kot so umrljivost, kakovost življenja in poraba virov za zagotavljanje zdravstvenega varstva. Idealnega merila, s katerim bi ocenili vse vidike multimorbidnosti, ni. Izbira merila za merjenje multimorbidnosti je odvisna od opazovanega izida in okolja, v katerem merjenje poteka.

LITERATURA

1. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51 (5): 367–75.
2. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012; 10 (2): 142–51.
3. Harrison C, Britt H, Miller G, et al. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open.* 2014; 4 (7): e004694.
4. Mavaddat N, Valderas JM, van der Linde R, et al. Association of self-rated health with multimorbidity, chronic disease and psychosocial factors in a large middle-aged and older cohort from general practice: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2014; 15 (1): 185.
5. Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 47: 205–11.
6. Schneeweiss S, Wang PS, Avorn J, et al. Consistency of performance ranking of comorbidity adjustment scores in Canadian and U.S. utilization data. *J Gen Intern Med.* 2004; 19 (5 Pt 1): 444–50.
7. Starfield B, Weiner J, Mumford L, et al. Ambulatory care groups: a categorization of diagnoses for research and management. *Health Serv Res.* 1991; 26 (1): 53–74.
8. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, et al. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011; 61 (582): e12–21.
9. Johns Hopkins School of Public Health. The Johns Hopkins ACC[®] case-mix system version 8.2 [internet]. Baltimore: The Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health. 2008 [citirano 2015 Jan 26]. Dosegljivo na: <http://www.ensolution.se/upl/files/14429.pdf>
10. Brilleman SL, Salisbury C. Comparing measures of multimorbidity to predict outcomes in primary care: a cross sectional study. *Fam Pract.* 2013; 30 (2): 172–8.
11. Perkins AJ, Kroenke K, Unützer J, et al. Common comorbidity scales were similar in their ability to predict health care costs and mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57 (10): 1040–8.
12. Di Bari M, Virgilio A, Matteuzzi D, et al. Predictive validity of measures of comorbidity in older community dwellers: the insufficienza cardiaca negli anziani residenti a Dicomano study. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54 (2): 210–6.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373–83.
14. Li P, Kim MM, Doshi JA. Comparison of the performance of the CMS Hierarchical Condition Category (CMS-HCC) risk adjuster with the Charlson and Elixhauser comorbidity measures in predicting mortality. *BMC Health Serv Res.* 2010; 10: 245.
15. Mayo NE, Nadeau L, Levesque L, et al. Does the addition of functional status indicators to case-mix adjustment indices improve prediction of hospitalization, institutionalization, and death in the elderly? *Med Care.* 2005; 43 (12): 1194–202.
16. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45 (6): 613–9.
17. Fortin M, Hudon C, Dubois MF, et al. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2005; 3: 74.
18. Bayliss EA, Ellis JL, Steiner JF. Subjective assessments of comorbidity correlate with quality of life health outcomes: Initial validation of a comorbidity assessment instrument. *Health Qual Life Outcomes.* 2005; 3: 51.
19. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968; 16 (5): 622–6.
20. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992; 41 (3): 237–48.
21. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58 (6): 603–8.
22. Moth G, Vestergaard M, Vedsted P. Chronic care management in general practice – a cross-sectional study of workload and multimorbidity. *BMC Fam Pract.* 2012; 13: 52.
23. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med.* 2012; 10 (2): 134–41.
24. Pope GC, Kautter J, Ellis RP, et al. Risk adjustment of Medicare capitation payments using the CMS-HCC Model. *Health Care Financ Rev.* 2004; 25 (4): 119–41.
25. Poitras ME, Fortin M, Hudon C, et al. Validation of the disease burden morbidity assessment by self-report in a French-speaking population. *BMC Health Serv Res.* 2012; 12: 35.

26. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, et al. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998; 36 (1): 8–27.
27. Gibbons CJ, Kenning C, Coventry PA, et al. Development of a Multimorbidity Illness Perceptions Scale (MULTIPIeS). *PLoS One*. 2013; 8 (12): e81852.
28. Vitry A, Wong SA, Roughead EE, et al. Validity of medication-based co-morbidity indices in the Australian elderly population. *Aust N Z J Public Health*. 2009; 33 (2): 126–30.
29. Bayliss EA, Ellis JL, Steiner JF. Seniors' self-reported multimorbidity captured biopsychosocial factors not incorporated in two other data-based morbidity measures. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62 (5): 550–7.e1.
30. Fishman PA, Goodman MJ, Hornbrook MC, et al. Risk adjustment using automated ambulatory pharmacy data: the RxRisk model. *Med Care*. 2003; 41 (1): 84–99.

Prispelo 26. 3. 2015

Matej Mavrič¹, Samo Jeverica², Janez Tomažič³

Invazivne okužbe, povzročene s *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

Invasive Infections Caused by Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, invazivne okužbe, patogeneza, občutljivost za antibiotike

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (betahemolitični streptokoki skupine C/G) so vse bolj prepoznani kot pomemben povzročitelj bakterijskih okužb pri človeku. Predstavljajo del normalne mikrobiote kože in sluznic zgornjih dihal, prebavil, spolovil in sečil, ob ustreznih pogojih pa so sposobni povzročiti tako povrhnje okužbe kože in mehkih tkiv kot tudi invazivne okužbe globokih tkiv in življenje ogrožajoči streptokokni sindrom toksičnega šoka. Rezultati številnih raziskav so pokazali, da je spekter okužb močno podoben tistemu pri *Streptococcus pyogenes* (betahemolitični streptokoki skupine A) in da si obe skupini delita številne dejavnike virulence. V nedavnih raziskavah so pokazali, da incidenca bakterijskih okužb, povzročenih s *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, narašča. Le-te se pogosteje pojavljajo pri starejših osebah in osebah s pridruženimi boleznimi. Večina osamljenih sevov še vedno kaže veliko občutljivost za betalaktamske antibiotike, vedno večja pa je odpornost proti makrolidom in tetraciklinom. V članku prikazujemo 14 primerov okužb, povzročenih s *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, ter kratek pregled literature na tem področju.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, invasive infections, pathogenesis, antibiotic susceptibility

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (group C/G beta-hemolytic streptococcus) is increasingly being recognized as an important bacterial pathogen in humans. It is part of the normal bacterial microbiota of the human skin, upper respiratory, gastrointestinal and genitourinary tract. Under certain conditions it can cause not only superficial skin and soft tissue infections, but also invasive tissue infections, and even life-threatening streptococcal toxic shock syndrome. Recent studies report that the clinical spectrum of diseases is closely related to *Streptococcus pyogenes* (group A beta-hemolytic streptococcus)

¹ Matej Mavrič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; mavricm@gmail.com

² Asist. dr. Samo Jeverica, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

and that the two groups also share many of the virulence factors. The incidence of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* infections has been increasing in recent years. Infections occur more often in elderly people with an underlying disease. The group still shows high susceptibility to beta-lactam antibiotics; however, macrolide and tetracycline resistance is increasing. In this paper, we present 14 cases of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* infections and a brief literature review.

UVOD

Rod *Streptococcus* najpogosteje razdelimo glede na tip hemolize, ki ga bakterija povzroča na krvnem agarju; tako poznamo alfa-hemolitične, beta-hemolitične in gama-hemolitične streptokoke. Beta-hemolitične streptokoke, ki jih pogosto imenujemo tudi piogeni streptokoki, je leta 1933 Rebecca Lancefield na podlagi specifičnih ogljikovih hidratov v celični steni dodatno razdelila v serološke skupine, ki do neke mere odražajo tudi taksonomsko razdelitev streptokokov na bakterijske vrste (1). Med njimi so klinično najpomembnejši *Streptococcus pyogenes* (streptokok skupine A; SSA), *Streptococcus agalactiae* (streptokok skupine B; SSB) in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (streptokok skupine C/G; SDSE). Leta 1996 so Vandamme in sodelavci prvi

predlagali razdelitev vrste *S. dysgalactiae* v dve podvrsti, in sicer tiste, ki povzročajo okužbe pri ljudeh (SDSE), in tiste, ki povzročajo okužbe pri živalih (*S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*, SDSD) (2). Po klasifikaciji iz leta 1998 tako med SDSE uvrščamo beta-hemolitične streptokoke skupine C/G; med SDSD pa alfa-hemolitične ali nehemolitične streptokoke skupine C (3). Redkeje lahko SDSE izražajo tudi antigene skupine A ali na krvnem agarju povzročajo alfa-hemolizo (4, 5).

SDSE predstavlja del normalne bakterijske mikrobiote na koži ter sluznicah zgornjih dihal, prebavil, spolovil in sečil, v določenih pogojih pa lahko povzroči okužbo (6–12). Vir okužbe je človek, širjenje poteka neposredno preko stika ali kapljično. Opisani so tudi redki primeri okužb

Tabela 1. Taksonomska razdelitev in osnovne fenotipske lastnosti beta-hemolitičnih streptokokov.

Beta-hemolitični streptokoki	Skupina po Lancefieldovi	Velikost kolonije	Gostitelj
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^a	A	velika	človek
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^a	B	velika	človek
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ^a	C, G, (A, L)	velika	človek (žival)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i>	C	velika	žival
<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>equi</i>	C	velika	žival
<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	C	velika	žival (človek)
<i>Streptococcus canis</i>	G	velika	pes (človek)
<i>Streptococcus porcinus</i>	E, P, U, V, brez	velika	prašič (človek)
<i>Streptococcus anginosus</i> skupina	A, C, G, F, brez	majhna	človek

^a Najpomembnejši povzročitelji okužb pri človeku.

z zoonotskim SDSD, večinoma kot oportunistične okužbe pri osebah z oslabiljenim imunskim sistemom, še posebej če obstaja tesen stik z živalmi (13).

Identifikacija betahemolitičnih streptokokov je v preteklosti temeljila predvsem na dokazu Lancefieldinih antigenov v celični steni, saj je bila identifikacija do vrste z biokemičnimi testi manj zanesljiva in dolgotrajnejša. Z nedavnimi revolucionarnimi spremembami, ki jih je v identifikacijo bakterij prinesla uvedba masne spektrometrije, pa tudi betahemolitične streptokoke čedalje pogosteje identificiramo najprej do vrste, medtem ko se je pomen določevanja antigenov celične stene za identifikacijo streptokokov zmanjšal. Predvsem pri SDSE še vedno večinoma uporabljamo kombinacijo obeh načinov identifikacije.

Klinični spekter okužb, povzročenih s SDSE, je zelo raznolik (6, 8, 11, 14–18). Najpogosteje povzročajo okužbe kože in mehkih tkiv, kot so piodermija, celulitis, okužbe ran, abscesi in šen, ter okužbe zgornjih dihal. Pri dovzetnih osebah lahko koža in sluznica zgornjih dihal predstavljata vstopno mesto za vdor bakterij v telo s posledično bakteriemijo in invazivnimi okužbami, kot so septični artritis, osteomielitis, spondilodiscitis, okužbe pljuč, okužbe v trebušni votlini, meningitis, endokarditis, nekrotizirajoči fasciitis in streptokokni sindrom toksičnega šoka (7, 8, 16, 19–28).

V nedavnih raziskavah so pokazali, da incidenca bakterijskih okužb, povzročenih s SDSE, narašča (6, 7, 10, 12, 22, 29). Tako v različnih raziskavah ocenjujejo pojavnost novih primerov okužb s SDSE na 3,3 primer/100.000 prebivalcev (10, 14). Zanimivi so tudi izsledki raziskave na Finskem, kjer so avtorji pokazali, da je bil SDSE kot povzročitelj celulitisa izoliran pogosteje od SSA (29).

PRIKAZ PRIMEROV

Med leti 2011 in 2014 smo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univer-

zitetnega kliničnega centra Ljubljana pri bolnikih iz krvi osamili 85 betahemolitičnih streptokokov, kar predstavlja 4,2 % vseh izolatov. Med njimi je bilo 51,8 % (n = 44) *S. pyogenes* (SSA), 23,5 % (n = 20) *S. agalactiae* (SSB) in 24,7 % (n = 21) SDSE (skupine C/G). V tabeli 2 in 3 predstavljamo klinične značilnosti 14 bolnikov (66,6 %) z invazivnimi okužbami, povzročenimi s SDSE, ki smo jih zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v preiskovanem obdobju. Podatke smo pridobili retrospektivno s pregledom bolnišničnega informacijskega sistema. Nabor bolnikov smo navzkrižno preverili s pregledom vseh izolatov v laboratorijskem informacijskem sistemu Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani. Invazivne okužbe smo opredelili kot osamitev SDSE iz krvi.

DEJAVNIKI VIRULENCE IN PATOGENEZA OKUŽBE

Rezultati številnih raziskav so pokazali, da je spekter okužb, ki jih povzroča SDSE, zelo podoben kot pri okužbah, povzročenih s SSA (6–8, 10, 14, 16, 25, 32, 33). Številne dejavnike virulence, ki so že dolgo poznani pri SSA, so v nedavnih raziskavah dokazali tudi pri SDSE. Pomemben faktor virulence v patogenezi okužb, povzročenih s SSA, je *emm*-gen oz. končni produkt njegove ekspresije – beljakovina M (6–8, 16, 25). Beljakovina M so izražene na površini streptokokov in zavrejo alternativno pot aktivacije komplementa ter tako onemogočajo fagocitozo polimorfonuklearnim levkocitom. Beljakovina M je bila osamljena iz sevov SDSE, ki povzročajo okužbe pri človeku, ne pa tudi iz sevov, ki povzročajo okužbe pri živalih (6, 16, 25). Analiza dela *emm*-gena, ki kodira aminokislinsko zaporedje N-terminalnega dela beljakovine M, se uporablja za določitev molekularne epidemiologije SDSE (12). Glede na raziskave se porazdelitev *emm*-tipov razlikuje med sevi, ki povzročajo invazivne in neinvazivne okužbe (11, 17, 34).

Tabela 2. Klinične značilnosti bolnikov z invazivnimi okužbami, povzročenimi s streptokoki skupine C/G, ki so bili zdravljeni na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med leti 2011 in 2014. M – moški spol, Ž – ženski spol, Ž – ženski spol, Ž – ženski spol, Ž – ženski spol, Ž – ženski spol, TMT – gastrointestinalni stromalni tumor, TMT – transmetotazaralni, klav. – klavulanska kislina, + – antibiotika uvedena sočasno, → – menjava antibiotika.

Primer	Starost (leta)	Spol	Diagnoza	Pridružene bolezni	Antibiotik	Kirurško zdravljenje	Trajanje zdravljenja (dnevi)	Izid
1	80	M	sepsa nejasnega izvora	srčno-žilna bolezen	flukloksacilin + ciprofloksacin → penicilin G	ne	33	preživel
2	57	Ž	šen	karcinom dojke	kloksacilin → penicilin G	ne	15	preživel
3	83	Ž	sepsa nejasnega izvora	karcinom maternice srčno-žilna bolezen	moksifloksacin → vankomicin	ne	26	preživel
4	75	Ž	celulitis in absces	sladkorna bolezen	flukloksacilin → penicilin G	da	25	preživel
5	83	M	septični šok	celulitis	flukloksacilin + ciprofloksacin → penicilin G + klindamicin	ne	6	umrl
6	77	Ž	sistemska okužba ob jetrnem abscesu	GIST jetrni absces	piperacilin/tazobaktam → imipenem	ne	22	umrl
7	47	Ž	sistemska okužba ob okužbi kroničnih razjed	sladkorna bolezen kronične kožne razjede	cefotaksim → amoksicilin/klav.	da	13	preživel
8	58	Ž	sistemska okužba ob celulitisu	predhodni celulitis	klindamicin	ne	14	preživel
9	75	M	sistemska okužba ob septičnem artritisu	ankilozirajoči spondilitis	flukloksacilin → penicilin G	da	37	preživel
10	42	M	septični šok	odvisnost od prepovedanih drog	cefotaksim + gentamicin	ne	1	umrl
11	83	Ž	septični šok	sladkorna bolezen karcinom dojke	cefotaksim + azitromicin → penicilin G → ertapenem	ne	11	umrl
12	56	M	sistemska okužba ob okužbi kirurške rane	rana po TMT amputaciji sladkorna bolezen	amoksicilin/klav. → penicilin G → flukloksacilin + gentamicin	da	15	preživel
13	67	Ž	šen	sladkorna bolezen	flukloksacilin → penicilin G	ne	12	preživel
14	79	Ž	sistemska okužba ob septičnem artritisu	artriza	penicilin G → klindamicin	ne	90	preživel

Tabela 3. Klinične značilnosti bolnikov z invazivnimi okužbami, povzročenimi s streptokoki skupine C/G, ki so bili zdravljeni na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med leti 2011 in 2014. SD – standardna deviacija.

Značilnost	Število (%)
Starost	
Povprečje (SD)	69 (14)
Mediana (razpon)	75 (42–83)
Spol	
Moški	5 (36)
Ženski	9 (64)
Pridružene bolezni	
Sladkorna bolezen	5 (36)
Malignom	4 (29)
Kronična rana/kožna bolezen	3 (21)
Intravensko uživanje drog	1 (7)
Zdravljenje	
Povprečno dni terapije (SD)	22 (15)
Kirurško zdravljenje	4 (29)
Odpornost proti antibiotikom	
Penicilin	0 (0)
Cefotaksim	0 (0)
Vankomicin	0 (0)
Eritromicin	4 (29)
Klindamicin	4 (29)
Izid	
Smrt	4 (29)

Pomembno vlogo pri pogostosti invazivnih okužb pa imajo tudi gostiteljevi dejavniki in drugi virulenci dejavniki bakterij.

V naravnem poteku okužb s SDSE pri dovzetnih osebah predstavljata vstopno mesto za vdor bakterij v telo verjetno koža in sluznica zgornjih dihal s posledično bakteriemijo in invazivnimi okužbami. Med našimi bolniki je bil v štirih primerih povzročitelj osamljen tako iz krvi kot tudi iz drugega mesta (dvakrat iz brisa rane in po enkrat iz aspirata traheje ter punktata kolena), ki bi lahko predstavljalo vstopno mesto. Podobno so izolacijo iz vstopnega mesta in hemokultur pokazali le v majhnem številu raziskav (19–22). V večini od raziskav je vstopno mesto predstavljala koža, vendar pa SDSE lahko kolonizira tudi sluznico zgornjih dihal pri zdravih osebah, ki predstavljajo brezsimptomne klicenosce, od koder so opisani primeri kapljičnega

prenosa na imunsko oslabele osebe. Kalia-murthy in sodelavci tako opisujejo tri primere eksogenega endoftalmitisa s SDSE po rutinski operaciji katarakte, kjer so povzročitelja izolirali iz brisa žrela sicer zdrave medicinske sestre, ki je sodelovala pri vseh treh operacijah in je bila najverjetnejši vir okužbe (20). Zanimivi so tudi izsledki finske raziskave, kjer so dokazali prisotnost SDSE z brisom žrela le pri 7 % bolnikov s celulitisom in kar pri 13 % oseb, ki so živele v istem gospodinjstvu kot bolniki, ne pa tudi pri sicer zdravih kontrolah (29). Za vdor bakterij v kri in razvoj invazivnih okužb morajo biti tako izpolnjeni določeni pogoji tako na strani bakterije kot gostitelja.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKUŽBO

Različni avtorji so pokazali, da se okužbe, povzročene s SDSE, pogosteje pojavljajo pri starejših osebah in osebah s pridruženimi

boleznimi (6–8, 10, 11, 16, 18, 22, 25, 30, 31). Bolj dovzetne za okužbo so tako osebe s sladkorno boleznijo, rakavimi boleznimi, srčno-žilnimi obolenji, kroničnim alkoholizmom, intravenski uživalci drog in bolniki z opeklinami ali poškodbami kože. Med našimi bolniki so imeli vsi bolniki vsaj eno pridruženo bolezen, najpogosteje sta bili to sladkorna bolezen (5/14) in malignom (4/14). Povprečna starost bolnikov je bila 69 let (47–83 let), kar kaže, podobno kot v drugih raziskavah, na večjo dovzetnost za okužbo pri starejših bolnikih. Glede na zgoraj omenjena dejstva so v patogenezi okužb, povezanih s SDSE, pomembni tako dejavniki virulence bakterij kot tudi dejavniki gostitelja. V patogenezi je pomembna okrnjena imunost kot posledica pridruženih boleznii ali same starosti, ki omogoči bakterijam, ki imajo sicer manjši virulentni potencial v primerjavi s SSA, da lahko povzročijo tudi invazivne okužbe. Slabša prognoza okužb, povzročenih s SDSE, v primerjavi s SSA je vsaj delno posledica okoliščin, da se okužbe pojavljajo pri starejših osebah s pridruženimi boleznimi.

IZID BOLEZNI

Število smrtnih primerov okužb, povzročenih s SDSE, je primerljivo kot pri SSA (16). Različni avtorji poročajo o 5–30 % deležu umrlih bolnikov, ponekod pa je bila smrtnost še večja (64 %) (7, 30). Upoštevati je treba, da se okužbe, povzročene s SDSE, navadno pojavljajo pri starejših bolnikih z več pridruženimi boleznimi v primerjavi s SSA. V eni od raziskav so pokazali, da sta bila statistično pomembna napovedna dejavnika za večjo smrtnost pri okužbi s SDSE višja starost bolnika in pojav streptokoknega sindroma toksičnega šoka (30). Pri naši skupini bolnikov je prišlo do smrti pri štirih osebah (29 %), kar je primerljivo z drugimi raziskavami. Pri treh bolnikih je šlo za septični šok, pri enem za sistemsko okužbo ob jetrnem abscesu, vsi bolniki pa so imeli pridružene bolezni.

OBČUTLJIVOST ZA ANTIBIOTIKE IN ZDRAVLJENJE

Velik delež sevov SDSE je še vedno dobro občutljiv za betalaktamske antibiotike; naravni penicilin tako ostaja najprimernejše zdravilo za zdravljenje okužb, ki so povzročene s SDSE. Tudi v številnih tujih raziskavah niso osamili tovrstnih bakterij, ki bi bile odporne proti penicilinu G; minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) v povprečju znaša $< 0,05 \mu\text{g/ml}$ (6, 10, 14, 15, 34, 35). V primeru toksičnega šoka se lahko v terapijo kot zdravilo doda tudi klindamicin, ki zaradi inhibicije tvorbe bakterijskih proteinov zmanjša proizvodnjo toksinov. Odpornost proti makrolidnim antibiotikom pri izolatih SDSE je razširjena povsod po svetu in znaša, glede na izsledke raziskav, do 16 % v Evropi, 19 % v ZDA in 24 % v Aziji (6). V različnih raziskavah se je občutljivost osamljenih sevov za makrolidne antibiotike gibala med 67 in 93 %, občutljivost za klindamicin pa je bila visoka (86–97 %) (14, 15, 34, 35). Osamljeni sevi so bili še v manjšem deležu občutljivi za tetracikline, 31–65 % (6, 10, 34, 35). Vsi osamljeni sevi so bili občutljivi za vankomicin, velik delež sevov je bil dokazano tudi dobro občutljiv za kloramfenikol. Treba pa je upoštevati, da se stopnja odpornosti sevov na testirane antibiotike močno razlikuje glede na geografske in sezonske dejavnike, serološko skupino in serotip ter demografske značilnosti bolnikov. Med našimi bolniki so bili vsi osamljeni sevi občutljivi za penicilin, cefotaksim in vankomicin. Pri 4/14 izolatov (29 %) smo opažali odpornost proti eritromicinu in klindamicinu, vendar je število izolatov premajhno, da bi izsledke posplošili na celotno populacijo. V večini primerov so bili naši bolniki zdravljeni z naravnim penicilinom (kristalni penicilin, penicilin G, benzatin penicilin), ki predstavlja zdravilo izbora za zdravljenje okužb, povzročenih s SDSE. Večinoma je bilo najprej uvedeno izkustveno antibiotično zdravljenje (9/14), ki smo ga ob osamitvi povzročitelja zame-

njali s kristalnim penicilinom. V dveh primerih je bilo ob znani alergiji na penicilin pri enem bolniku uvedeno zdravljenje s kлиндamicinom, pri drugem pa je bil najprej ob sumu na okužbo spodnjih dihal uveden moksifloksacin, ki smo ga nato ob osamitvi SDSE, odpornih proti eritromicinu in kлиндamicinu, zamenjali z vankomicinom. V dveh primerih je bil usmerjeni penicilin G zaradi vztrajanja klinične slike ob polimikrobni okužbi po nekaj dneh zamenjan z antibiotiki širšega spektra. Pri prvi bolnici je ob septičnem šoku prišlo do bolnišnične pljučnice, zato je bilo ob sumu na okužbo z večkratno odpornimi bakterijami uvedeno antibiotično zdravljenje z ertapenemom, pri drugem bolniku pa sta bila zaradi sistemske prizadetosti ob polimikrobni okužbi kirurške rane uvedena flukloksacilin in gentamicin. Pri bolnici z okužbo kroničnih razjed na stopalih je bilo usmerjeno zdravljenje s cefotaksimom, glede na osamitve, zamenjano z amoksicilinom s klavulansko kislino. Eden od bolnikov pa je zaradi sistemske okužbe ob jetrnih abscesih prejemal piperacilin/tazobaktam, ki je bil kasneje zamenjan za imipenem ob dodatni bolnišnični pljučnici (tabela 2).

ZAKLJUČEK

SDSE postajajo vse pomembnejši povzročitelj invazivnih bakterijskih okužb. Predstavljajo del normalne mikrobiote na koži in sluznicah in so znan povzročitelj okužb kože in mehkih tkiv ter okužb zgornjih dihal. V zadnjem času pa je vse več poročil o večjem številu invazivnih okužb, predvsem pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi. Čeprav še niso razjasnjeni vsi patogenetski mehanizmi, ki so vpleteni v naravni potek tovrstnih okužb, pa se zdi, da so le-ti zelo podobni tistim pri okužbah s SSA. Svetla stran za zdaj ostaja dobra občutljivost SDSE za betalaktamske antibiotike, še posebno za penicilin G, ki še vedno ostaja najprimernejše zdravilo (ob odsotnosti alergije); zaskrbljujoča pa je naraščajoča odpornost proti makrolidnim antibiotikom. Vsekakor se zdi, da so okužbe s SDSE trenutno še obvladljive, za preprečevanje razvoja okužbe v hudo sepso/septični šok pa je potrebna hitra diagnostika in usmerjeno zdravljenje z dovolj velikimi odmerki antibiotika.

LITERATURA

1. Lancefield R. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med.* 1933; 57: 571–95.
2. Vandamme P, Pot B, Falsen E, et al. Taxonomic study of Lancefield streptococcal groups C, G and L (*Streptococcus dysgalactiae*) and proposal of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* subsp. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1996; 46 (3): 774–81.
3. Vieira V, Teixeira L, Zahner V, et al. Genetic relationships among the different phenotypes of *Streptococcus dysgalactiae* strains. *Int J Syst Bacteriol.* 1998; 48: 1231–43.
4. Brandt CM, Haase G, Schnitzler N, et al. Characterization of blood culture isolates of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possessing Lancefield's group A antigen. *J Clin Microbiol.* 1999; 37 (12): 4194–7.
5. Woo PC, Teng JL, Lau SK, et al. Analysis of a viridans group strain reveals a case of bacteremia due to lancefield group G alpha-hemolytic *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in a patient with pyomyositis and reactive arthritis. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (2): 613–8.
6. Brandt CM, Spellerberg B. Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *Clin Infect Dis.* 2009; 49 (5): 766–72.
7. Hagiya H, Okita S, Kuroe Y, et al. A fatal case of streptococcal toxic shock syndrome due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possibly caused by an intramuscular injection. *Intern Med.* 2013; 52 (3): 397–402.
8. Ikebe T, Murayama S, Saitoh K, et al. Surveillance of severe invasive group-G streptococcal infections and molecular typing of the isolates in Japan. *Epidemiol Infect.* 2003; 132: 145–9.
9. Kumar A, Sandoe J, Kumar N. Three cases of vertebral osteomyelitis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Med Microbiol.* 2005; 54: 1103–5.
10. Lopardo HA, Vidal P, Sparo M, et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Argentina. *J Clin Microbiol.* 2005; 43 (2): 802–7.
11. Rantala S, Vähäkuopus S, Vuopio-Varkila J, et al. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia, Finland, 1995–2004. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16 (5): 843–6.
12. Takahashi T, Ubukata K, Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother.* 2011; 17 (1): 1–10.
13. Park MJ, Eun IS, Jung CY, et al. *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *dysgalactiae* infection after total knee arthroplasty: a case report. *Knee Surg Relat Res.* 2012; 24 (2): 120–3.
14. Anantha RV, Kasper KJ, Patterson KG, et al. Fournier's gangrene of the penis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: case report and incidence study in a tertiary-care hospital. *BMC Infect Dis.* 2013; 13 (1): 381.
15. Liao CH, Liu LC, Huang YT, et al. Bacteremia caused by group G *Streptococci*, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14 (5): 837–40.
16. Nei T, Akutsu K, Shima A, et al. A case of streptococcal toxic shock syndrome due to Group G streptococci identified as *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Infect Chemother.* 2012; 18 (6): 919–24.
17. Pinho MD, Melo-Cristino J, Ramirez M. Clonal relationships between invasive and noninvasive Lancefield group C and G streptococci and emm-specific differences in invasiveness. *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (3): 841–6.
18. Rantala S, Tuohinen S. Two cases of cardiac device-related endocarditis due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (group C or G streptococci). *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 174.
19. Hilmarsdóttir I, Valsdóttir F. Molecular typing of beta-hemolytic streptococci from two patients with lower-limb cellulitis: identical isolates from toe web and blood specimens. *J Clin Microbiol.* 2007; 45 (9): 3131–2.
20. Kaliyamurthy J, Cuteri V, Jesudasan N, et al. Post-operative ocular infection due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *J Infect Dev Ctries.* 2011; 5 (10): 742–4.
21. Lestin F, Mann S, Podbielski A. Spondylodiscitis and paraspinous abscess caused by beta-haemolytic group G streptococci spreading from infected leg ulcers. *J Med Microbiol.* 2008; 57: 1157–60.
22. Milito C, Carello R, Fantauzzi A, et al. *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* bacteraemia in an HIV-1 patient with HBV/HCV co-infections: case report and literature review. *Infez Med.* 2014; 22 (3): 241–6.
23. Hori D, Noguchi K, Nomura Y, et al. Perivalvular pseudoaneurysm caused by *Streptococcus dysgalactiae* in the presence of prosthetic aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 18 (3): 262–5.
24. Horii T, Izumida S, Takeuchi K, et al. Acute peritonitis and salpingitis associated with streptococcal toxic shock syndrome caused by Lancefield group G alpha-haemolytic *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 953–6.

25. Kittang BR, Langeland N, Skrede S, et al. Two unusual cases of severe soft tissue infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (4): 1484–7.
26. Nei T, Akutsu K, Shima A, et al. A case of streptococcal toxic shock syndrome due to Group G streptococci identified as *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Infect Chemother.* 2012; 18 (6): 919–24.
27. Waltzeit R, Herrlinger U, Stark M, et al. Meningitis in a pregnant woman caused by *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *Pol J Microbiol.* 2013; 62 (2): 217–9.
28. Yong AS, Lau SY, Woo TH, et al. *Streptococcus dysgalactiae* endocarditis presenting as acute endophthalmitis. *Infect Dis Rep.* 2012; 4 (1): e16.
29. Siljander T, Karpelin M, Vähäkuopus S, et al. Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: microbiological findings. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (6): 855–61.
30. Bruun T, Kittang BR, Aardal S, et al. Necrotizing soft tissue infections caused by *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* of groups C and G in western Norway. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E545–50.
31. Takahashi T, Asami R, Tanabe K, et al. Clinical aspects of invasive infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in elderly patients. *J Infect Chemother.* 2010; 16 (1): 68–71.
32. Galán-Sánchez F, Guerrero-Lozano I, Rubio-Quinones F, et al. Haemolytic uraemic syndrome associated with bloody diarrhoea caused by *Streptococcus dysgalactiae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31 (1): 60–1.
33. Hashikawa S, Iinuma Y, Furushita M, et al. Characterization of group C and G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (1): 186–92.
34. Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, et al. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol.* 2013; 51 (8): 2724–7.
35. Uh Y, Hwang GY, Jang IH, et al. Macrolide resistance trends in beta-hemolytic streptococci in a tertiary Korean hospital. *Yonsei Med J.* 2007; 48 (5): 773–8.

Prispelo 2. 8. 2015

Miha Mrak¹, Jana Ambrožič², Matjaž Bunc³

Perkutano zdravljenje mitralne regurgitacije z mitralnimi sponkami MitraClip

Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation with MitraClip System

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mitralna regurgitacija, perkutano zdravljenje, indikacije, MitraClip, ledvična odpoved

Mitralna regurgitacija je definirana kot retrogradni tok krvi v sistoli iz levega prekata v levi preddvor. Nad 75. letom ima zmerno ali hudo mitralno regurgitacijo 10% ljudi. Metoda izbora zdravljenja hude mitralne regurgitacije je kirurško zdravljenje, najpogostejše valvuloplastika. Bolniki, ki so zdravljeni zgolj z zdravili, imajo slabo preživetje. Pri bolnikih z visokim operativnim tveganjem se uveljavlja perkutano zdravljenje z mitralnimi sponkami (sistem MitraClip). Kandidati za perkutano zdravljenje so bolniki s hudo, simptomatično mitralno regurgitacijo in bolniki, ki imajo hudi mitralni regurgitaciji pridružene znake okvarjenega delovanja levega prekata. Zdravimo lahko tako bolnike z degenerativno kot bolnike s funkcionalno mitralno regurgitacijo ter vse tipe po Carpentierovi klasifikaciji, z izjemo tipa IIIa. Cilj metode je zmanjšanje regurgitacijskega ustja s postavitvijo sponke, ki spne robova lističev mitralne zaklopke na mestu regurgitacije. Poseg izvedemo preko dimeljske vene s posebnim katetrom za postavitvev sponke. Pri posegu si pomagamo z RTG-diaskopijo in transezofagealno UZ-preiskavo. Za izvedbo posega je potrebna transseptalna punkcija med obema preddvoroma. Če je treba, lahko vstavimo več kot eno sponko. Po posegu je potrebna enomesečna terapija s klopidogrelom (75 mg/dan) in doživljenjska terapija z acetilsalicilno kislino (100 mg/dan). Možni zapleti so povezani s srčno kateterizacijo in transseptalno punkcijo. Pogostejše kot pri drugih intervencijskih posegih se razvije akutna ledvična odpoved, možen zaplet je popustitev sponke. Rezultati zdravljenja so v primerjavi s kirurškim zdravljenjem slabši, razlika se s časom zmanjšuje in postane po štirih letih statistično nepomembna. V primerjavi z nezdravljenimi bolniki je preživetje po enem letu za približno 50% višje, v 53% se stopnja regurgitacije zmanjša za dve stopnji ali več.

¹ Miha Mrak, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miha.mrak2@gmail.com

² Jana Ambrožič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: mitral regurgitation, percutaneous treatment, indications, MitraClip, renal failure

Mitral regurgitation is defined as a systolic retrograde blood flow from the left ventricle to the left atrium. Moderate or severe mitral regurgitation can be found in 10% of people older than 75 years. It is treated surgically, usually by valvuloplasty. Patients treated by medical treatment alone have a poor prognosis. Percutaneous treatment is becoming the treatment of choice for patients at high surgical risk. It is indicated in patients with severe, symptomatic mitral regurgitation and patients with severe mitral regurgitation associated with left ventricular dysfunction. We can treat both, patients with degenerative and functional mitral regurgitation. It can be used in patients with all three types of mitral regurgitation as defined by Carpentier classification, with the exception of type IIIa. The goal is to reduce the size of the regurgitation orifice by clamping both mitral leaflets. The procedure is carried out through the inguinal vein using a special guiding catheter and a clip delivery system. It is guided by fluoroscopy and transesophageal echocardiography. During the procedure we have to perform a trans-septal puncture between both atria. If necessary, we can insert more than one clip. After the procedure, patients should be receiving clopidogrel (75 mg per day) for one month and a life-long therapy with acetylsalicylic acid (100 mg per day). Possible complications are those associated with cardiac catheterization and trans-septal puncture. Acute renal failure is more frequent than in other interventional procedures, another possible complication is clip detachment. Initially the procedure does not reach the results of surgical treatment, but the difference decreases with time and becomes statistically insignificant at four years follow up. One-year survival rate is approximately 50% better than in patients on medical treatment. In 53% of patients, regurgitation decreases for two grades or more.

UVOD

Mitralna regurgitacija (MR) je definirana kot retrogradni tok krvi v sistoli iz levega prekata v levi preddvor (1). Je najpogostejša bolezen zaklop v zahodnem svetu in druga najpogostejša, ki zahteva kirurško zdravljenje (2–4). Njena pojavnost narašča s starostjo: nad 75. letom starosti ima zmerno ali hudo MR skoraj 10 % ljudi (2). Posledice nezdravljene hude MR so povečanje levih srčnih votlin, popuščanje levega prekata, pljučna hipertenzija, atrijska fibrilacija, možganska kap in nenadna srčna smrt (3).

Metoda izbora zdravljenja hude MR je kirurško zdravljenje. Med operacijskim posegom lahko mitralno zaklopko popravimo (valvuloplastika) ali zamenjamo. Popravi zaklopke dajemo prednost, ker je za bolnika manj tvegana, ne zahteva trajnega antiko-

gulacijskega zdravljenja, bolj ohrani funkcijo levega prekata in je povezana z boljšim preživetjem (4).

Pri mnogih bolnikih je zaradi visoke starosti, pridruženih boleznih in napredovale disfunkcije levega prekata kirurško zdravljenje zelo tvegano (2, 3, 5). Zaradi velikega operativnega tveganja kar 30–50 % bolnikov s hudo MR ni operiranih (3, 6, 7). Posebna skupina so bolniki s hudo funkcionalno MR. Pri teh bolnikih je operativno tveganje na račun močno oslABLJENE funkcije levega prekata zelo visoko, kirurško zdravljenje pa tudi ne prinaša dolgoročno dobrih rezultatov (5). Dolgo je bila edina alternativa kirurškemu posegu zdravljenje z zdravili, ki pa je predvsem paliativno in usmerjeno v obvladovanje simptomov srčnega popuščanja (8). Bolniki, ki bi potre-

bovali operacijo in jih zdravimo le z zdravi-li, imajo slabo prognozo. Enoletno preživetje teh bolnikov je 80 %, petletno pa le 50 %. Tudi kvaliteta življenja je slaba – že v prvem letu potrebuje bolnišnično zdravljenje zaradi srčnega popuščanja 40 %, v petih letih pa 90 % bolnikov (5).

Od leta 2008 je v Evropi na voljo per-kutano zdravljenje MR z mitralnimi sponkami oz. »klipi« (MitraClip) (2). V zadnjih letih se uveljavlja predvsem pri bolnikih s funkcionalno MR, ki je najpogosteje posledica napredovale ishemične bolezni srca (9, 10). Od leta 2013 je metoda uradno sprejeta tudi v ZDA, a je dovoljenje zaenkrat omejeno le na zdravljenje organske, najpogosteje degenerativne MR (9). Do sedaj so po svetu opravili že več kot 13.000 vstavitv mitralnih sponk, večino v Evropi (10).

OSNOVNE ZNAČILNOSTI MITRALNE REGURGITACIJE

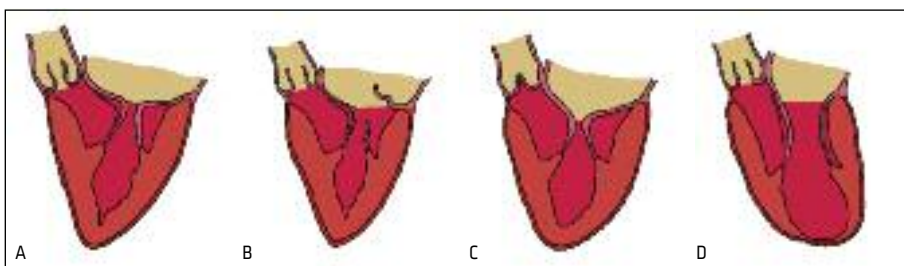
Pravilno delovanje mitralne zaklopke omogoča strukturno in funkcijsko normalen mitralni aparat. Sestavljajo ga mitralni obroč, sprednji in zadnji listič mitralne zaklopke, horde, papilarni mišiči in stena levega prekata. Moteno delovanje katerekoli od teh struktur mitralnega aparata lahko pripelje do motenega stika (koaptacije) lističev med sistolo in sistoličnega zatekanja krvi nazaj v levi predvor (1, 11).

Na osnovi etiologije delimo MR na primarno in sekundarno. Pri primarni oz.

organski MR je vzrok za nezadosten stik lističev bolezen mitralnega aparata, najpogosteje miksomatozna ali fibroelastična degeneracija zaklopke s prolapsom lističa ali strganjem horde. Sekundarna oz. funkcionalna MR je posledica spremenjene geometrije in motene funkcije levega prekata, same strukture mitralnega aparata pa primarno niso prizadete. Najpogostejši vzrok funkcionalne MR je ishemična bolezen srca s patološkim preoblikovanjem in razširitvijo levega prekata, spremenjeno lego narastišč ene ali obeh papilarnih mišic in razširitvijo mitralnega obroča (3, 11–13).

Kirurška delitev MR po avtorju Carpentierju, ki jo uporabljamo tudi za oceno primernosti bolnika za perkutani poseg, je osredotočena na mehanizem gibanja lističev zaklopke (11, 12). Po Carpentierovi klasifikaciji ločimo tri tipe MR (slika 1):

- Tip I: normalno gibanje lističev. Vzrok MR je razširitev mitralnega obroča ali perforacija lističa.
- Tip II: povečano gibanje enega ali obeh lističev. Najpogostejši vzrok je degenerativna sprememba mitralnega aparata s prolapsom enega ali obeh lističev, podaljšanjem ali strganjem horde in/ali papilarne mišice.
- Tip III: zmanjšano gibanje lističev, ki je lahko v sistoli in diastoli (tip IIIa), npr. pri revmatični bolezni, ali le v sistoli (tip IIIb), ki je značilno za sekundarno oziroma funkcionalno MR.



Slika 1. Carpentierova klasifikacija mitralne regurgitacije na osnovi gibanja lističev mitralne zaklopke. Pri tipu I je gibanje lističev normalno (A), pri tipu II je gibanje enega ali obeh lističev povečano (B), pri tipu IIIa je gibanje lističev zmanjšano v sistoli in diastoli (C) in pri tipu IIIb je gibanje lističev zmanjšano le v sistoli (D).

Mehanizma I in IIIb se pogosto kombinirata (1–3, 12).

Pri MR se med sistolo ustvari regurgitacijski tok krvi iz levega prekata v levi preddvor. Celotni utripni volumen levega prekata se tako razdeli na učinkoviti volumen, ki ga prekat iztisne v aorto, in regurgitacijski volumen, ki se iztisne nazaj v levi preddvor. Delež regurgitacijskega volumna v celotnem utripnem volumnu imenujemo regurgitacijski delež in je odvisen od velikosti regurgitacijskega ustja, tlačne razlike med preddvorom in prekatom ter trajanja sistole. Za zagotovitev dovolj velikega učinkovega volumna se mora celotni utripni volumen povečati za velikost regurgitacijskega volumna. To vodi v volumsko obremenitev levega srca z ekscentrično hipertrofijo levega prekata in razširitvijo levega preddvora ter prekata (1, 12, 13).

IZBOR BOLNIKOV, PRIMERNIH ZA PERKUTANO ZDRAVLJENJE

Načeloma prihaja perkutano zdravljenje MR v poštev pri bolnikih, ki niso kandida-

ti za kirurško zdravljenje (9, 14). Za uspešno, varno in racionalno zdravljenje je potrebna skrbna izbira primernih bolnikov, ki mora biti večdisciplinarna, to je znotraj srčnega tima. Po evropskih in ameriških smernicah so kandidati za perkutano zdravljenje bolniki s hudo, simptomatično primarno MR in tisti, ki imajo ob hudi primarni MR pridružene znake okvare delovanja levega prekata in hkrati niso kandidati za kirurško zdravljenje s pričakovano življenjsko dobo vsaj eno leto. Evropske smernice priporočajo perkutano zdravljenje tudi za bolnike s sekundarno MR ob ishemični ali neishemični kardiomiopatiji, ki ostajajo simptomatični kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili in resinhronizacijskemu zdravljenju, če je indicirano (tabela 1) (15).

Perkutano zdravljenje z vstavitvijo mitralne sponke je možno tako pri bolnikih z degenerativno kot pri bolnikih s funkcionalno MR, pri čemer moramo upoštevati določena anatomska merila, ki jih ocenimo z UZ-preiskavo. Za postavitve sponke je najprimernejša patologija v predelu centralnih

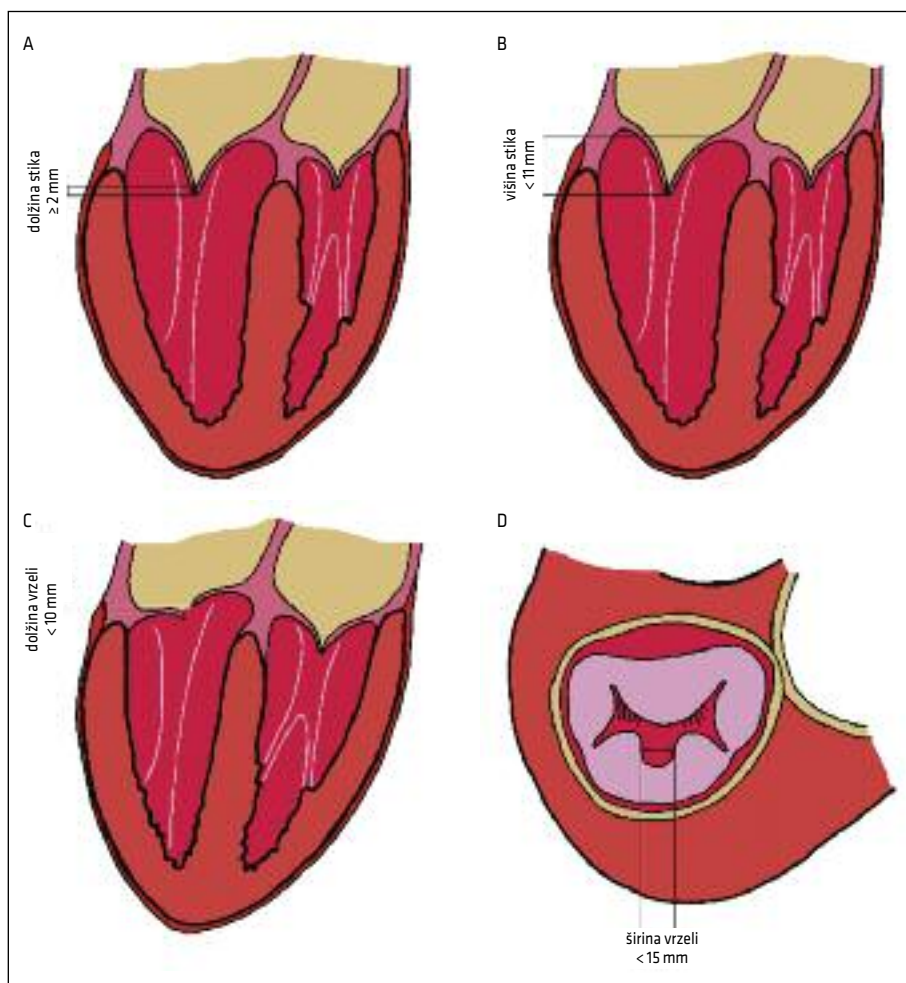
Tabela 1. Indikacije za perkutano zdravljenje mitralne regurgitacije s sistemom MitraClip po evropskih in ameriških smernicah (15). MR – mitralna regurgitacija, ESC – Evropsko združenje za kardiologijo (angl. *European Association of Cardiology*), AHA/ACC – Ameriško združenje za kardiologijo (angl. *American Heart Association/American College of Cardiology*), CRT – resinhronizacijsko zdravljenje (angl. *cardiac resynchronization therapy*), IIb/C – uporabnost metode je manj uveljavljena z vidika dokazov in temelji na soglasju strokovnjakov in/ali majhnih študij, retrospektivnih analiz ali registrov, IIb/B – uporabnost metode je manj uveljavljena z vidika dokazov in temelji na podatkih ene randomizirane študije ali velikih nerandomiziranih študij.

Smernice zdravljenja boleznih srčnih zaklopk	ESC	AHA/ACC
	razred priporočila/ stopnja dokazov	razred priporočila/ stopnja dokazov
Perkutano zdravljenje pride v poštev pri bolnikih s simptomatično, hudo primarno MR, ki izpolnjujejo UZ-merila, imajo veliko tveganje ali niso kirurški kandidati po mnenju srčnega tima in imajo pričakovano življenjsko dobo, večjo od enega leta.	IIb/C	IIb/B
Perkutano zdravljenje pride v poštev pri bolnikih s hudo sekundarno MR, ki so simptomatični kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili (in CRT, če je indicirano), izpolnjujejo UZ-merila, imajo veliko tveganje ali niso kirurški kandidati po mnenju srčnega tima in imajo pričakovano življenjsko dobo, večjo od enega leta.	IIb/C	/

skalopov lističev, površina ustja mitralne zaklopke ne sme biti manjša od 4 cm^2 , v predelu postavitve sponke pa lističi ne smejo biti zadebeljeni, kalcinirani. Pri degenerativni bolezni vrzel zaradi lističa, ki je prost ali prolabira, ne sme biti večja od 10 mm in širša od 15 mm. Pri funkcionalni MR pa je pomembno, kolikšen je patološki vlek lističev zaradi preoblikovanega levega prekata: lističa se morata stikati v dolžini vsaj 2 mm, razdalja med obročem in stikom li-

stičev pa ne sme presegati 11 mm (slika 2). Perkutano zdravljenje je načeloma možno pri vseh tipih MR po Carpentierovi klasifikaciji z izjemo tipa IIIa, pri katerem regurgitacijo spremlja tudi stenoza mitralne zaklopke, ki se po postavitvi sponke lahko še poveča (2, 16).

Idealnega točkovnika, ki bi ga lahko uporabili za oceno tveganosti perkutanega posega, še nimamo. Deloma se lahko poslužimo kirurških točkovnikov (18). Na osnovi



Slika 2. Anatomska merila primernosti mitralne zaklopke za perkutano zdravljenje s sistemom MitraClip, uporabljena v raziskavi EVEREST. Pri sekundarni mitralni regurgitaciji mora biti dolžina stika lističev vsaj 2 mm (A), višina med obročem in stikom lističev pa manj kot 11 mm (B). Pri primarni mitralni regurgitaciji dolžina vrzeli zaradi prolabirajočega ali prostega lističa ne sme presegati 10 mm (C), širina vrzeli pa ne 15 mm (D).

podatkov registrov se je Euroscore II izkazal kot točkovnik z najboljšo napovedno vrednostjo za perkutani poseg. Z uporabo tega točkovnika smrtnost bolnikov v prvih 30 dneh po perkutanem posegu precenimo, po enem letu pa je korelacija relativno dobra, saj se boljše preživetje neposredno po operaciji tekom prvega leta deloma porazgubi na račun zapletov, povezanih s starostjo in številnimi pridruženimi boleznimi.

K optimalni izbiri bolnikov bi lahko pripomogla nedavna raziskava, ki je pokazala, da je preživetje po posegu slabše pri predoperativni vrednosti srčnega kazalca N-terminalnega možganskega natriuretičnega propeptida (angl. *N-terminal brain natriuretic propeptide*, NT-proBNP) $\geq 5.000 \mu\text{g/l}$, trikuspidalni regurgitaciji stopnje ≥ 3 in predhodni operaciji na mitralni zaklopki. Medtem ko je bilo dvoletno preživetje pri bolnikih brez teh dejavnikov tveganja 87 %, je bilo ob prisotnosti enega dejavnika 78 %, pri dveh dejavnikih pa le še 38 %. Etiologija funkcionalne MR in oslABLjeno delovanje levega prekata nista vplivali na preživetje (14).

Perkutano zdravljenje je možno tudi pri bolnikih s predhodno kirurško popravljeno mitralno zaklopko. Pri teh bolnikih je ustje mitralne zaklopke manjše zaradi všitega kirurškega obroča, tako da večinoma zado- stuje postavitve že ene sponke (19).

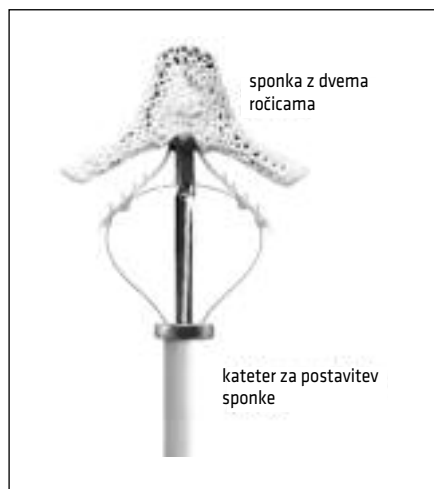
ZDRAVLJENJE MITRALNE REGURGITACIJE Z MITRALNIMI SPONKAMI

Osnovna zamisel zdravljenja s postavitvijo mitralnih sponk izhaja iz kirurške tehnike, ki jo je leta 1991 vpeljal Ottavio Alieri. Cilj te tehnike je zmanjšanje regurgitacijskega ustja tako, da prišijemo robova lističev mitralne zaklopke na mestu regurgitacije (angl. *edge to edge*). Šiv med robovoma lističev razdeli prej enotno ustje mitralne zaklopke v dve ločeni ustji (2, 20). Pri perkutanem posegu posnemamo omenjeno tehniko s postavitvijo sponk, ki, analogno s šivi, spletejo sprednji in zadnji listič mitral-

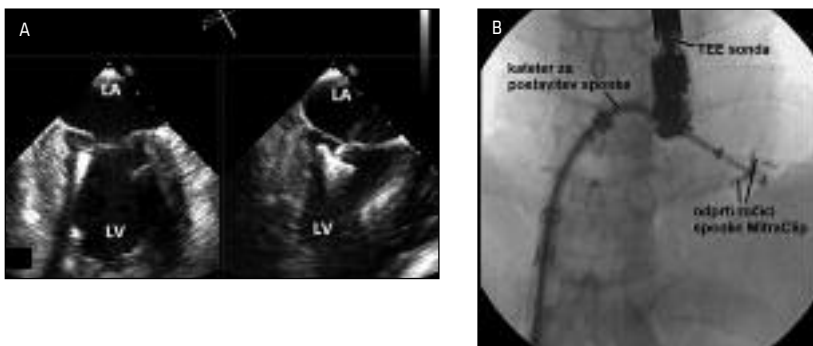
ne zaklopke. Prednost perkutanega zdravljenja je v minimalni invazivnosti. Poseg izvedemo na delujočem srcu, izognemo se odpiranju prsnega koša, kardioplegiji in kardiopulmonalnemu obvodu. Pooperativno okrevanje je pomembno krajše (4).

Sistem MitraClip sestavljata vodilni kateter in kateter za postavitve sponke (angl. *Clip Delivery System*), na koncu katerega je pritrjena sponka (2, 3, 21). Premer vodilnega katetra je v predelu dimelj 8 mm, v predelu preddvornega pretina pa 7,3 mm (3). Sponka je sestavljena iz zlitine kobalta in kroma in ima dve ročici. Prekrita je s poliestrom, ki pospeši celjenje tkiva (slika 3) (2).

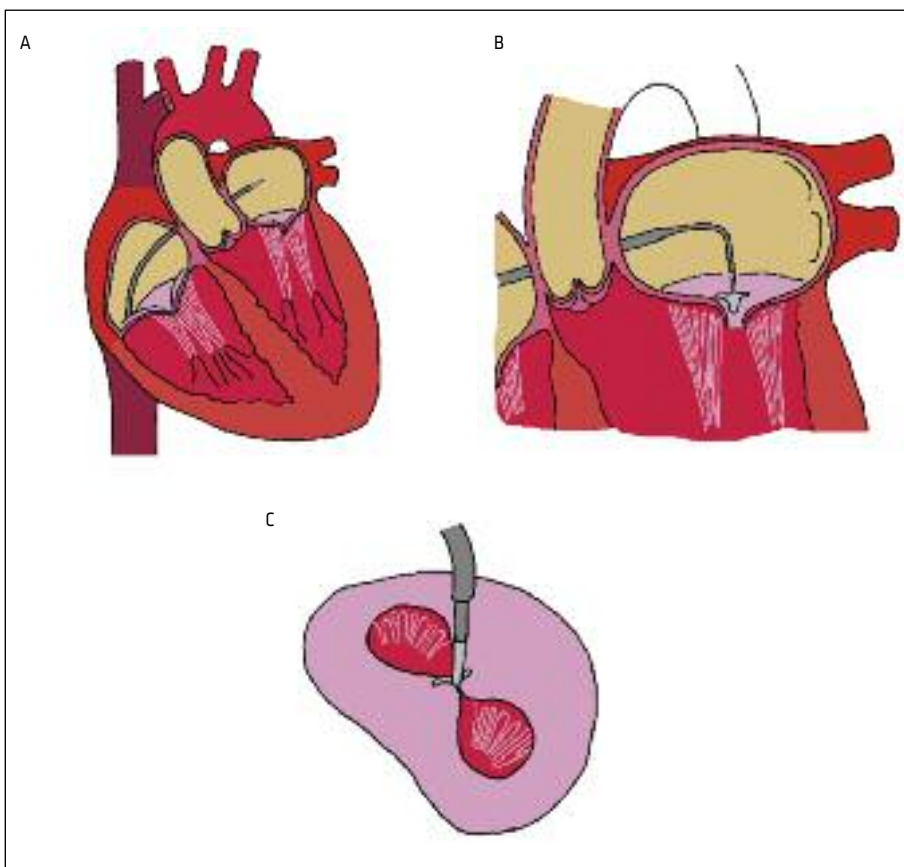
Poseg se izvaja v splošni anesteziji. Lego katetra in sponke spremljamo neprekinjeno s transezofagealno UZ-preiskavo (angl. *transesophageal echocardiography*, TEE) in RTG-diaskopijo (slika 4). Za razliko od kirurškega zdravljenja poseg ne omogoča neposrednega anatomskega pregleda okvarjene zaklopke, ker pa se izvaja na delujočem srcu, lahko neposredno spremljamo spremembe stopnje regurgitacije in hemodinamične učinke ter prilagajamo mesto postavitve sponke, da dosežemo najboljši rezultat (2, 3, 22).



Slika 3. Prikaz sistema MitraClip: kateter za postavitve sponke, na koncu katerega je pritrjena sponka, ki ima dve ročici.

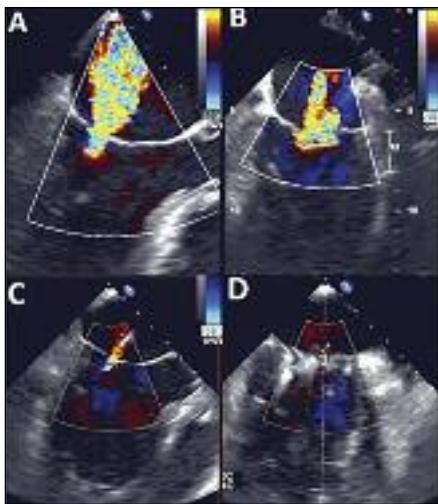


Slika 4. Perkutani poseg spremljamo neprekinjeno s transezofagealno UZ-preiskavo (angl. *transesophageal echocardiography*, TEE) (A) in RTG-diaskopijo (B). LA – levi preddvor (angl. *left atrium*), LV – levi prekat (angl. *left ventricle*).



Slika 5. Shematski prikaz postavitve mitralne sponke MitraClip. (A) Preko dimeljske, iliakalne in spodnje votle vene vstopimo v desni preddvor, kjer s transeptalno punkcijo prebodemo preddvorni pretin in vodilni kateter vpeljemo v levi preddvor. (B) Kateter z nameščeno mitralno sponko upognemo proti mitralni zaklopki in odpremo ročici sponke, s katerima ujameмо lističa mitralne zaklopke. (C) Z mitralno sponko spnemo sprednji in zadnji listič in ustvarimo dvojno ustje mitralne zaklopke.

Sistem MitraClip uvedemo preko dimelj-ske vene in preko iliakalne ter spodnje votle vene vstopimo v desni preddvor. Z vodilom, ki ima punkcijsko iglo, prebodemmo preddvorni pretin (poseg imenujemo transeptalna punkcija). Skozi nastalo odprtino vpeljemo vodilni kateter v levi preddvor. Mehanizem v vodilnem katetru omogoča upogib distalne konice. Preko vodilnega katetra vpeljemo v levi preddvor kateter z nameščeno sponko. Ta kateter ima bolj zapleten mehanizem, ki omogoča usmerjanje konice v dve smeri: naprej-nazaj (antero-posteriorno) in medialno-lateralno. Ročici sponke usmerimo pravokotno na ustje mitralne zaklopke s pomočjo 3D-prika-za zaklopke s TEE (23). Sponko nato odpremo in z njo napredujemo v levi prekat, ves čas pod kontrolo TEE. Iz levega prekata jo nato deloma potegnemo nazaj proti levemu preddvoru tako, da zajamemo sprednji in zadnji listič mitralne zaklopke (slika 5). Če sta oba lističa ujeta v ročici sponke, sponko zapremo in ocenimo stopnjo regurgitacije ter velikost ustja mitralne zaklopke. Če



Slika 6. Transezofagealna UZ-preiskava, pogled v dolgi osi (A, C) in komisurni pogled (B, D). Huda funkcionalna mitralna regurgitacija (A, B) se je po vstavitvi mitralne sponke zmanjšala (C, D).

rezultat ni optimalen, lahko sponko ponovno odpremo in poiščemo ustrežnejši položaj. Ko smo s sponko odpravili ali zadovoljivo zmanjšali MR, sponko zapremo, jo ločimo od vodilnega sistema in tako dokončno vstavimo v mitralno zaklopko (slika 6, slika 7) (2, 3). Kadar ena sama sponka ne zadostuje za zmanjšanje MR, lahko vstavimo več sponk, pri čemer vedno preverimo velikost nastalega ustja, da ne tvegamo nastanka mitralne stenoze (2, 23).

Po posegu prične vstavljeno sponko preraščati okolno tkivo. V štirih tednih je s tanko plastjo tkiva prekrita celotna sponka, v 12 mesecih pa se običajno že stvori enovit vezivni most, ki obe ročici sponke poveže med seboj. Tkivni odgovor ni dovolj močan, da bi sprožil nastanek mitralne stenoze. Popolnoma razvito vezivo sčasoma prevzame del obremenitve, ki jo nosi vstavljena sponka (21). Po nekaterih podatkih bi lahko pri funkcionalni MR to preprečilo nadaljnjo razširitev mitralnega obroča in levega prekata (21, 33).

Po posegu potrebuje bolnik prehodno dvotirno antiagregacijsko zaščito. Svetujemo, da doživljenjsko prejema acetilsalicilno kislino (100 mg/dan), v prvem mesecu v kombinaciji s klopidogetrom (75 mg/dan) (21). Bolnikom, ki potrebujejo trajno antikoagulacijsko zdravljenje, v prvem mesecu dodamo klopidogetrel (75 mg/dan).



Slika 7. Kirurški pogled mitralne zaklopke iz levega preddvora s 3D transezofagealno UZ-preiskavo po perkutanem posegu: dvojno ustje mitralne zaklopke, na sredini sta lističa speta z mitralno sponko.

Hemodinamične posledice perkutanega zdravljenja

Z zmanjšanjem regurgitacijskega volumna in manjšo diastolično polnitvijo se neposredno po posegu zmanjšata končni diastolični volumen in tlak levega prekata. Zmanjšata se polnitev in tlak levega predvora, posledično se zmanjša tudi srednji arterijski tlak v pljučnem žilju (3, 23). Pri MR levi prekat iztisne kri proti majhnemu uporu, tako da se po posegu poveča upor proti iztisu (angl. *afterload*) levega prekata. Zaradi zmanjšanja regurgitacijskega volumna se iztisni delež levega prekata zniža, kljub temu pa se povečata učinkoviti in minutni volumen srca ter zniža periferni upor (23). Pri četrtini bolnikov s funkcionalno MR se po posegu poslabša funkcija levega prekata. Vzrok sta tako zmanjšana polnitev (angl. *preload*) kot povečan upor proti iztisu levega prekata. Ta pojav je prehoden, dobro odgovori na inotropno podporo in ne vpliva na kratkoročno in dolgoročno preživetje bolnikov (24).

Po posegu ostane med obema preddvoroma iatrogeni defekt preddvornega pretina. Njegova pogostost je podobna kot pri drugih perkutanih posegih, pri katerih opravimo punkcijo preddvornega pretina (npr. balonska valvuloplastika mitralne stenoze, elektrofiziološke intervencije). Neposredno po posegu meri defekt povprečno 0,19 cm², kar predstavlja 44 % preseka vodilnega katetra (25). Po enem mesecu vztraja pri 90 %, po šestih mesecih pa pri 50 % bolnikov (10, 26). Glavna vzroka za vztrajanje odprtega defekta sta relativno velik izhodiščni presek defekta zaradi debeline vodilnega katetra in dolgotrajnost posega (povprečno trajanje 100–200 minut), med katerim lahko pride zaradi manipulacij z vodilnimi katetri do manjših mehaničnih poškodb (10). Sprva ima, z izjemo bolnikov s pljučno hipertenzijo, povezava med obema preddvoroma ugodne učinke. Vzpostavi se levo-desni spoj, ki zniža tlak v levem preddvoru, to pa še dodatno zniža končno

diastolično polnitev in tlak levega prekata (25). Vztrajanje defekta preddvornega pretina pa ima dolgoročno negativne hemodinamične učinke. Ugotovili so, da se pri bolnikih z defektom sistolični tlak v pljučni arteriji zniža manj, delež bolnikov v 3. in 4. funkcijskem razredu po klasifikaciji NYHA je po šestih mesecih večji (57 % proti 30 %), višje imajo vrednosti srčnega kazalca NT-proBNP in višjo umrljivost (16,6 % proti 3,3 %) (10).

Zapleti perkutanega zdravljenja

Med in po posegu se lahko pojavijo zapleti povezani s srčno kateterizacijo in transseptalno punkcijo. Poročajo, da se v primerjavi z drugimi intervencijskimi posegi pogosteje pojavi akutna ledvična odpoved (ALO) (21). Po podatkih Taramossa in sodelavcev lahko ALO pričakujemo pri nekaj manj kot četrtini bolnikov, po njihovih izkušnjah naj bi jih 7 % potrebovalo prehodno dializno zdravljenje. Dejavniki tveganja so večja predoperativna vrednost NT-proBNP ($\geq 5.100 \mu\text{g/l}$), nižji iztisni delež levega prekata in anemija. Presenetljivo na pojavnost ALO ne vplivajo predhodna glomerulna filtracija, arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen (27).

Možen zaplet je popustitev sponke (28). Do popustitve sponke na enem lističu pride v 5–9 % primerov, pogostost je odvisna predvsem od izkušenosti operaterja. Verjetnost zapleta je manjša, če med posegom poleg dvodimenzionalnega uporabimo tudi 3D TEE (29). Vzrok je lahko nepopolno ali asimetrično zajetje lističa zaklopke (28). Če sponka popusti že med posegom, se lahko vstavi dodatna sponka, sicer pa je indicirano operativno zdravljenje. Sponka popusti predvsem v prvih šestih mesecih, preden jo preraste vezivo, nato pa je tak zaplet izredno redek (21, 28). Navadno popustitev sponke odkrijemo naključno na UZ-preiskavi srca, kar pa ne zahteva urgentne operacije in ne ogroža bolnika (21). Večinoma je možna kasnejša poprava mitralne zaklopke (21).

Poročil o popustitvi obeh ročic sponke s posledično embolizacijo ni.

Učinkovitost zdravljenja z mitralnimi sponkami

Prvi prospektivni in randomizirani raziskavi, ki sta preverjali varnost in učinkovitost zdravljenja z mitralnimi sponkami, sta bili študiji EVEREST I in EVEREST II. Prva je zajela 107 bolnikov iz različnih centrov. Poseg je bil uspešen v 74 % primerov (stopnja MR po posegu $\leq 2+$), umrljivost med posegom in v bolnišnici pa sta bili manjši od 1 %. V roku enega leta je 17 % bolnikov kljub perkutanemu posegu potrebovalo kirurško zdravljenje (21).

V raziskavi EVEREST II so raziskovalci primerjali uspešnost in varnost zdravljenja sistema MitraClip s kirurškim zdravljenjem. Randomizirali so 279 bolnikov, dve tretjini sta bili zdravljeni perkutano, ena tretjina pa kirurško. V prvih 30 dneh je bilo manj zapletov pri zdravljenju s sponkami (15 %) kot pri kirurškem zdravljenju (48 %), vendar je večino zapletov pri kirurškem zdravljenju predstavljala potreba po transfuziji, razlike v ostalih kategorijah pa so bile zanemarljive. Rezultati zdravljenja po 12 mesecih so bili boljši pri kirurško zdravljenih bolnikih. V kirurški skupini je imelo po enem letu pomembno MR 17 % bolnikov, med perkutano zdravljenimi pa 46 % bolnikov. Reoperacijo je potrebovalo 20 % z MitraClipom zdravljenih bolnikov. Po štiriletnem spremljanju pa je bila razlika v številu smrti, reoperacij in hude MR med kirurškimi in perkutano zdravljenimi bolniki statistično nepomembna (30).

Z današnjega vidika imajo zaključki teh dveh raziskav omejeno klinično vrednost, saj so bili v študijo vključeni predvsem bolniki, sposobni operacije, brez velikega tveganja in z večinoma ohranjeno sistolično funkcijo levega prekata (iztisni delež 60 ± 10 %). Posegov, ki so bili opravljene na degenerativno spremenjenih zaklopkah, je bilo 73 %, medtem ko v klinični praksi

80 % posegov predstavljajo bolniki s funkcionalno MR (17). Pri prvih posegih operaterji tudi niso imeli dovolj izkušenj za doseganje optimalnih rezultatov. V novejši študiji so vključeni predvsem starejši bolniki s pridruženimi boleznimi, kot so huda disfunkcija levega prekata, kronična ledvična odpoved in kronična obstruktivna pljučna bolezen. Ti so bili v prvih študijah premalo zastopani ali pa iz njih celo izključeni (31).

Največjo zbirko podatkov o uporabi mitralnih sponk v vsakdanji klinični praksi so analizirali raziskovalci, ki so sodelovali v evropski, nerandomizirani, multicentrični študiji ACCESS-EU. Zajeli so podatke o zdravljenju 567 bolnikov. Srednja starost bolnikov je bila 74 let, skoraj polovica jih je bila starejša od 75 let. Ker je zajela bolnike iz vsakdanje prakse, so bili bolj pogosto simptomatični (85 % v 3. in 4. funkcijskem razredu po klasifikaciji NYHA), več kot polovica jih je imela iztisni delež levega prekata pod 40 %. Po merilih, ki so veljala v študijah EVEREST, bi bilo 80 % teh bolnikov iz raziskave izključenih. Funkcionalno MR je imelo 77 % bolnikov. Poseg je bil uspešen v 99,6 %, v 53 % se je MR zmanjšala za dve stopnji ali več. Tridesetdnevna umrljivost je znašala 3,4 %. Eno leto je preživelo 82 % bolnikov. Po enem letu je bilo 71 % bolnikov v 1. in 2. funkcijskem razredu, reoperiranih je bilo 6,3 % bolnikov (32).

V raziskavi EVEREST II High Risk Study so primerjali preživetje bolnikov, ki so bili zdravljeni z mitralnimi sponkami, s preživetjem nezdravljenih bolnikov. V prvih 30 dneh je bila smrtnost pri zdravljenih bolnikih 7,7 %, pri nezdravljenih pa 8,3 %. Enoletno preživetje zdravljenih bolnikov je bilo 76 %, nezdravljenih bolnikov pa 55,3 %. Pri zdravljenih bolnikih so zaznali pomembno funkcijsko izboljšanje. Medtem ko je bilo pred posegom 89 % bolnikov uvrščenih v 3. in 4. funkcijski razred, jih je po posegu 74 % sodilo v 1. in 2. funkcijski razred.

Število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja se je v prvem letu znižalo za 45 % (34).

ZAKLJUČEK

Perkutano zdravljenje z vstavitvijo mitralnih sponk je varna in učinkovita metoda zdravljenja hude MR. V primerjavi s kirurškim zdravljenjem so dolgoročni učinki slabši, indikacije pa omejene na določena anatomsko merila mitralnega aparata. Poseg zato ne predstavlja alternative kirurškemu zdravljenju, temveč izhod v sili za bolnike, ki zaradi starosti in pridruženih bolezni niso primerni za operativni poseg. Slabost posega je predvsem v tem, da ne omogoča intervencije v področju razširjenega mitralnega obroča – anuloplastike, ki je sicer sestavni del večine kirurških posegov.

V razvoju so novi materiali, ki bi omogočili anuloplastiko tudi na perkutani način. Idealna rešitev bi bila, po zgledu uspešne transkatetske vstavitve aortne zaklopke, razvoj perkutane vstavitve nove mitralne zaklopke. Oviro razvoju predstavlja predvsem anatomija mitralnega aparata, ki je v primerjavi z aortno zaklopko bolj zapletena. Sam obroč mitralne zaklopke je večji, asimetričen, njegova sedlasta oblika se med srčnim ciklom spreminja. Dodatno posebnost predstavljata bližina aortne zaklopke in iztočni trakt levega prekata, v katerega je usmerjen sprednji listič mitralne zaklopke v diastoli (2, 3).

ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo kolegu Vidu Lebanu, dr. med. za izdelavo slik 1, 2 in 5.

LITERATURA

1. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009; 373 (9672): 1382–94.
2. Maisano F, Alfieri O, La Canna G. Percutaneous mitral repair with the MitraClip. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011; 30 (Suppl 1): S33–7.
3. Bhamra-Ariza P, Muller DW. The MitraClip experience and future percutaneous mitral valve therapies. *Heart Lung Circ*. 2014; 23 (11): 1009–19.
4. Ussia GP, Cammalleri V, Sarkar K, et al. Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System. *Int J Cardiol*. 2012; 155 (2): 194–200.
5. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (2): 185–6.
6. Buzzatti N, Maisano F, Latib A, et al. Comparison of outcomes of percutaneous MitraClip versus surgical repair or replacement for degenerative mitral regurgitation in octogenarians. *Am J Cardiol*. 2015; 115 (4): 487–92.
7. Mirabel M, Lung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007; 28 (11): 1358–65.
8. Khamis H, Abdelaziz A, Ramzy A. Percutaneous mitral repair with MitraClip system; safety and efficacy; initial Egyptian experience. *The Egyptian Heart Journal*. 2014; 66 (1): 11–6.
9. Rogers JH, Low RI. Noncentral mitral regurgitation: a new niche for the MitraClip. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (25): 2378–81.
10. Schueler R, Öztürk C, Wedekind JA, et al. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8 (3): 450–9.
11. Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, et al. Basic mechanisms of mitral regurgitation. *Can J Cardiol*. 2014; 30 (9): 971–81.

12. Ahmed MI, McGiffin DC, O'Rourke RA, et al. Mitral regurgitation. *Curr Probl Cardiol.* 2009; 34 (3): 93–136.
13. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (12): 1231–48.
14. Boerlage-vanDijk K, Wiegerinck EM, Araki M, et al. Predictors of outcome in patients undergoing MitraClip implantation: An aid to improve patient selection. *Int J Cardiol.* 2015; 189: 238–43.
15. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33 (19): 2451–96.
16. Boerlage-van Dijk K, Yamawaki M, Wiegerinck EM, et al. Mitral valve anatomy predicts outcome of MitraClip implantation. *Int J Cardiol.* 2014; 174 (3): 724–6.
17. Armoiry X, Brochet E, Lefevre T, et al. Initial French experience of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: a multicentre national registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106 (5): 287–94.
18. Adamo M, Capodanno D, Cannata S, et al. Comparison of three contemporary surgical scores for predicting all-cause mortality of patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system (from the multicenter GRASP-IT registry). *Am J Cardiol.* 2015; 115 (1): 107–12.
19. Grasso C, Ohno Y, Attizzani GF, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system for severe mitral regurgitation in patients with surgical mitral valve repair failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (8): 836–8.
20. Luk A, Butany J, Ahn E, et al. Mitral repair with the Evalve MitraClip device: histopathologic findings in the porcine model. *Cardiovasc Pathol.* 2009; 18 (5): 279–85.
21. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (8): 686–94.
22. Beigel R, Wunderlich NC, Kar S, et al. The evolution of percutaneous mitral valve repair therapy: lessons learned and implications for patient selection. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (24): 2688–700.
23. Siegel RJ, Biner S, Rafique AM, et al. The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (16): 1658–65.
24. Melisurgo G, Ajello S, Pappalardo F, et al. Afterload mismatch after MitraClip insertion for functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2014; 113 (11): 1844–50.
25. Hoffmann R, Altiok E, Reith S, et al. Functional effect of new atrial septal defect after percutaneous mitral valve repair using the MitraClip device. *Am J Cardiol.* 2014; 113 (7): 1228–33.
26. Saitoh T, Izumo M, Furugen A, et al. Echocardiographic evaluation of iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve clip insertion. *Am J Cardiol.* 2012; 109 (12): 1787–91.
27. Taramasso M, Latib A, Denti P, et al. Acute kidney injury following MitraClip implantation in high risk patients: incidence, predictive factors and prognostic value. *Int J Cardiol.* 2013; 169 (2): e24–5.
28. Citro R, Baldi C, Mastrogiovanni G, et al. Partial clip detachment and posterior mitral leaflet perforation after mitralclip implantation. *Int J Cardiol.* 2014; 171 (3): e113–6.
29. Braun D, Orban M, Michalk F, et al. Three-dimensional transoesophageal echocardiography for the assessment of clip attachment to the leaflets in percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve. *EuroIntervention.* 2013; 8 (12): 1379–87.
30. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011; 364 (15): 1395–406.
31. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58 (21): 2183–9.
32. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (12): 1052–61.
33. De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, et al. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2005; 112 (Suppl 9): I402–8.
34. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (2): 130–9.

Vida Šet¹, Simon Herman², Marko Macura³

Resorbilni osteosintetski materiali

Resorbable Osteosynthetic Materials

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: biorazgradljivost, osteosinteza, titanijeve zlitine, magnezijeve zlitine, razgradljivi polimeri, interferenčni vijaki

Za osteosintezo danes najpogosteje uporabljamo titanijeve zlitine ali nerjaveče jeklo, izjemoma tudi zlitine kobalta in kroma. Modul elastičnosti teh materialov je večji od modula elastičnosti kosti, zato se na kost ne prenese dovolj obremenitve, kar lahko v nekaj letih pripelje do resorpcije kosti. Ker je pogosto potrebna odstranitev osteosintetskega materiala, so začeli razvijati biorazgradljive vsadke, ki se v telesu po ustreznem času (ko je zlom zadostno zaceljen) razgradijo in resorbirajo. Možni kandidati za biorazgradljive vsadke so: magnezijeve zlitine, keramika iz kalcijevega fosfata in sintetični polimeri. Poleg razgradnje v organizmu je dodatna prednost novejših materialov nižji modul elastičnosti, ki je bližji kostnemu. Novi vsadki povzročajo tudi manj motenj pri preiskavah z magnetno resonanco. Po dosedanjih raziskavah naj bi bili uspešnost fiksacije, celjenje zloma, funkcionalni izid in pogostost zapletov ob uporabi novih materialov večinoma primerljivi s titanijevimi. Cena razgradljivih vsadkov je višja, na njihovo stroškovno učinkovitost pa močno vpliva pogostost odstranjevanja kovinskih vsadkov. Zaenkrat imamo na voljo premalo raziskav, ki bi nedvoumno pokazale, kakšna je usoda biorazgradljivega osteosintetskega materiala v zdravljenju zlomov, potrebne pa so tudi izboljšave biorazgradljivih interferenčnih vijakov, ki so v rabi pri operativni oskrbi strganih križnih vezi in so trenutno najbolj uporabljan biorazgradljivi vsadek.

ABSTRACT

KEY WORDS: biodegradability, osteosynthesis, titanium alloys, magnesium alloys, degradable polymers, interference screws

Commonly used metallic osteosynthetic materials include titanium alloys, stainless steels and cobalt-chromium-based alloys. As a result of high modulus of elasticity of metal implants versus bone, the implant compensates a large part of the mechanical stresses applied to the bone, which leads to bone resorption. A second operation is often necessary to remove the implants. Scientists developed new materials, which are degraded *in vivo* after a fracture is healed. Potential candidates for biodegradable implants are: magnesium alloys, calcium phosphate ceramics and polymers. Besides their biodegradability,

¹ Vida Šet, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Kranj, Gosposvetska ulica 10, 4000 Kranj; vida.set.24@gmail.com

² Asist. mag. Simon Herman, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Asist. Marko Macura, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

their additional advantage is lower modulus of elasticity. New materials also cause less interference at magnetic resonance imaging. According to research, fixation and fracture healing as well as functional outcome and complication rate shall be approximately comparable to titanium. Degradable implants are more expensive, therefore cost/benefit ratio is strongly influenced by the removal rate of metallic implants. Currently, there is lack of clinical research trials which would unambiguously show the fate of biodegradable osteosynthetic material for fracture treatment. Biodegradable interference screws for operative treatment of ruptured cruciate ligaments, which are currently most used biodegradable implants, need further improvement as well.

UVOD

Pri zdravljenju večine zlomov uporabljamo titanijeve zlitine, nerjaveče jeklo ali zlitine s kobaltom in kromom (1). Težavo pri uporabi nerjavečega jekla ter zlitin kobalta in kroma predstavlja pojav korozije v telesu, zaradi česar se iz osteosintetskega materiala sproščajo nikelj, kobalt in krom (2). Modul elastičnosti nerjavečega jekla ter zlitin kobalta in kroma je večji od modula elastičnosti kosti, zato se na kost ne prenese dovolj obremenitve, kar v nekaj letih pripelje do resorpcije kosti in razrahljanja osteosintetskega materiala (3). Navadno za osteosintezo izberemo materiale s titanijevo osnovo, saj imajo veliko čvrstost, nizko gostoto (veliko specifično čvrstost), so odpornejši na korozijo, v telesu so inertni, v primerjavi z ostalimi materiali pa so tudi bolj biokompatibilni, imajo nižji modul elastičnosti in veliko zmožnost povezovanja s kostmi in drugimi tkivi (4). Iz titanijevih zlitin se lahko sproščata škodljiva aluminij in vanadij (1). Titan je slabše odporen na strižne sile, poleg tega pa se pri drgnjenju s seboj/drugimi materiali obrabi (5). Debris, ki nastane pri trenju, lahko povzroči vnetno reakcijo, ta pa vodi v bolečino in razrahljanje vsadka zaradi osteolize (6). Novejši material je nitinol, zlitina niklja in titanija, ki ima oblikovni spomin, boljšo biokompatibilnost, superplastičnost in dobro podajnost, njegov modul elastičnosti pa je bolj podoben kostnemu (7).

Po vstavitvi osteosintetskega materiala so pogosto potrebne odstranitvene operacije, ki za bolnika predstavljajo dodatno tveganje, za zdravstvo pa dodatne stroške, zato se je pojavila želja po materialu, ki se bo začel razgrajevati in izgubljati svojo čvrstost hkrati s celjenjem kosti (8).

ŽELENE LASTNOSTI NOVIH MATERIALOV

Biorazgradljivi materiali morajo po opravljeni nalogi v telesu brez sledu razpasti, ne smejo biti toksični ali povzročiti neprimerne močnega škodljivega odziva. Biti morajo preprosti za oblikovanje, imeti sprejemljiv rok uporabe, hkrati pa morajo omogočati tudi enostavno sterilizacijo. Imeti morajo primerne mehanične lastnosti (čvrstost in elastičnost), ki naj se med razgradnjo počasi izgubljajo, tako da se mehanične obremenitve v vse večji meri prenašajo na novonastalo kost (9). Ustrezne morajo biti tudi oblika in površinske lastnosti vsadka, hitrost razpadanja in z njo povezane spremembe zgradbe in površine, biokompatibilni pa morajo biti tudi stranski produkti razpada. Vsadek ne sme povzročiti resorpcije kosti ali nastanka vezivne kapsule, saj to lahko vodi do razrahljanja, nabiranja tekočine in ponovnega zloma (8). Možni kandidati za biorazgradljive vsadke so: magnezijeve zlitine, keramika iz kalcijevega fosfata in polimeri (10–12).

BIORAZGRADLJIVI MATERIALI Magnezij in njegove zlitine

Magnezijevi materiali, med katerimi se zlasti intenzivno proučujejo zlitine AZ91, AM50, LAE442, WE43 in Mg-Y-RE, imajo znatno nižji modul elastičnosti kot titanijevi, zaradi česar so njihove mehanične lastnosti bolj podobne kosti (13). So tudi nekajkrat močnejši v primerjavi s polimeri, hkrati pa so prožnejši in imajo višji raztezak, kar zmanjša tveganje za zlom vsadka med operacijo (14). Magnezij je v primerjavi s titanom in jeklom tudi izjemno lahek (15). Magnezijevi materiali so dokazano biokompatibilni in vodijo v dober gostiteljev odziv (16). Spodbujajo tudi nastajanje kostnine, zaradi česar se dobro integrirajo v kost in potencialno omogočijo popolno regeneracijo po svojem razpadu (14). Prednost magnezijevih materialov je tudi v tem, da v primerjavi z drugimi kovinami povzročajo manj motenj pri MRI (14). Z zasnovanjem porozne mikrostrukture materiala lahko dosežemo mehanične lastnosti, podobne trabekularni kostnini (17).

Hitrost razpadanja čistega magnezija in enostavnih zlitin (npr. zlitin z aluminijem in cinkom, kot sta AZ31 in AZ91) je prehitra, da bi omogočila zadostno celjenje zloma, kar pa ne velja za novejša zlitine (npr. LAE442), ki razpadajo počasneje (18). Hitrost razpada lahko prilagajamo s prevlekami in površinsko obdelavo, za izboljšanje lastnosti materiala pa v zlitine dodajamo cink, aluminij, itrij, srebro, cirkonij, neodimij ali mangan (14). Pri razgradnji nastaja plinasti vodik, ki pa ne privede do stranskih učinkov, če podkožne plinske žepce odstranimo z brizgo (18).

Na velik potencial magnezijevih zlitin opozarja tudi raziskava Castellanija in sodelavcev, ki je primerjala magnezijevo zlitino (Mg-Y-Nd-HRE) s titanijevo (Ti-6Al-7Nb). Pri magnezijevih vsadkih je bila čvrstost stika med vsadkom in kostjo večja, mikrožariščni CT pa je pokazal tudi večji odziv kostnine (večje področje stika med vsadkom in kost-

jo ter večjo prostornino trabekularne kostnine na celotno prostornino tkiva), kar podpira hipotezo o osteokonduktivni aktivnosti magnezija (19). Do povečanega kostnega odziva naj bi prišlo zaradi lokalne alkalozе ob raztapljanju $Mg(OH)_2$ ali lokalne koncentracije magnezijevih ionov (20).

Biorazgradljivi polimeri

Biorazgradljivi polimeri so lahko naravne ali sintetičnega izvora (21). Naravni polimeri (npr. kolagen, hialuronska kislina, bakterijska poli- γ -glutaminska kislina in poli-3-hidroksibutirat itd.) lahko močno posnemajo biološko okolje, vendar pa jih zaenkrat še ne znamo preoblikovati v dovolj močne fiksacijske pripomočke (21). Prednost sintetičnih polimerov je v nadzorovani in ponovljivi molekularni strukturi ter v neimunogenosti (8). Za medicinsko uporabo se preučujejo predvsem naslednje skupine polimerov: poliestri, polianhidridi, poli(ortoestri), polifosfazeni, poliamidi in poliuretani (22, 23). Najbolje raziskani razgradljivi sintetični polimeri so poli- α -hidroksi kisline (24). Med slednjimi so najbolj preučevane poliglikolid (PGA, $(C_2H_2O_2)_n$, npr. Vicryl®), polilaktid (PLA, $(C_3H_4O_2)_n$) in njuni kopolimeri, pa tudi polidioksanon (PDS, $(C_4H_5O_3)_n$) in poli- ϵ -kaprolakton (PCL, $(C_6H_{10}O_2)_n$) (8). Za raziskovalce so zanimivi tudi bakterijski poliestri ali polihidroksialkanoati, ki bi jih lahko pridobivali iz obnovljivih virov, vendar pa je njihova proizvodnja zaenkrat še draga (22).

Polimeri so v telesu podvrženi kemičnemu razpadu, in sicer najpogosteje hidrolizi, nekateri pa tudi oksidaciji (8). Razgrajujejo jih lahko tudi encimi – bodisi encimi iz v rani prisotnih fagocitov, makrofagov in nevtrofilcev, bodisi specifični encimi (slednje dosežemo z vgradnjo na encim občutljivega segmenta v verigo polimera) (8, 25). Razgradnjo delimo v tri stopnje: prva je »kvazistabilna« stopnja, v kateri teža, oblika, mehanične lastnosti in strukturna integriteta ostajajo konstantne, sledi stop-

nja izgube čvrstosti, za katero je značilno manjšanje modula elastičnosti brez večje izgube snovi ali strukture, tretja pa je stopnja strukturnih motenj, v kateri opazamo znatno izgubo snovi in ki traja do popolnega izginotja materiala (8).

V primerjavi s kovinami imajo polimeri nižji modul elastičnosti, vendar pa so bolj podvrženi deformaciji in stresni relaksaciji, ki povzročata razrahljanje in s tem večjo mobilnost zloma (26). Če želimo doseči čvrstost, primerljivo s titanom, morajo biti polimerni vsadki večji (27). S tem se težje izognemo avtokatalitičnemu razpadu, hkrati pa so veliki vsadki neprimerni za nekatere poškodbe (npr. v kirurgiji roke) (8). Black je v svoji knjigi o biorazgradljivih materialih, izdani 1992, objavil tabelo s primerjavo mehaničnih lastnosti in lastnosti razgradnje biorazgradljivih polimerov v primerjavi s kostjo, keramiko in kovinami (28).

Začetne študije niso pokazale značilnih razlik med titanijevimi in polimernimi vsadki (29). Do pogostejših zlomov polimernih vsadkov je prihajalo zaradi zahtevnejšega ravnanja z njimi, vendar pa je pogostost zlomov upadla, ko so se kirurgi navadili ravnanja z njimi (30).

Sterilizacija polimernih vsadkov je v primerjavi s kovinskimi zapletenejša in se jo da izvesti samo enkrat (8). Tudi razgradljive polimerne vsadke kolonizirajo bakterije, vendar pa je verjetno možnost okužbe v primerjavi s kovinskimi vsadki večja (odvisno od bakterijskega seva) (8). Ob uporabi razgradljivih polimerov (predvsem starejših, kristaliničnih – PGA, poli-L-laktid (PLLA)) se lahko razvije reakcija organizma na tujek, vendar je ta pojav z razvojem novejših polimerov (poli-(L-laktid)-koglikolid in drugi kopolimeri) minimaliziran (8).

PRIMERJAVA BIORAZGRADLJIVIH IN TITANIJEVIH VSADKOV

Primerjava izida zdravljenja

Jainandunsing in sodelavci so povzeli rezultate randomiziranih in kvazirandomiziranih

poskusov, objavljenih do začetka leta 2004, ki so primerjali biorazgradljive osteosintetske materiale s titanijevimi ali jeklenimi (31). Ugotovili so, da pri primerjavi funkcionalnega izida, pogostosti okužb in drugih zapletov med biorazgradljivimi in titanijevimi/jeklenimi materiali ni statističnih razlik, pogostost ponovnih operacij pa je ob uporabi biorazgradljivih materialov nižja (31). Opozorili so na pomanjkanje študij stroškovne učinkovitosti, ki bi upravičile/ovrgle rabo biorazgradljivih osteosintetskih materialov v klinični praksi (31).

V zadnjih desetih letih je bilo objavljenih nekaj novejših študij, ki so ugotovljale uspešnost biorazgradljivih materialov pri zdravljenju zlomov gležnja, petnice, zapestnih kosti, dlančnic, zlomov glavice koželjnice s premikom, suprakondilarnih zlomov nadlahtnice, rekonstrukciji križnih vezi in zdravljenju haluksa valgusa (32–53). Večina študij je ugotovila, da z biorazgradljivimi materiali lahko dosežemo zadostno fiksacijo kosti in ustrezno celjenje zloma; ob primerjavi s titanijevim osteosintetskim materialom so se biorazgradljivi večinoma izkazali za enakovredne, po nekaterih študijah pa celo za boljše (32–53). V nekaterih izmed študij so ugotovili, da so biorazgradljivi materiali biokompatibilni in ne povzročajo posebnih zapletov, nekaj pa jih je poročalo o pogostejših reakcijah organizma na tujek (32–53).

Van Bakelen je leta 2014 objavil obširno primerjavo biorazgradljivih in titanijevih vsadkov v maksilofacialni kirurgiji (54). Ugotovil je, da je bilo celjenje kosti primerljivo ob uporabi obeh materialov, vendar pa je bilo pogosteje potrebno odstraniti biorazgradljive vsadke kot titanijeve; v prvih dveh letih po operaciji je bilo tveganje za odstranitev biorazgradljivega vsadka 2,2-krat večje v primerjavi s titanijevimi (54). Razlog za odstranitev je bil večinoma nastanek abscesa, najverjetneje zaradi reakcije organizma na tujek, ko je vsadek začel razpadati (54). V zgodnjih fazah po operaciji vsadek obda

le fibrozna ovojnica, z razpadanjem materiala pa začnejo nastajati majhni delci, ki so podvrženi fagocitozi in sprožijo reakcijo organizma na tujek (55). Na področju rokovanja z materialom (prilagoditev plošče, vrtnje, vstavljanje vijakov) so se biorazgradljivi vsadki obnesli slabše od titanijevih (54).

Stroškovna primerjava

Juutilainen in sodelavci so že leta 1997 objavil raziskavo, v kateri so primerjali stroške zdravljenja zloma gležnja s kovinskimi in biorazgradljivimi vsadki. Ugotovili so, da je cena razgradljivih vsadkov višja od kovinskih, znaten del stroškov pri uporabi kovinskih materialov pa prispevajo stroški njihove odstranitve. Končni stroški (tudi ob upoštevanju dejstva, da osteosintetskega materiala ne odstranjujemo vedno), so bili nižji ob uporabi razgradljivih vsadkov. Tabela 1 prikazuje stroške, ki nastanejo pri zdravljenju z različnimi materiali (dva polimera, kovina) (56).

S podobnimi raziskavami so se že pred njim ukvarjali Böstman in sodelavci, ki so razvili tudi formulo za izračun povprečnega pri-

hranka ob uporabi razgradljivih osteosintetskih materialov (57). Formula za izračun povprečnega prihranka: povprečni prihranek = $C_{rem} \times RR - (C_{abs} - C_{met}) - (C_{com} \times CR)$, kjer je C_{rem} = stroški odstranitve materiala, RR = pogostost odstranitve, C_{abs} = stroški razgradljivih vsadkov, C_{met} = stroški kovinskih materialov, C_{com} = dodatni stroški za metodo specifičnih zapletov (značilnih samo za razgradljive vsadke), CR = pogostost teh zapletov (57).

Böstman je v študiji, objavljeni leta 1996, primerjal stroške zdravljenja različnih zlomov z razgradljivimi oz. kovinskimi materiali (58). Ugotovil je, da na rezultate stroškovnih analiz močno vpliva pogostost odstranitve osteosintetskega materiala pri posamezni vrsti zloma (58). Razgradljivi materiali so bolj ekonomična izbira le v primeru, da je pogostost odstranitve kovinskega materiala višja od določene meje, izračunane za vsak tip obravnavanega zloma posebej (19 % za zlome dlančnic, 21 % za unimaleolarne zlome gležnja, 46 % za zlome olekranona in 53 % za trimaleolarne zlome gležnja) (58).

Tabela 1. Stroški zdravljenja z različnimi materiali v funtih (£) (56). SR-PGA – samoojačan poliglikolid (angl. *Self-reinforced Polyglycolide*), SR-PLLA – samoojačan poli-L-laktid (angl. *Self-reinforced Poly-L-lactide*).

	SR-PGA	SR-PLLA	Kovina
Operacija	1.140	1.140	1.140
Začetna bolnišnična oskrba	438,10	385	756,70
Bolniška odsotnost	1.484	1.997	1.513
Stroški vsadkov	222,40	180	57,20
Radiografske preiskave	73,30	65,80	95,90
Kontrolni pregledi	145,30	138,40	152,20
Odstranitev vijakov	0	0	189,60
Dan v bolnišnici	0	0	96,90
Odsotnost z dela	0	0	96,50
Odstranitev preostalih kovinskih vsadkov	0	0	157,60
Dan v bolnišnici	0	0	149,50
Odsotnost z dela	0	0	109,20
Skupaj	3.503,10	3.906,20	4.514,30

Novejša študija iz leta 2014 je primerjala stroške uporabe titanijevih in polimernih materialov za osteosintezo v maksilofacialni kirurgiji. Primerjavo so izvedli glede na predviden način zdravljenja (analiza ITT, angl. *Intention-To-Treat*) in glede na preje-to zdravljenje (analiza TR, angl. *Treatment-Received*). Analiza ITT je pokazala, da so titanijevi materiali cenejši in imajo boljši zdravstveni izid, z analizo TR pa so ugotovili, da so cenejši biorazgradljivi materiali, zdravstveni izid pa je boljši ob uporabi titanijevih. Do razlike v stroškovni učinkovitosti med obema analizama je prišlo zaradi medoperativnih zamenjav osteosintetskega materiala (titanijev v zameno za biorazgradljivega); ti pacienti so bili pri analizi ITT obravnavani v skupini z biorazgradljivim materialom, pri analizi TR pa v skupini s titanijevim. Menjavo razgradljivega osteosintetskega materiala za titanijevega so razložili z domnevo, da so kirurgi bolje seznanjeni s titanijevimi materiali in jim tudi bolj zaupajo (54).

Resorbilni interferenčni vijaki pri operativni oskrbi strganih križnih vezi

Uporaba bioresorbilnih materialov se je razširila v športni travmatologiji in ortopedski športni medicini, morda tudi zaradi relativno majhnih obremenitev, ki jih morajo resorbilni materiali prenesti pri operativni oskrbi ligamentov.

Najpogosteje uporabljeni materiali za izdelavo interferenčnih resorbilnih vijakov so PLLA, polilaktidni stereokopolimeri in poliglikolidni kopolimeri. Ti materiali se med seboj razlikujejo glede biokompatibilnosti in načinov resorpcije. Velja, da se morajo resorbilni vijaki popolnoma resorbirati v 1–2 letih po vgradnji v kost. Vijaki, izdelani iz PLLA, se včasih niso popolnoma resorbirali niti po 3–5 letih, zato jih ne uporabljamo več.

Bioresorbilni vijaki imajo nekaj nespornih prednosti pred kovinskimi vijaki. Ena najpomembnejših je, da njihovo odstranje-

vanje pri morebitni revizijski operaciji ni potrebno. Če se do morebitne revizijske operacije ne resorbirajo popolnoma, pa moramo njihove ostanke seveda odstraniti. Za razliko od kovinskih vijakov ne povzročajo slikovnih motenj pri pooperativnem MRI. Ta njihova lastnost je zelo dobrodošla v diagnostiki pooperativnih bolečin, saj ne zabrišejo slike v svoji bližnji okolici in ne prikrijejo morebitne patologije s svojo senco.

Ti vijaki pa imajo kljub svojim prednostim tudi nekaj pomanjkljivosti. Vijaki, ki se hitro resorbirajo (poliglikonadni), lahko s tem dražijo okolna tkiva in povzročijo osteolizo in draženje sinovije. Draženje sinovije lahko sicer povzročijo tudi počasneje resorbilni vijaki, ki ob koncu resorpcije razpadejo na drobne kristale, ki povzročajo draženje. Praviloma to ne zahteva operativne intervencije. Viskoplastična deformacija se pojavlja pri vijakih, izdelanih iz poli-(D,L-laktida)-koglukolida in poli-D,L-laktida. Zaradi tega lahko izgubijo začetno čvrstost fiksacije in pri intenzivni vadbi lahko pride do zdrsa presadka križne vezi.

Kompozitni oz. sestavljeni materiali so najnovejši dosežek v izdelavi teh vijakov. Z dodatkom keramičnih sestavin (hidroksiapatit ali trikalcijev fosfat) dosežemo boljšo biokompatibilnost in osteokonduktivnost vijakov. Omenjeni keramični dodatki imajo namreč podobno mineralno zasnovo kot naravna kost. Po končani resorpciji vijaka lahko zato kost popolnoma pregradi mesto, kjer je bil prej vijak.

Raziskave na področju materialov in konstrukcije gredo v smeri čim bolj predvidljive resorbivnosti in postopne nadomestitve vijaka s kostjo po končani resorpciji. Ob tem morata biti zagotovljeni mehanska trdnost in zanesljivost tako pri sami vgradnji med operacijo kot pri kasnejši večme- sečni rehabilitaciji (59).

ZAKLJUČEK

Prispevek v grobem povzema trenutno stanje na področju razvoja biorazgradljivih

osteosintetskih materialov. Še vedno je objavljenih premalo kliničnih raziskav, ki bi potrdile/ovrgle smiselnost uporabe biorazgradljivih materialov v travmatologiji. Če bi študije pokazale, da so pri določenih patologijah biorazgradljivi materiali klinično in stroškovno učinkovitejši od seda-

njih, bi se kirurgi verjetno priučili ravnanja z njimi in jih uvedli v klinično prakso. Zaenkrat je uporaba biorazgradljivih materialov razširjena le na področju izdelave interferenčnih vijakov pri rekonstrukcijah sklepnih vezi v športni travmatologiji in ortopedski športni medicini.

LITERATURA

1. Geetha M, Singh AK, Asokamani R, et al. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – A review. *Prog Mater Sci.* 2009; 54: 397–425.
2. Okazaki Y, Gotoh E. Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro. *Biomaterials.* 2005; 26: 11–21.
3. Teoh SH. Fatigue of biomaterials: a review. *Int J Fatigue.* 2000; 22 (10): 825–37.
4. Niinomi M. Recent metallic materials for biomedical applications. *Met Mater Trans A.* 2002; 33A (3): 477–86.
5. Miller PD, Holladay JW. Friction and wear properties of titanium. *Wear.* 1958; 2 (2): 133–40.
6. Laing PG, Ferguson Jr AB, Hodge ES. Tissue reaction in rabbit muscle exposed to metallic implants. *J Biomed Mater Res.* 1967; 1: 135–49.
7. Prymak O, Bogdanski D, Köller M, et al. Morphological characterization and in vitro biocompatibility of a porous nickel–titanium alloy. *Biomaterials.* 2005; 26: 5801–7.
8. Eglin D, Alini M. Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial. *Eur Cells Mater.* 2008; 16: 80–91.
9. Simon JA, Ricci JL, Di Cesare PE. Bioresorbable fracture fixation in orthopedics: a comprehensive review. Part I. Basic science and preclinical studies. *Amer J Orthop.* 1998; 26: 665–71.
10. Staiger MO, Pietak AM, Huadmai J, et al. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review. *Biomaterials.* 2006; 27: 1728–34.
11. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury.* 2000; 31: 37–47.
12. Gogolewski S. Bioresorbable polymers in trauma and bone surgery. *Injury.* 2000; 31: 28–32.
13. Hort N, Huang Y, Fechner D, et al. Magnesium alloys as implant materials – principles of property design for Mg–RE alloys. *Acta Biomater.* 2010; 6: 1714–25.
14. Farraro KF, Kim KE, Woo SLY, et al. Revolutionizing orthopaedic biomaterials: The potential of biodegradable and bioresorbable magnesium-based materials for functional tissue engineering. *J Biomech.* 2014; 47: 1979–86.
15. DeGarmo PE. *Materials and processes in manufacturing.* 5th ed. New York: Collin Macmillan; 1979.
16. Zhang E, Xu L, Yu G, et al. In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation. *J Biomed Mater Res A.* 2009; 90A: 882–93.
17. Wei J, Jia J, Wu F, et al. Hierarchically microporous/macroporous scaffold of magnesium–calcium phosphate for bone tissue regeneration. *Biomaterials.* 2010; 31: 1260–9.
18. Witte F, Kaese V, Haferkamp H, et al. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials.* 2005; 26: 3557–63.
19. Castellani C, Lindtner RA, Hausbrandt P, et al. Bone–implant interface strength and osseointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. *Acta Biomater.* 2011; 7: 432–40.
20. Janning C, Willbold E, Vogt C, et al. Magnesium hydroxide temporarily enhancing osteoblast activity and decreasing the osteoclast number in peri-implant bone remodelling. *Acta Biomater.* 2010; 6 (5): 1861–8.

21. Bonzani IC, George JH, Stevens MM. Novel materials for bone and cartilage regeneration. *Curr Opin Chem Biol.* 2006; 10: 568–75.
22. Chandra R, Rustgi R. Biodegradable polymers. *Progr Polym Sci.* 1998; 23: 1273–35.
23. Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials.* 2000; 21: 2335–46.
24. Vert M. Aliphatic polyesters: Great degradable polymers that cannot do everything. *Biomacromolecules.* 2005; 6: 538–46.
25. Rockwood DN, Woodhouse KA, Fromstein JD, et al. Characterization of biodegradable polyurethane micro-fibers for tissue engineering. *J Biomed Sci Polym.* 2007; 18 (6): 743–58.
26. Claes LE. Mechanical characterization of biodegradable implants. *Clin Mater.* 1992; 26: 1553–67.
27. Waris E, Ashammakhi N, Raatikainen T, et al. Self-reinforced bioabsorbable versus metallic fixation systems for metacarpal and phalangeal fractures: a biomechanical study. *J Hand Surg.* 2002; 27: 902–9.
28. Black J. *Biological performance of materials: fundamentals of biocompatibility.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1992.
29. Matthew IR, Frame JW. Policy of consultant oral and maxillofacial surgeons toward removal of miniplate components after jaw fracture fixation: pilot study. *Brit J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 37: 110–12.
30. Eppley BL, Morales L, Wood R, et al. Resorbable PLLA-PGA plate and screw fixation in pediatric craniofacial surgery: Clinical experience in 1883 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114: 850–56.
31. Jainandunsing JS, van der Elst M, van der Werken CC. Bioresorbable fixation devices for musculoskeletal injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2: 1–43.
32. Aryan HE, Lu DC, Acosta Jr FL, et al. Bioabsorbable anterior cervical plating: initial multicenter clinical and radiographic experience. *Spine.* 2007; 32 (10): 1084–8.
33. Nabhan A, Ishak B, Steimer O, et al. Comparison of bioresorbable and titanium plates in cervical spinal fusion: early radiologic and clinical results. *J Spinal Disord Tech.* 2009; 22 (3): 155–61.
34. Zhang J, Ebraheim N, Lausé GE, et al. A comparison of absorbable screws and metallic plates in treating calcaneal fractures: a prospective randomized trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72 (2): E106–10.
35. Sun H, Luo CF, Zhong B, et al. A prospective, randomised trial comparing the use of absorbable and metallic screws in the fixation of distal tibiofibular syndesmosis injuries mid-term follow-up. *Bone Joint J.* 2014; 96-B (4): 548–54.
36. Kaeding C, Farr J, Kavanaugh T, et al. A prospective randomized comparison of bioabsorbable and titanium anterior cruciate ligament interference screws. *Arthroscopy.* 2005; 21 (2): 147–51.
37. Drogset JO, Straume LG, Bjørkmo I, et al. A prospective randomized study of ACL-reconstructions using bone-patellar tendon-bone grafts fixed with bioabsorbable or metal interference screws. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19 (5): 753–9.
38. Nielson DL, Young NJ, Zelen CM. Absorbable fixation in forefoot surgery: a viable alternative to metallic hardware. *Clin Podiatr Med Surg.* 2013; 30 (3): 283–93.
39. Joukainen A, Partio EK, Waris P, et al. Bioabsorbable screw fixation for the treatment of ankle fractures. *J Orthop Sci.* 2007; 12 (1): 28–34.
40. Prokop A, Helling HJ, Hahn U, et al. Biodegradable implants for Pipkin fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 432: 226–33.
41. Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, et al. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online.* 2013; 12: 62.
42. Qi L, Chang C, Xin T, et al. Double fixation of displaced patella fractures using bioabsorbable cannulated lag screws and braided polyester suture tension bands. *Injury.* 2011; 42 (10): 1116–20.
43. Kaukonen JP, Lamberg T, Korkala O, et al. Fixation of syndesmotic ruptures in 38 patients with a malleolar fracture: a randomized study comparing a metallic and a bioabsorbable screw. *J Orthop Trauma.* 2005; 19 (6): 392–5.
44. Rangdal S, Singh D, Joshi N, et al. Functional outcome of ankle fracture patients treated with biodegradable implants. *Foot Ankle Surg.* 2012; 18 (3): 153–6.
45. Ye T, Chen A, Yuan W, et al. Management of grade III open dislocated ankle fractures: combined internal fixation with bioabsorbable screws/rods and external fixation. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2011; 101 (4): 307–15.
46. Noh JH, Roh YH, Yang BG, et al. Outcomes of operative treatment of unstable ankle fractures: a comparison of metallic and biodegradable implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94 (22): e166.
47. Zhao L, Li Y, Chen A, et al. Treatment of type C pilon fractures by external fixator combined with limited open reduction and absorbable internal fixation. *Foot Ankle Int.* 2013; 34 (4): 534–42.

48. Weppe F, Magnussen RA, Lustig S, et al. A biomechanical evaluation of bicortical metal screw fixation versus absorbable interference screw fixation after coracoid transfer for anterior shoulder instability. *Arthroscopy*. 2011; 27 (10): 1358–63.
49. van Manen CJ, Dekker ML, van Eerten PV, et al. Bio-resorbable versus metal implants in wrist fractures: a randomised trial. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008; 128 (12): 1413–7.
50. Ya'ish F, Bailey CA, Kelly CP, et al. Bioabsorbable fixation of scaphoid fractures and non-unions; analysis of early clinical outcomes. *Hand Surg*. 2013; 18 (3): 343–9.
51. Helling HJ, Prokop A, Schmid HU, et al. Biodegradable implants versus standard metal fixation for displaced radial head fractures. A prospective, randomized, multicenter study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006; 15 (4): 479–85.
52. Givissis PK, Stavridis SI, Papagelopoulos PJ, et al. Delayed foreign-body reaction to absorbable implants in metacarpal fracture treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468 (12): 3377–83.
53. Fu D, Xiao B, Yang S, et al. Open reduction and bioabsorbable pin fixation for late presenting irreducible supracondylar humeral fracture in children. *Int Orthop*. 2011; 35 (5): 725–30.
54. van Bakelen N. Biodegradable versus titanium plates and screws in maxillofacial surgery [internet]. Groningen: University of Groningen. 2014 [citirano 2014 Dec 10]. Dosegljivo na: irs.ub.rug.nl/dbi/5369db7b5f033
55. Bergsma JE, de Bruijn WC, Rozema FR, et al. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials*. 1995; 16: 25–31.
56. Juutilainen T, Pätäälä H, Ruuskanen M, et al. Comparison of costs in ankle fractures treated with absorbable or metallic fixation devices. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1997; 116 (4): 204–8.
57. Böstman O. Economic considerations on avoiding implant removals after fracture fixation by using absorbable devices. *Scan J Soc Med*. 1994; 22: 41–5.
58. Böstman OM. Metallic or absorbable fracture fixation devices: a cost minimization analysis. *Clin Orthop*. 1996; 329: 233–9.
59. Strobel MJ, Zantop T. Graft fixation. In: Strobel MJ, Zantop T. *The anterior cruciate ligament, anatomy, evaluation, operative technique*. Tuttlingen: Verlag Endo Press; 2010. p. 169–256.

Prispelo 27. 11. 2015

Elvis Miljković¹, Bojana Beović², Tadeja Pintar³

Zdravljenje akutnih okužb v trebuhu

Management of Acute Intra-Abdominal Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužbe v trebuhu, perforacija, holecistitis, apendicitis, divertikulitis, antibiotiki

Okužbe v trebuhu zajemajo vse oblike bakterijskega peritonitisa, intraabdominalnih abscesov in okužb znotrajtrebušnih organov. Lahko jih razdelimo na nezapletene in zapletene. Pri zapletenih okužbah pride do nastanka peritonitisa, zato so za nadzor okužbe potrebni kirurško zdravljenje, zdravljenje z antibiotiki in podporno zdravljenje. V skrajnem primeru pride do razvoja abdominalne sepse, ki je lahko intraperitonealnega ali ekstraperitonealnega izvora. Gastro-duodenalne perforacije kirurško prešijemo, redkeje napravimo resekcijo. Kadar bolnika zaradi posebnih okoliščin ne moremo operirati, poskusimo s konzervativno obravnavo. Izbirni pristop za zdravljenje akutnega holecistitisa je holecistektomija. Vedno pogosteje je pristop laparoskopski. Perkutano drenažo napravimo pri hudem vnetju žolčnika, kadar zaradi slabega splošnega stanja bolnika ne moremo operirati. Za nezapletene oblike je primerna tudi konzervativna terapija. Pri bolnikih z akutnim apendicitisom je terapija navadno kirurška. Izvedemo lahko odprto ali laparoskopsko apendektomijo. Periapendikularne abscese dreniramo. Nezapletene akutne divertikulitise zdravimo z antibiotiki. Kadar smo neuspešni ali pride do zapletov, je potrebna kirurška terapija.

ABSTRACT

KEY WORDS: intra-abdominal infections, perforation, cholecystitis, appendicitis, diverticulitis, antibiotics

Intra-abdominal infections encompass all forms of bacterial peritonitis, intra-abdominal abscesses and infections of intra-abdominal organs. They are subcategorized in two groups: uncomplicated and complicated. Complicated infections often result in peritonitis, therefore, source control requires surgical management, supplemented by antibiotics and supportive therapy. In most severe cases, abdominal sepsis occurs; this may be of intraperitoneal or extraperitoneal origin. For patients with gastro-duodenal perforations the most common surgical procedure is gastro-duodenal suture. However, in some cases gastro-duodenal resection is performed. At rare occasions, conservative treatment is the only option. For patients with acute cholecystitis, the therapy of choice is cholecystectomy, with laparoscopic approach becoming more and more frequent. Percutaneous drainage is performed in polymorbid patients with severe peritonitis when surgery is not an option. However, conservative treatment can be employed in uncomplicated cases. For

¹ Elvis Miljković, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; efriend_19@hotmail.com

² Izr. prof. dr. Bojana Beović, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

patients with acute appendicitis, management is primarily surgical, utilizing either open or laparoscopic appendectomy. Periappendicular abscesses have to be drained. Uncomplicated cases of acute diverticulitis are treated by antibiotic therapy alone. When this treatment is unsuccessful or complications occur, surgical management is required.

UVOD

Okužbe v trebuhu (OVT) so zelo raznolike. Zajemajo vse oblike bakterijskega peritonitisa, intraabdominalnih abscesov (intraperitonealni, retroperitonealni in parenhimski) ter okužb znotrajtrebušnih organov. Nahajajo se lahko ekstraperitonealno ali v sami peritonealni votlini, lahko so lokalizirane ali difuzne. Klinično uporabna razdelitev OVT je na zapletene in nezapletene (1). Nezapletene OVT so tiste, pri katerih je proces omejen na en sam organ in ne zajema peritoneja. Zapletene OVT zajamejo več kot en organ v trebušni votlini in povzročijo bodisi lokalizirani bodisi difuzni peritonitis.

Peritonitis je lahko primaren, sekundaren ali terciaren (2). Primarna (spontana) oblika je redka. Gre za difuzno bakterijsko okužbo brez jasnega vzroka okužbe znotraj trebušne votline. Navadno to obliko peritonitisa srečamo pri bolnikih z ascitesom. Do okužbe ascitesa lahko pride po krvi, preko limfe ali skozi črevesno steno. Sekundarni peritonitis je najpogostejša oblika. Izvor okužbe se nahaja v trebušni votlini in je lahko posledica notranjega bolezenskega procesa ali pa sledi poškodbi (3). Terciarni peritonitis je ponovna okužba peritonealne votline, ki sledi bodisi primarnemu ali sekundarnemu peritonitisu.

Glede na izvor okužbe lahko OVT razdelimo na zunajbolnišnične in bolnišnične. Slednje imajo večjo smrtnost zaradi bolnikovih pridruženih bolezni in pogostejših okužb z odpornimi sevi mikroorganizmov. Najpogostejši izvor zunajbolnišničnih OVT je slepič, sledita mu debelo črevo in želodec (4).

Nadzor nad boleznijo nam zagotavlja sredstva, s katerimi okužbe zdravimo, pre-

prečujemo njihovo širjenje in prizadetim tkivom omogočamo povrnitev funkcij (2). Poleg kirurških intervencij je za zdravljenje OVT ključna uporaba antibiotikov, zato je pomembno, da z izkustveno antibiotično terapijo začnemo zgodaj. V zadnjem času je vedno več okužb z večkratno odpornimi (angl. *multidrug-resistant*, MDR) bakterijami. Pri OVT so zlasti pomembne enterobakterije, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (angl. *extended-spectrum β -lactamases*, ESBL) in jih vse pogosteje osamimo tako pri bolnišničnih kot zunajbolnišničnih OVT (4).

Članek predstavlja terapevtske možnosti in postopke pri pogostejših kirurških OVT, ob tem pa povzema najnovije smernice Svetovnega združenja za urgentno kirurgijo (angl. *World Society of Emergency Surgery*, WSES) iz leta 2013 za zdravljenje OVT in se opira na izsledke raziskave CIAO (Complicated Intra-Abdominal Infections Observational European Study) (5). Slednja je opazovalna multicentrična študija, ki je zajemala 68 zdravstvenih ustanov po Evropi, vključno s Kliničnim oddelkom za abdominalno kirurgijo Kirurške klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani in Odsekom za abdominalno in splošno kirurgijo Splošne bolnišnice Jesenice. Raziskava je potekala od januarja do junija 2012 z namenom opisa epidemioloških, kliničnih, mikrobioloških in kirurških terapevtskih profilov pri bolnikih z zapletenimi OVT, pri čemer je bilo zajetih 2.152 bolnikov z bolnišničnimi in zunajbolnišničnimi OVT.

ABDOMINALNA SEPSA

Sepsa je sistemski vnetni odziv organizma z dokazano ali verjetno okužbo, ki je posledica porušene homeostaze gostitelja (6). Kli-

nično gre pri sepsi za sindrom sistemskega vnetnega odziva (SSVO), ki se kaže z vsaj dvema izmed naštetih dejavnikov v tabeli 1.

Najpogostejši vzrok SSVO je okužba, lahko pa ga srečamo tudi pri akutnem pankreatitisu, miokardnem infarktu, obsežnih opeklinah, poškodbah, operacijah itd. Huda sepsa se razvije, kadar se zgoraj navedenim dejavnikom pridružijo še simptomi in klinični znaki motenj v delovanju organov ali tkiv. Najhujša oblika je septični šok, o katerem govorimo, kadar se hudi sepsi pridruži še hipotenzija (sistolni tlak pod 90 mmHg ali znižanje za več kot 40 mmHg ob odsotnosti drugih razlogov za hipotenzijo). Bolniki, ki iz sepse preidejo v hudo sepsa in septični šok, imajo bistveno povečano smrtnost (7).

Abdominalna sepsa je lahko posledica intraabdominalne ali ekstraperitonealne okužbe. Neustrezna obravnava vodi v bolnikovo večorgansko odpoved in smrt. Poleg sistemskega zdravljenja z zdravili, prehranske podpore in občasne hemodialize, potrebujejo bolniki z abdominalno sepsa tudi hemodinamsko podporo, nadzor nad virom okužbe in protimikrobno zdravljenje (8).

Hemodinamska podpora

Hemodinamsko podporo dosežemo z zgodnjim nadomeščanjem tekočin. Potencialno hipovolemijo zdravimo z najmanj 1.000 ml kristaloidov ali 300–500 ml koloidnih pripravkov v prve pol ure (9). Po potrebi uporabimo večje volumne, ki naj jih bolnik prejme v čim krajšem času. Kadar z nadomeščanjem tekočin bolniku ne uspemo zagotoviti ustreznega arterijskega tlaka, je potrebna uporaba vazopresorjev. Tako noradrenalin kot dopamin povišata krvni tlak

pri šokiranih bolnikih, vendar se je v študijah noradrenalin izkazal za učinkovitejšega (10). Noradrenalin dodatno zniža serumske vrednosti laktata, kar nakazuje, da hkrati izboljša tkivno oksigenacijo. Uporaba kortikosteroidov v terapiji hude sepse in septičnega šoka ostaja kontroverzna tema. Trenutne smernice WSES priporočajo odmerjanje 200–300 mg hidrokortizona na dan, bodisi v obliki intravenskega bolusa ali preko infuzije. Bolniki naj bi polni odmerek kortikosteroidov prejeli vsaj 100 ur (8).

Nadzor nad virom okužbe

Iskanje vira okužbe je pomembno za vzpostavitev nadzora nad njo. Diagnostični pristop je v veliki meri odvisen od bolnikove hemodinamske stabilnosti. Nestabilni pacienti, pri katerih CT ni možen, naj bodo pregledani s pomočjo UZ, medtem ko je ob stabilnem kliničnem stanju preiskava izbora CT trebuha z dodatkom kontrastnega sredstva (8). Kadar nam CT in UZ trebuha nista na voljo, je uporabna tudi diagnostična peritonealna lavaža (11).

Odvzem kužnin iz mesta okužbe je zlasti pomemben pri bolnišničnih OVT in kadar pri zunajbolnišničnih OVT sumimo na odpornega povzročitelja. Kulture so manj uporabne pri diagnostiki pogostejših stanj, kot so na primer akutni apendicitis, holecistitis in divertikulitis (8). Kužnine se lahko odvzame med drenažnimi ali kirurškimi posegi. Pomembno je, da je odvzeti vzorec za osamitev povzročitelja okužbe večji od 1 cm³ tekočine ali tkiva. Osamitev povzročitelja v kulturi nam hkrati omogoča ugotavljanje njegove občutljivosti za protimikrobna zdravila (izdelavo antibiograma

Tabela 1. Dejavniki sindroma sistemskega vnetnega odziva.

Telesna temperatura nad 38 °C ali pod 36 °C
Srčni utrip nad 90 utripov/min
Frekvenca dihanja nad 20/min ali delni tlak CO ₂ v arterijski krvi pod 4,3 kPa
Koncentracija levkocitov nad 12 × 10 ⁹ /L ali pod 4 × 10 ⁹ /L ali več kot 10 % nezrelih nevtrofilcev v periferni krvi

oz. antimikograma) in s tem optimizacijo protimikrobne terapije.

Nadzor nad virom okužbe lahko dosežemo s kirurškimi ali nekirurškimi postopki. Kirurška intervencija je pomembnejša. Med operativnimi tehnikami prideta v poštev klasična in laparoskopska operacija. Klasičen odprti pristop ostaja standard nadzora nad abdominalno sepsjo. Prednosti vključujejo boljši pregled, lažji nadzor nad trebušno vsebino, manjša je tudi verjetnost intraabdominalne hipertenzije in nastanka abdominalnega kompartment sindroma (8). Do abdominalnega kompartment sindroma pride zaradi premikov tekočin, edema črevesja in zapiranja trebušne stene pod prevelikim pritiskom. Ob tem se močno poveša intraabdominalni tlak, kar neugodno vpliva na srčno-žilni sistem, dihala, osrednje živčevje, vranico in ledvice. Da bi se temu izognili, lahko trebušno steno zapremo samo začasno. V ta namen se trenutno najpogosteje uporabljajo tehnike, ki to dosežejo s pomočjo negativnega tlaka (8). Po stabilizaciji bolnika je smiselna čim zgodnejša dokončna zapora trebušne stene. Primarno zaprtje fascije je možno, kadar ne pričakujemo ponovitve intraabdominalne hipertenzije. Kadar to ni mogoče, se poslužujemo progresivnega zapiranja. Kadar je preostali defekt velik, je smiselna uporaba biološkega materiala za premostitev tega defekta. Opisane so različne tehnike primarne zapiranja trebušne stene, pogosto pa nam to vseeno ne uspe v popolnosti. Posledica je nastanek velikih postoperativnih kil, ki zahtevajo kasnejšo kompleksno kirurško obravnavo.

Kadar se OVT zapletejo s septičnim šokom, je en sam kirurški poseg navadno premalo. Ponovne eksploracije trebušne votline se lahko kasneje opravi bodisi s klasičnim odprtim pristopom bodisi z načrtovano relaparotomijo. Ob slabšanju kliničnega stanja je sicer potrebna takojšnja operacija, saj je odložitev za več kot 24 ur povezana s povečano smrtnostjo bolnikov (8).

Med nekirurške postopke nadzora nad virom okužbe uvrščamo perkutano drenažo, ki jo lahko uporabljamo za drenažo abdominalnih in ekstraperitonealnih abscesov pri izbrani populaciji bolnikov (8).

Protimikrobno zdravljenje

Začetna antibiotična terapija za bolnike s hudo sepsjo ali septičnim šokom je navadno izkustvena. S protimikrobnim zdravljenjem moramo začeti čim prej oz. najkasneje v roku 60 minut od postavljene diagnoze (8). Pred začetkom antibiotičnega zdravljenja je treba odvzeti vsaj dva vzorca krvi za hemokulturo (z dveh mest) in vzorce drugih klinično pomembnih kužnin. Odvzem vzorcev je nujen, vendar ne sme povzročiti zakasnitve antibiotičnega zdravljenja (12).

Zdravljenje začnemo z enim protimikrobnim zdravilom ali s kombinacijo večih protimikrobnih zdravil, ki delujejo proti verjetnim bakterijskim ali glivičnim povzročiteljem in dobro prodirajo v tkivo, kjer je izvor okužbe. Izberemo največji dovoljeni odmerek zdravila, ki ga apliciramo intravenosko. Pri izbiri najučinkovitejšega antibiotika upoštevamo značilnosti gostitelja, mesto okužbe, lokalne epidemiološke podatke, farmakokinetiko in farmakodinamiko protimikrobnega zdravila ter njegovo ceno (6). Izbrani antibiotik za zdravljenje OVT mora delovati proti po Gramu negativnim bakterijam in anaerobom. Upoštevati moramo, ali gre za bolnišnično ali zunajbolnišnično OVT. Med pogostejše povzročitelje slednjih sodijo *Enterobacteriaceae* spp., *Streptococcus* spp. in anaerobi, zlasti *Bacterioides fragilis*. Povzročitelji bolnišničnih OVT so mnogovrstni, dodatno pa se večja števila večkratno odpornih bakterijskih sevov (8). Za zunajbolnišnične OVT se priporoča uporaba ožjespektralnih antibiotikov. Zaradi odlične absorpcije, dobrega prodiranja v tkivo in aktivnosti zoper po Gramu negativne bakterije je bila kombinacija ciprofloksacina in metronidazola morda celo najpogostejša protimikrobna terapija za zdravljenje OVT

v zadnjih letih. Res pa je, da se je v zadnjem času precej povečala odpornost proti fluorokinolonskim antibiotikom (12, 13). Novejši predstavnik fluorokinolonov, moksifloksacin, se je izkazal za učinkovitega tudi za zdravljenje okužb z *Bacterioides fragilis*, toda za zdravljenje OVT moksifloksacin v Evropi za zdaj ni odobren. Pri predpisovanju antimikrobnih zdravil moramo vedno upoštevati tudi lokalne epidemiološke podatke o odpornosti bakterij in gliv za protimikrobna zdravila.

Odpornost bakterij na antibiotike je v zadnjih letih v porastu. Pri OVT so pomembne zlasti ESBL-enterobakterije, ki so pogosto izolirane pri bolnišničnih OVT, raste pa tudi njihova incidenca med zunajbolnišničnimi OVT. Po podatkih Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila je bilo leta 2014 v Sloveniji 24 % izolatov *E. coli* odpornih proti amoksicilinu s klavulansko kislino, 20 % proti ciprofloksacinu, 9 % proti gentamicinu, 8,4 % izolatov je izločalo ESBL, vendar je bilo od teh manj kot 1 % odpornih proti karbapenemu. Med testiranimi izolati *Klebsiella pneumoniae* je bilo 18 % odpornih proti amoksicilinu s klavulansko kislino, 20 % proti ciprofloksacinu, 10 % proti gentamicinu, 17 % izolatov pa je izločalo ESBL. Od slednjih jih je bilo 5,6 % odpornih proti ertapenemu, 0,6 % proti imipenemu. *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii* sta naravno odporni zoper ertapenem. Delež proti imipenemu in meropenemu odpornih izolatov *P. aeruginosa* je znašal 11 oz. 9 %, medtem ko je delež izolatov *A. baumannii*, ki so odporni zoper imipenem, še višji (18 %), vendar se delež med posameznimi slovenskimi regijami močno razlikuje (13).

Na izbiro terapije vplivata tudi farmakodinamika in farmakokinetika zdravil. Zaradi razredčitvenega učinka je pri septičnemu bolniku treba uporabiti višje odmerke hidrofilnih zdravil, kot so na primer betalaktamski antibiotiki, aminoglikozidi in

glikopeptidi. Ta t. i. fenomen tretjega prostora ne vpliva na odmerjanje lipofilnih antibiotikov. Učinkovitost zdravljenja in neželene učinke zdravljenja preverjamo vsak dan. Pozorno spremljamo rezultate mikrobioloških preiskav, s katerimi ocenjujemo ustreznost protimikrobnega zdravljenja. Pri zdravljenju z antibiotiki uporabljamo t. i. pristop sestopanja – glede na izvide mikrobioloških preiskav zamenjamo izkustveno predpisani antibiotik širokega spektra za antibiotik ožjega spektra (6). V splošnem na trajanje protimikrobnega zdravljenja sepse vplivajo vrsta in izvor sepse ter prisotnost zasevkov. V veliki multicentrični raziskavi STOP-IT (Study to Optimize Peritoneal Infection Therapy) so primerjali učinkovitost protimikrobne terapije OVT z natančno določenim časom trajanja (v povprečju štiri dni) v primerjavi s terapijo, ki je trajala do dva dni po normalizaciji dejavnikov SSVO. Raziskava ni pokazala pomembne statistične razlike med krajšim in podaljšanim protimikrobnim režimom ob primerni podporni terapiji in nadzorom nad izvorom okužbe (14).

Raziskave kažejo, da so terapevtske možnosti za zdravljenje OVT precej omejene. Zdravljenje je težje pri bolnikih, ki so pred kratkim jemali antibiotike, varovancih negovalnih ustanov, nedavno hospitaliziranih in starejših od 65 let (15).

Primarni (spontani) bakterijski peritonitis zdravimo izkustveno s cefalosporini tretje generacije (cefotaksim 2 g/8 ur ali ceftriakson 2 g/24 ur). Alternativa je levofloksacin 500 mg/12 ur intravensko ali 500 mg/24 ur peroralno. Zdravimo 5–15 dni. Krajše terapije se poslužujemo ob hitrem kliničnem izboljšanju, ko pride do zbitritve ascitesa že po 48 urah (12). Za preprečevanje ponovitev lahko uporabimo peroralno antibiotično profilakso s trimetoprimom/sulfametoksazolom 80 mg/400 mg dnevno, 5 dni v tednu, ali s ciprofloksacinom 750 mg enkrat tedensko (6).

Bolnike z izvenbolnišnično OVT in sekundarnim bakterijskim peritonitisom zdravimo

z amoksicilinom s klavulansko kislino (1.000 mg/200 mg/8 ur), gentamicinom (5 mg/kg/24 ur) v kombinaciji z metronidazolom (500 mg/8 ur) ali z ampicilinom s sulbaktamom (3 g/6 ur). Starostnike, podhranjene in komorbidne bolnike ter milejše oblike bolnišničnih OVT lahko zdravimo poleg kombinacije gentamicina in metronidazola še s kombinacijami cefuroksima (1,5 g/8 ur) z metronidazolom (500 mg/8 ur), ciprofloksacina (400 mg/12 ur) ali levofloksacina (500 mg/12–24 ur) z metronidazolom (500 mg/8 ur). Možna je tudi enotirna terapija z ertapenemom (1 g/24 ur) ali tigeciklinom (100 mg in nato 50 mg/12 ur). Ob prehodu na peroralno terapijo dajemo fluoro-kinolone (ciprofloksacin 500–750 mg/12 ur ali levofloksacin 500 mg/12–24 ur) v kombinaciji z metronidazolom (400 mg/8 ur). Omenjene antibiotike oz. kombinacije antibiotikov lahko uporabimo tudi pri sekundarnem peritonitisu, ki se razvije v bolnišnici. Terapijo izberemo glede na lokalno občutljivost bakterij in ogroženost bolnika.

Terciarni peritonitis in bolnike s hudo bolnišnično OVT lahko zdravimo s piperacilinom/tazobaktamom (4,5 g/8 ur) ali karbapenemi (imipenem 500 mg/6 ur do 1 g/8 ur, meropenem 1 g/8 ur ali doripenem 500 mg/8 ur). Alternative vključujejo cefepim (2 g/8–12 ur) ali ceftazidim (2 g/8 ur), oba v kombinaciji z metronidazolom (500 mg/8 ur).

Trenutne smernice ne priporočajo rutinskega kritja enterokokov pri bolnikih z zunanajbolnišnično OVT (8). Izkustveno zdravljenje okužbe z enterokoki je potrebno pri zapletenih bolnišničnih okužbah pri bolnikih, ki so predhodno prejeli cefalosporine in druge antibiotike, ki vplivajo na razrast enterokokov, pri imunokompromitiranih bolnikih in pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ali žilnimi vsadki. Takšno zdravljenje enterokokne okužbe naj bo usmerjeno proti *Enterococcus faecalis*, ki je navadno dobro občutljiv za antibiotike (amoksicilin, ampicilin, piperacilin, imipenem, vankomicin). Enterokoki, odporni pro-

ti vankomicinu (angl. *vancomycin-resistant enterococci*, VRE), so v našem okolju redki, nanje delujeta tigeciklin in linezolid. Pacientov z bolnišnično OVT izkustveno ne zdravimo z antibiotiki, ki delujejo na *Staphylococcus aureus*, odporen proti meticilinu (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), razen če je bolnik z bakterijo koloniziran ali je bil v stiku s koloniziranim bolnikom. Izkustveno kritje okužb s *Candida* spp. je smiselno ob osamitvi gliv pri bolnikih, ki so bili nedavno zdravljeni z imunosupresivnimi zdravili, bolnikih s predrtjem želodčne razjede, ki so prejela zdravlila za zmanjšanje želodčne kislosti ali zdravlila za zdravljenje raka, bolnikih po presaditvah, bolnikih s kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi in bolnikih s ponavljajočimi se intraabdominalnimi okužbami (12). Raziskave so pokazale, da je smrtnost bolnikov s peritonitisom, kjer so bile hkrati izolirane glive, izredno visoka (16). Zdravilo izbire je flukonazol (400 mg/24 ur). Za *C. krusei* in *C. glabrata* je indicirano zdravljenje s kaspofunginom (prvi dan 70 mg, nato 50 mg/24 ur) ali anidulafunginom. Ehinokandine damo tudi izkustveno, če gre za hudo ogroženega bolnika (12).

PREGLED OKUŽB V TREBUHU GLEDE NA NAJPOGOSTEJŠE ORGANE IZVORA IN NJIHOVE BOLEZNI

Želodec in dvanajstnik

Ulkusna bolezen je kronična vnetna bolezen zgornjega dela prebavil, ki se kaže s peptičnim ulkusom (PU) (17). PU je razjeda sluznice v želodcu ali dvanajstniku zaradi delovanja solne kisline in pepsina. Najpomembnejši vzrok je okužba s *Helicobacter pylori*, škodljivo deluje tudi redno uživanje alkohola in nekaterih zdravil. Redkeje je vzrok prekomerno izločanje gastrina iz tumorja trebušne slinavke (Zollinger-Ellisonov sindrom).

Najpogostejša klinična težava je pekoča bolečina v predelu epigastrija. *H. pylori*

lahko dokažemo z invazivnimi ali neinvazivnimi metodami. Neinvaziven dokaz je možen s hitrim ureaznim testom ali z dokazom bakterijskih antigenov v vzorcu blata, invazivno pa bakterijo dokazujemo iz histoloških vzorcev, odvzetih pri endoskopiji. PU nam pokaže tudi gastroskopija.

Na perforacijo PU nakazuje pojav nenadne ostre bolečine v zgornjem delu trebuha. Perforacijo PU dokažemo z RTG-slikanjem trebuha na boku, ki pokaže prisotnost prostega zraka pod trebušno steno, povišani pa so tudi laboratorijski kazalci vnetja. V večini primerov je potrebna čimprejšnja operacija. V primeru perforacije PU gastroskopijo napravimo odloženo po zacetitvi prešitja predrte želodčne razjede. To nam omogoča razjasnitev patologije želodca in dvanajstnika, ki je pripeljala do razjede. Tako jo je zaradi suma na maligni proces posebej pomembno narediti pri bolnikih, ki so starejši od 50 let, in ob nekaterih opozorilnih znakih, kamor uvrščamo krvavitve iz prebavil, nepojasnjeno hujšanje, anemijo, težave pri požiranju, vztrajno bruhanje in pozitivno družinsko anamnezo raka na prebavilih (8).

V sklopu obravnave nepredrte ulkusne bolezni je nujen nadzor nad vzročnimi dejavniki. Kadar je to možno, poskušamo ukiniti zdravila, ki bi lahko bila povezana z nastankom PU. Pogosti krivci so zlasti nesteroidni antirevmatiki in aspirin. Pomembno je še izkoreninjenje bakterijske okužbe s *H. pylori*, ki jo dosežemo s kombinacijo zaviralca protonske črpalke in dveh antibiotikov (amoksisicilin, klaritromicin ali metronidazol).

Poskus konzervativne obravnave bolnikov s perforacijo PU je smiseln samo pri bolnikih z omejeno ali delno prekrito perforacijo, ki so hemodinamsko stabilni in nimajo prisotnih znakov draženja peritoneja (8). Konzervativna obravnava vključuje nazogastrično aspiracijo, antibiotike in antisekretorno terapijo. Kadar pri takih bolnikih ne pride do izboljšanja klinične slike v roku 24 ur od začetka terapije, je potrebna kirurška intervencija.

Raziskava CIAO je pokazala, da so najpogostejši terapevtski postopki pri obravnavi PU prešitje z odprtim pristopom, laparoskopna lavaža in omentoplastika, redkeje sta bili uporabljeni resekcija in konzervativna terapija (5). Samo prešitje brez omentoplastike je ugodna terapija zlasti za tiste razjede, ki so manjše od 2 cm v premeru. Najpogosteje kirurg vseeno dodatno ojača prešitje z omentumom (omentoplastika), čeprav vse raziskave niso potrdile, da takšno početje zmanjša pogostost puščanja perforacij ali izboljša izid obravnave (18). Resekcija je smiselna pri velikih razjedah in ob prisotnosti hujših krvavitev ali zožitev. Raziskave so pokazale, da je tudi laparoskopski pristop oskrbe PU varen in učinkovit, hkrati pa se zmanjša potreba po pooperativni analgeziji (8). Med samo operacijo je pomembno odvzeti tkivne vzorce, s katerimi se razjedo histološko opredeli.

Včasih je perforacija dvanajstnika zaplet endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). Zaradi vedno večje pogostosti ERCP se viša tudi število s tem povezanih perforacij (8). Takšna perforacija je običajno retroperitonealna, navadno na območju periampularne regije, lahko pa je intraperitonealna, navadno na lateralni steni dvanajstnika. Intraperitonealne razjede so navadno velike in večinoma zahtevajo hitro kirurško obravnavo. Diagnostična metoda izbora je CT z uporabo kontrastnega sredstva, hkrati je treba kot zaplet ERCP izključiti akutno vnetje trebušne slinavke. Perforacije dvanajstnika, ki sledijo endoskopski intervenciji, se lahko poskuša sprva zdraviti tudi konzervativno s karencio, nazogastrično aspiracijo, antibiotiki in prehransko podporo (8). Tudi kadar je na CT viden prosti zrak retroperitonealno, je lahko obravnava konzervativna ob predpostavki, da ostane bolnik klinično stabilen in je perforacija zamejena. Ob odsotnosti znakov peritonealnega draženja se lahko uporabi tudi nekatere novejšje načine obravnave, kot

je endoskopsko postavljanje sponk. V primeru, da se pri bolniku okrepi bolečina v trebuhu in se pojavijo znaki sepse ter SSVO s prizadetostjo večih organskih sistemov, je potreben kirurški poseg. Poleg kirurške obravnave je potrebna sistemska podpora v obliki primerne hidracije, zdravljenja s popolno parenteralno prehrano in uporabe širokospektralnih antibiotikov.

Sekundarni peritonitis po predrtju želodca ali dvanajstnika, pri čemer bolnik zboli doma in nima dodatnih dejavnikov tveganja, izkustveno krijemo z amoksicilinom s klavulansko kislino (1.000/200 mg/8 ur). Alternativa je gentamicin 5 mg/kg/24 ur. Kadar je razjeda kirurško oskrbljena v 24 urah, zadostuje do 24 ur protimikrobne terapije (12).

Žolčnik

Akutni holecistitis (AH) ali vnetje žolčnika lahko glede na vzročne dejavnike razdelimo v kalkulozno in akalkulozno obliko. Kalkulozna oblika je precej pogostejša in je posledica zapore žolčnih izvodil z žolčnimi kamni. Posledica zapore je vnetni proces, ki privede do povečane sekrecije, izločanja vnetnih mediatorjev, poškodb sluznice in razširitve žolčnih izvodil. Ob prepoznavnem ukrepanju vodi ishemijski nastanek gangrene in predrtje žolčnika. Takrat govorimo o zapletenem AH. Akalkulozna oblika je redkejša. Mehanizem nastanka je verjetno povezan s sproščanjem številnih vnetnih mediatorjev pri hudo bolnih, bodisi ob ishemijski okužbi ali stazi žolča. Do tega pride pogosteje pri kritično obolelih ali šokiranih bolnikih, ob dolgotrajnem stradanju, v povezavi z vaskulitisi in pri zmanjšani imunosti. Stanje lahko občasno srečamo tudi pri otrocih z nespecifičnimi vročinskimi stanji (19).

Najpogostejša težava, ki jo navajajo bolniki, je bolečina v zgornjem delu trebuha. Ta se navadno začne v epigastriju in lahko seva v desno ramo ali lopatico. Bolečina hitro postane stalna, navadno se ji pridružita slabost in bruhanje. Laboratorijske preiskave pokažejo povišane vnetne parametre, po-

gosto pa tudi povišane vrednosti aminotransferaz, bilirubina in alkalne fosfataze.

Osnovna slikovna preiskava je UZ, ki je visoko občutljiva in specifična preiskava pri AH. Pri bolj zapleteni klinični sliki pride v poštev tudi CT trebuha, v skrajnem primeru pa tudi MRI ali ERCP.

Zdravljenje AH je odvisno od resnosti stanja. Konzervativna terapija, ki vključuje počitek, dieto, zadostno hidracijo, analgezijo, antiemetike in antibiotike, lahko zadošča za obravnavo nezapletenih oblik (8). Za doma pridobljeno okužbo pri bolnikih brez nevarnostnih dejavnikov uporabimo amoksicilin s klavulansko kislino (1.000/200 mg/8 ur). Alternativi sta cefuroksim (1,5 g/8 ur intravensko) ali kombinacija ampicilina (2 g/8 ur) in gentamicina (5 mg/kg/24 ur). Za huje obolele ali ob prisotnosti biliarno-enterične anastomoze uporabimo kombinacijo gentamicina (5 mg/kg/24 ur) in metronidazola (500 mg/8 ur). Izkustvena uporaba ampicilina s sulbaktamom je zaradi visoke odpornosti odsvetovana. Lahko jo uporabimo ob dodatku aminoglikozida in nato nadaljujemo z monoterapijo ob dokazani občutljivosti z antibiogramom (20). Ob večji odpornosti povzročiteljev ali prisotnosti nevarnostnih dejavnikov (starost nad 60 let, jetrna ciroza, sladkorna bolezen, imunska oslabelelost, ponovitev bolezni, emfizematični holecistitis, empiem žolčnika) uporabimo piperacilin/tazobaktam (4,5 g/8 ur) ali karbapeneme (imipenem 500 mg/6 ur do 1 g/8 ur ali meropenem 1 g/8 ur). Pri AH, ki sledi endoskopiji, ali ob okužbi s *P. aeruginosa* uporabimo ciprofloksacin (400 mg/8–12 ur). Alternative vključujejo ureidopeniciline ali karbapeneme. Zdravimo 7–10 dni. Če pri bolniku s kirurškim posegom vnet žolčnik odstranimo, naj antibiotično zdravljenje traja le 24 ur (12). Holecistokinin (angl. *cholecystokinin*, CCK) se uporablja za zmanjšanje zastajanja žolča, saj spodbuja krčenje žolčnika. Ob resnejši klinični sliki ali celo predrtju žolčnika je potrebna kirurška obravnava (8). Predrtje žolčnika ni zelo pogosto, hitro napredu-

jejo do perforacije zlasti akalkulozne oblike AH.

Izbirni pristop za zdravljenje AH je holecistektomija, najpogosteje izvedena laparoskopsko. Kadar razmere med operacijo ne omogočajo dokončanja posega po laparoskopski poti, poseg končamo s klasičnim pristopom. V raziskavi CIAO so ugotovili, da je približno enako pogosta uporaba laparoskopске holecistektomije (LH) kot klasičnega odprtega pristopa, čeprav se večina novjših raziskav strinja, da je ob LH čas hospitalizacije krajši, obolenost in smrtnost pa sta nižji v primerjavi z odprtim pristopom (5, 21). Raziskave se strinjajo tudi v tem, da je najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na izid LH, čas, ki poteče od diagnostičnega postopka do kirurškega posega. Krajši čas je povezan s krajšo hospitalizacijo in manjšim številom konverzij v odprti pristop (22). Po smernicah WSES je perkutana drenaža (PD) terapija izbora za bolnike, pri katerih je zaradi splošnega slabega stanja operacija kontraindicirana. Kljub temu, da Tokijske smernice PD žolčnika predlagajo kot izbor pri bolnikih s hudo obliko AH in visokim tveganjem za sepso, pa naj bi bila smrtnost v primerjavi z zgodnjo izvedbo LH pri takšnih bolnikih celo večja (22).

Tešče in vito črevo

Jejunoilealne perforacije so relativno redek vzrok peritonitisa v razvitih državah, medtem ko so v manj razvitem svetu pomemben zaplet tifusnega enteritisa ob okužbi z bakterijo *Salmonella typhi* (8). V razvitejšem svetu so za tovrstni enteritis bolj dovzetni bolniki z zmanjšanim imunskim odzivom, zlasti bolniki z aidsom (23). Na preživetje bolnikov s tifusnim enteritisom pomembno vplivajo njihovo splošno klinično stanje, virulenca povzročiteljev, število perforacij, stopnja kontaminiranosti peritoneja in čas, ki je potekel do začetka kirurške obravnave (8). Pomembni sta tudi perioperativna oskrba z antibiotiki in ustrežna hidracija bolnikov. Perforacije črevesa lahko sledijo

tudi poškodbam, lahko so posledica malignih in drugih ekspanzivnih procesov ali pa so povzročene iatrogeno.

Smernice narekujejo, da je najprimernejša obravnava manjših perforacij kirurško prešitje. V primeru večjih perforacij se naredi resekcija perforiranega odseka z anastomozo z ali brez začasne stome (8). Zapleti pri anastomozah so pogostejši, kadar imamo bolnika z gnojnim ali fekalnim peritonitisom. Najpogostejši pooperativni zapleti so okužbe in dehiscence ran, abscesi ter enterokutane fistule. Laparoskopski pristop je varen v centrih, v katerih imajo dovolj izkušenj. Kadar s posegom odlašamo predolgo, je večja verjetnost hujšega vnetja in edema ter popuščanja prešitja, zato se takrat lahko odločimo za oblikovanje začasne stome ozkega črevesa pred perforacijo in kasnejšo rekonstrukcijo prebavne cevi. Podobno naj bi postopali tudi pri bolnikih v kritičnem stanju (8).

Slepič

Akutni apendicitis (AA) je vnetje slepiča in gre za enega izmed najpogostejših izvorov OVT (5). Doživljenjsko tveganje za razvoj je 7–8 %, z najvišjo incidenco v drugi dekadi življenja. V literaturi je pogosta razdelitev AA na dve obliki: nezapleteno in zapleteno. Nezapleteni AA naj bi imeli infekcijsko etiologijo. Pogosteje izolirane bakterije vključujejo *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. in *Bacterioides* spp. (24). Najverjetnejša etiologija zapletenih AA je zapora svetline, ki jo lahko povzročijo fekaliti, limfatična hiperplazija, tujki, paraziti, primarni tumorji ali metastaze (19). Zapori sledi staza izločkov mukoznih žlez s povišanjem intraluminalnega tlaka in razširitvijo slepiča, kar privede do obtočnih motenj, ishemije in infarkta tkiva. Prepočasnemu ali neustreznemu ukrepanju sledita predrtje slepiča in peritonitis. Bolnikov imunski sistem skuša omejiti vnetni proces. Kadar mu to uspe, se izoblikuje dobro omejen absces, sicer pa slabše omejena flegmona.

Diagnoza AA je predvsem klinična. Potrditev je mogoča z uporabo slikovnih tehnik, zlasti UZ in CT trebuha. Slikovne tehnike zmanjšajo delež nepotrebnih kirurških posegov (25). V primerjavi z UZ ima CT večjo občutljivost, hkrati pa lahko pripomore tudi pri izključevanju drugih možnih diagnoz. Glavna slabost metode je sevanje. Uporaba UZ je prav zaradi odsotnosti sevanja primernejša pri obravnavi otrok in premenopavzalnih ter nosečih žensk (8). Diagnostična laparoskopija je klinično malo v uporabi, saj so slikovne tehnike manj invazivne.

Zlati standard obravnave je kirurška terapija, čeprav je v zadnjem času v porastu uporaba antibiotikov kot način primarne obravnave bolnika z AA (8). Konzervativna terapija je najučinkovitejša znotraj prvih 12 ur, najbolje pa znotraj prvih šestih. Uspeh antibiotične terapije je 68–84 %, do ponovitve pride v 5–15 % (25). V literaturi lahko najdemo kar nekaj raziskav, ki so primerjale konzervativni in operativni pristop k zdravljenju AA (25, 26). Metaanalize teh raziskav so pokazale, da prednosti konzervativne obravnave AA vključujejo manjše število zapletov, boljši nadzor bolečine in krajšo ležalno dobo. Za največjo slabost konzervativne obravnave se je izkazalo večje število ponovitev v primerjavi z operativnim pristopom (25–27). Tako smernice WSES povzemajo, da ostaja terapija izbora za zdravljenje AA apendektomija, antibiotska terapija pa je smiselna za bolnike, pri katerih je operativni poseg kontraindiciran (8). Navadno je prva izbira kombinacija gentamicina in metronidazola. V primeru, kadar je potrebna daljša antibiotska terapija, se zaradi toksičnosti gentamicina raje odločimo za amoksicilin s klavulansko kislino ali kombinacijo ciprofloksacina in metronidazola (12, 14).

Najpogostejša kirurška pristopa k zdravljenju AA sta odprta ali laparoskopjska apendektomija. Prednosti laparoskopjskega pristopa vključujejo manjše število okužb

kirurških ran, manjšo pooperativno bolečino, nižjo bolnišnično smrtnost in krajšo hospitalizacijo, medtem ko so pogostejši intraabdominalni abscesi, daljši pa je tudi operativni čas v primerjavi z odprtim pristopom (28). Podobni so tudi izsledki študij pri otrocih (29). Med pogostejše zaplete kirurških posegov sodijo okužbe ran, intraabdominalni abscesi in ileus, ki je posledica intraabdominalnih adhezij. Verjetnost zapletov je pri odprti apendektomiji 11,1 %, pri laparoskopjski obravnavi pa 8,7 % (25). Takojšnja apendektomija za zapletene AA je povezana z višjo smrtnostjo, saj je zaradi vnetnih sprememb težja prepoznavnost anatomske strukture, večja je tudi incidenca popuščanja krna slepiča ne glede na kirurško tehniko oskrbe krna in pogosteje je potrebna ileocekalna resekcija (8). Smrtnost je nižja ob konzervativnem pristopu, ki mu lahko kasneje sledi odložena apendektomija. Za bolnike s periapendikularnimi abscesi je terapija izbora slikovno vodena perkutana drenaža (8). Elektivna apendektomija je v strokovnih krogih kontroverzna tema. Novejše študije namreč kažejo, da je verjetnost ponovitve AA ob primarni konzervativni terapiji samo 7,2 % (8). Večina teh ponovitev je znotraj prvih šestih mesecev. Poleg ponovitev je dodatna skrb, da bi brez operativnega posega spregledali maligni proces. Verjetnost tega je sicer samo 2 %, višja je pri starejših od 40 let. Večina revizij v literaturi tako soglaša, da je 75–90 % odloženih apendektomij nepotrebnih (30). Odložena apendektomija je sicer nujna v primeru ponovitve težav. Za ostale bolnike je smiselno natančno sledenje, zlasti pri starejših od 40 let (25).

Debelo črevo

Akutni divertikulitis (AD) je vnetje enega ali več divertiklov, majhnih žepov, ki se ustvarijo zaradi herniacije sluznice skozi črevesno steno. Pojavlja se v različnih življenjskih obdobjih, pogostejši pa je pri starejših od 50 let (19). Diagnozo postavimo na podlagi

anamneze in klinične slike, kjer največkrat vidimo bolečino v spodnjem levem trebušnem kvadrantu. Laboratorijski testi pokažejo znake aktivnega vnetja, najboljše slikovna diagnostika je CT. Za klinično uporabo je pomembna modificirana Hinchyjeva klasifikacija (tabela 2).

Na slednjo se opiramo tudi pri izbiri terapije. V splošnem velja, da je obravnava stadijev 0, I in II lahko konzervativna, medtem ko stadija III in IV potrebujejo kirurško zdravljenje. Glede na klinično sliko, stanje hidracije in pridružene komorbidnosti se lahko konzervativna terapija izvaja ambulantno ali v bolnišnici.

Smernice WSES priporočajo za zdravljenje nezapletenih AD uporabo antibiotikov, ki pokrivajo po Gramu negativne bacile in anaerobe (8). Za peroralno zdravljenje lahko uporabimo kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline (875 mg + 125 mg/12 ur), alternativa je kombinacija ciprofloksacina (500 mg/12 ur) in metronidazola (400 mg/8 ur). Hospitalizirani bolniki naj prejmejo antibiotike parenteralno. V primeru možnosti okužbe z odpornimi mikroorganizmi ali ob neuspešnosti prve terapije uporabimo parenteralne odmerke ampicilina s sulbaktamom, amoksicilina s klavulansko kislino ali gentamicina z metronidazolom. Izkušveno zdravljenje prilagodimo antibiogramu bakterij, ki smo jih osamili iz abscesov. Anaerobe težje osamimo, zato vedno ohranimo anaerobni spekter antibiotičnega zdravlje-

nja (6). Protimikrobna terapija naj traja 7–10 dni (8). Večina bolnikov v nižjih stadijih po Hinchyjevi klasifikaciji se dobro odzove na antibiotično terapijo. Kasnejša resekcija je bila potrebna v samo 6 % (31). Nekateri raziskave so celo pokazale, da je uporaba antibiotikov pri nekaterih bolnikih z AD povsem nepotrebna (32). V raziskavo so bili sicer vključeni samo tisti bolniki, ki so imeli minimalno povišano telesno temperaturo, nizke laboratorijske vrednosti vnetnih parametrov in manjše spremembe na CT.

Abscesi so pogost zaplet AD. Bolnike je treba hospitalizirati in zdraviti z antibiotiki. Pri odločitvi o načinu obravnave je ključnega pomena velikost abscesa, nekaj pomena ima tudi lokalizacija. Smernice WSES tako priporočajo, da za abscese, ki so manjši od 4 cm v premeru, zadostuje samo antibiotična terapija, medtem ko je treba večje abscese drenirati (8). Pri tem se navadno naredi slikovno vodeno (s CT ali z UZ) perkutano drenažo. Drenaža zmanjša verjetnost kasnejših resekcij in kolostom. Poleg nastanka abscesov se lahko AD zaplete tudi z nastankom fistul in obstrukcij v debeljem črevesu. Fistule se lahko tvorijo med debelim črevesom in vagino ali sečnim mehurjem. Terapija je načeloma kirurška, razen kadar ima bolnik kontraindikacije za tovrstno obravnavo. Zapora debelega črevesa je pogostejše zaplet kroničnih divertikulitov kot AD. Zaporo lahko razrešimo tudi z vstavitvijo opornic (angl. *self-expanding metal stent*, SEMS), vendar so zaradi novosti metode potrebne dodatne raziskave, ki bodo natančneje umestile tovrstno terapijo med možnosti zdravljenja zapore debelega črevesa (8). Zaradi visoke neuspešnosti se SEMS ne vstavlja med aktivno epizodo AD. Akutni divertikulitis ima sicer nizko stopnjo ponovitev in zapletov, zato se pri nižjih stadijih bolezni redko odločamo za kirurški pristop. Slednji je indiciran po perkutani drenaži pelvičnih abscesov, ki sledijo levostranskim AD.

Tabela 2. Modificirana Hinchyjeva klasifikacija akutnega divertikulitisa.

STADIJ	OPIS
0	mila oblika
Ia	omejeno perikolično vnetje
Ib	omejen perikolični absces
II	pelvični ali oddaljen absces
III	razširjen gnojni peritonitis
IV	fekalni peritonitis

Operativni pristop je lahko klasični ali laparoskopski. Slednji je priporočljiv pri starejših bolnikih (33). Operacija je nujna ob perforaciji (stadija III in IV) in kadar je konzervativna obravnava neuspešna. Navadno je najhujša prva epizoda AD. Do perforacije pride v 53–78 % (31). Možni vzroki perforacij debelega črevesa so sicer tudi tumorski in drugi ekspanzivni procesi, poškodbe in iatrogene perforacije ob kolonoskopiji. V raziskavi CIAO je najpogostejša operacija AD resekcija po Hartmannu. V večini primerov je bil pristop klasičen, odprt (5). Resekcija po Hartmannu se priporoča za bolnike z gnojnim ali fekalnim peritonitisom in tiste, ki imajo neugodne prognozične dejavnike (npr. zmanjšana imunost, šok, multiorganska odpoved). Bolnikom z lokalnim peritonitisom in ugodnimi prognozičnimi dejavniki lahko naredimo peritonealno lavažo in primarno anastomozo. Tudi tu je najpogostejši odprti pristop (5). Sodeč po raziskavi CIAO se v Evropi redkeje poslužujemo laparoskopske peritonealne lavaže, ki naj bi bila sicer varna alternativa klasični obravnavi bolnikov z difuznim gnojnim peritonitisom (33). Sicer je bila terapija manj ugodna za bolnike nad 65 let in bolnike z boleznimi veživa ter ledvičnimi obolenji.

Bolnike po zdravljenju AD je treba spremljati. Nekaj tednov po umiritvi stanja je potrebna kolonoskopija, ki potrdi prisotnost divertiklov in hkrati izključi morebitne rakaste procese, tkivno ishemijo in kronične vnetne črevesne bolezni. Za bolnike je pomembna tudi sprememba življenjskega sloga, saj kronično zaprtje, kajenje, premajh-

na telesna aktivnost, dolgotrajna terapija z nesteroidnimi antirevmatiki, morbidna debelost ter nizkovlakninska dieta pripomorejo k večjemu številu ponovitev (31). Zgodovinsko so AD povezovali tudi z uživanjem oreščkov, pokovke, koruze in različnih semen, vendar je večina novejših raziskav to tezo zavnila (34). Farmakološko preprečevanje ponovitve AD večinoma ni uspešno. V ta namen so raziskovali zlasti probiotike, neabsorbilne antibiotike in mesalazin (5-ASA). Dvojno slepe in s placebom nadzorovane raziskave so ugotovile, da nobena izmed naštetih učinkovin ne preprečuje ponovitve AD. Mesalazin se je izkazal za učinkovitega pri nadzoru težav po akutni epizodi (35).

ZAKLJUČEK

Večino nezapletenih OVT lahko zdravimo konzervativno. Pomembna je pravilna izkustvena antibiotična terapija, ki jo dnevno preverjamo in prilagajamo. Konzervativna obravnava je mogoča tudi pri nekaterih zapletenih OVT, če bolnik ni prizadet in se njegovo stanje ne slabša. V primeru poslabšanja stanja je potrebna kirurška terapija. Slednja je še vedno zlati standard pri zdravljenju zapletenih OVT. Vedno pogostejše se pri kirurškem zdravljenju odločamo za laparoskopski pristop, saj raziskave kažejo, da je povezan z nižjo stopnjo pooperativnih zapletov. Pri obravnavi abscesov uporabljamo perkutano (slikovno vodeno) drenažo. Tudi ob kirurškem zdravljenju ali uporabi perkutane drenaže sta potrebni antibiotična in podporna terapija.

LITERATURA

1. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. *J Chemother.* 2009; 21 (Suppl 1): 3–4.
2. Malangoni MA, Inui T. Peritonitis – the Western experience. *World J Emerg Surg.* 2006; 1: 25.
3. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004; 32 (11 Suppl): 513–26.
4. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: preliminary data from the first three months of the CIAO Study. *World J Emerg Surg.* 2012; 7: 15.
5. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg.* 2012; 7 (1): 36.
6. Tomažič J, Strle F, eds. *Infekcijske bolezni.* Ljubljana: Zdrženje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014/2015. p. 53–4, 121–8.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1250–6.
8. Sartelli M, Viale P, Catena F, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2013; 8: 3.
9. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327.
10. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest.* 1993; 103: 1826–31.
11. Emmi V, Sganga G. Diagnosis of intra-abdominal infections: clinical findings and imaging. *Infez Med.* 2008; 16 (Suppl 1): 19–30.
12. Čizman M, Beović B, Marolt-Gomišček M, et al. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. p. 30–3, 70–4.
13. Štrumbelj I, Berce I, Harlander T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2014. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016. 1. izdaja.
14. Sawyer RG, Claridge JA, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1996–2005.
15. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (7): 3043–6.
16. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med.* 2006; 34 (3): 646–52.
17. Ribarič S, Bresjanac M, eds. *Izbrana poglavja iz patološke fiziologije.* Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2001. p. 172–8.
18. Lo HC, Wu SC, Huang HC, et al. Laparoscopic simple closure alone is adequate for low risk patients with perforated peptic ulcer. *World J Surg.* 2011; 35 (8): 1873–8.
19. Henry MM, Thompson JN. *Clinical Surgery.* London: Elsevier Saunders; 2005. p. 332–6, 370–5, 401–3, 410–1.
20. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20: 60–70.
21. Banz V, Gsponer T, Candinas D, et al. Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal time-point for laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 2011; 254 (6): 964–70.
22. Campanile FC, Pisano M, Coccolini F, et al. Acute cholecystitis: WSES position statement. *World J Emerg Surg.* 2014; 9: 58.
23. Gotuzzo E, Frisancho O, Sanchez J, et al. Association between the acquired immunodeficiency syndrome and infection with *Salmonella typhi* or *Salmonella paratyphi* in an endemic typhoid area. *Arch Intern Med.* 1991; 151 (2): 381–2.
24. Paajanen H, Grönroos JM, Rautio T, et al. A prospective randomized controlled multicenter trial comparing antibiotic therapy with appendectomy in the treatment of uncomplicated acute appendicitis (APPAC trial). *BMC Surgery.* 2013; 13: 3.
25. Tannoury J, Abboud B. Treatment options of inflammatory appendiceal masses in adults. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (25): 3942–50.

26. Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Hurreiz H, et al. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence. *Can J Surg.* 2011; 54 (5): 307–14.
27. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012; 344: e2156.
28. Masoomi H, Mills S, Dolich MO, et al. Comparison of outcomes of laparoscopic versus open appendectomy in adults: data from the Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2006–2008. *World J Surg.* 2012; 36 (3): 573–8.
29. Akhigbe T, Smith F, Adeyemo A, et al. Open versus laparoscopic appendectomy in children: a comparison of outcomes. *Internet J Surg.* 2013; 30: 3.
30. Andersson RE, Petzold MG. Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2007; 246: 741–8.
31. Beckham H, Whitlow CB. The medical and nonoperative treatment of diverticulitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; 22 (3): 156–60.
32. Hjern F, Josephson T, Altman D, et al. Conservative treatment of acute colonic diverticulitis: are antibiotics always mandatory? *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42 (1): 41–7.
33. Tuech JJ, Pessaux P, Rouge C, et al. Laparoscopic vs. open colectomy for sigmoid diverticulitis: a prospective comparative study in the elderly. *Surg Endosc.* 2000; 14: 1031–3.
34. Strate LL, Liu YL, Syngal S, et al. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA.* 2008; 300 (8): 907–14.
35. Tursi A. Preventing recurrent acute diverticulitis with pharmacological therapies. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013; 4 (6): 277–86.

Prispelo 29. 2. 2016

Dinko Zavrl Džananović¹, Nadja Alikadić², Nebojša Glumac³, Dragica Maja Smrke⁴

Subungvalni melanom – prikaz primera

Subungual Melanoma – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: subungvalni melanom, Hutchinsonov znak, ekscizijska biopsija, amputacija prsta, *en bloc* ekscizija

Za subungvalni melanom je značilna klinična slika temno obarvane vzdolžne črte pod nohtom. Na začetku je bolezen pogosto napačno diagnosticirana, kar vodi do zamud pri postavitvi pravilne diagnoze in zdravljenju. Diagnoza je posebej otežena v primeru amelanotične oblike subungvalnega melanoma. Histopatološka diagnoza je nujna, zato je potrebno opraviti biopsijo nohtnega matriksa. Kirurško zdravljenje vključuje amputacijo distalne falange prizadetega prsta. Podatki iz literature kažejo, da amputacija višje od proksimalnega interfalangealnega sklepa ne izboljša preživetja. V zadnjem času se kot manj invazivna metoda zdravljenja *in situ* subungvalnega melanoma uveljavlja ekscizija lezije s širokim robom. Prognoza subungvalnega melanoma je relativno slaba, petletno preživetje znaša 74 % pri pacientih s stadijem I in 40 % s stadijem II. V prispevku bomo predstavili klinični potek in kirurško terapijo subungvalnega melanoma pri 89-letni pacientki. Do postavitve pravilne diagnoze je minilo leto dni, zato bi poudarili pomen pravočasne diagnoze subungvalnega melanoma. Menimo, da vse nerazrešene lezije podnohtja ali neprimerno in podaljšano celjenje nohtnega matriksa po ablaciji nohta narekujejo dermatoskopijo ali ekscizijsko biopsijo nohtnega matriksa. V primeru pozitivnega izvida za subungvalni melanom potrebuje pacient čimprejšnjo oskrbo in zdravljenje pri specialistu kirurgu onkologu.

ABSTRACT

KEY WORDS: subungual melanoma, Hutchinson's sign, excision biopsy, finger amputation, *en bloc* excision

Subungual melanoma typically presents with dark, longitudinal lines under the fingernail. The disease is commonly initially misdiagnosed, which leads to delays in correct diagnosis and treatment. Diagnosis is especially difficult in the case of amelanotic subungual melanoma. A histopathological diagnosis is essential; therefore a nail matrix biopsy must be performed. Surgical treatment includes amputation of the distal phalanx of the involved finger. Current data show that amputation higher than the proximal interphalangeal joint does not improve survival. Wide *en bloc* excision is a less invasive

¹ Dinko Zavrl Džananović, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dinko.zavrl@gmail.com

² Nadja Alikadić, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Asist. dr. Nebojša Glumac, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

method of treating *in situ* subungual melanoma. Five-year survival in patients with stage I subungual melanoma is 74% and in patients with stage II 40%. In the following report, we present a case of subungual melanoma in an 89-year-old patient. Since more than a year had passed until the correct diagnosis was made, we would like to emphasize the importance of a timely diagnosis. We believe all lesions with delayed or improper healing of the nail matrix after ablation demand a dermatoscopic examination or an excision biopsy of the nail matrix. In case of a histopathological diagnosis of subungual melanoma, the patient needs an immediate referral to a surgical oncologist.

UVOD

Subungvalni melanom je histopatološko najpogostejše akralni lentiginozni melanom, redkeje nodularni ali dezmoplastični melanom. Predstavlja med 0,7 in 3,5 % vseh malignih melanomov (1, 2). V 62 % se pojavlja na prstih rok, preostanek pa na prstih nog. Tako na rokah kot nogah je najpogostejše prizadet palec (3). Incidenčni vrh doseže v sedmem desetletju življenja pri moških in šestem pri ženskah (4, 5).

Etiologija subungvalnega melanoma še ni natančno pojasnjena. Za razliko od malignega melanoma drugod po telesu, pri katerem je izpostavljenost ultravijoličnim žarkom vodilni razlog za nastanek, je penetranca ultravijoličnih žarkov preko nohta zanemarljiva. Prav tako redko nastane iz obstoječega melanocitnega nevusa (6, 7).

Klinična slika in diagnostika

Za subungvalni melanom so značilne temno pigmentirane, rjave ali črne, longitudinalne

proge ali nepravilna lezija pod nohtom. Sprememba običajno izvira iz nohtnega matriksa in se predvsem v kasnejšem poteku bolezni lahko širi v obnohtna tkiva in povzroča nepravilno rast nohta ter ulceracije (5, 8). Prisotnost pigmentacije obnohtnih gub in/ali podnohtja se imenuje Hutchinsonov znak in je zelo sumljiva za melanom (2, 5, 9–10). Postavitev klinične diagnoze otežuje dejstvo, da je velik delež subungvalnih melanomov amelanotičnih (15–65 %) (11).

Na subungvalni melanom še posebej pomislimo pri ljudeh, starih med 50 in 70 let, temnopoltih, z rjavo ali črno proggo pod nohtom, širšo od 3 mm in nepravilnimi robovi, ki se spreminja in se nahaja predvsem na palcu rok ali stopal. Nanj nas mora spomniti Hutchinsonov znak ali pozitivna družinska anamneza melanoma. Pri diagnozi si lahko pomagamo s sistemom ABCDEF (12): A – starost (angl. *age*); 50–70 let, Afričani, Azijci.

B – barva lezije; rjava ali črna.



Slika 1. Prikaz različnih kliničnih oblik subungvalnega melanoma (10). 1 – longitudinalna melanonihija, 2 – longitudinalna melanonihija s Hutchinsonovim znakom v podnohtju, 3 – melanonihija s Hutchinsonovim znakom in obnohtju, 4 – longitudinalna melanonihija z distrofično spremenjenim nohtom.

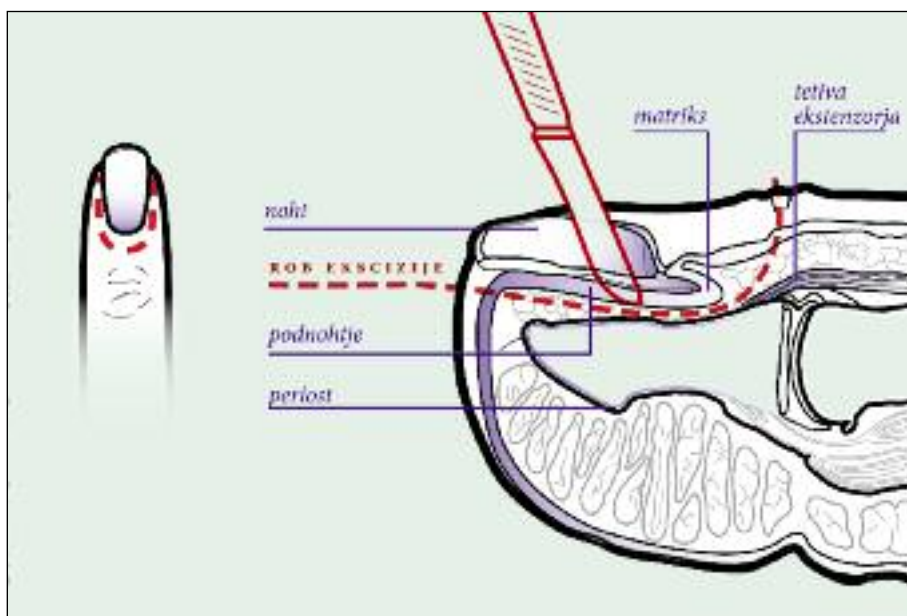
- C – spremembe (angl. *change*) pigmentirane proge podnohtja ali odsotnost sprememb po ustreznem zdravljenju.
- D – prizadeti prst (angl. *digit*); palec na roki ali nogi.
- E – širjenje (angl. *extension*) sprememb v obnohtna tkiva.
- F – družinska (angl. *family*) anamneza.

Diferencialno diagnostično moramo pri pregledu subungvalnih lezij, sumljivih za subungvalni melanom, pomisliti tudi na benigne subungvalne nevuse, piogeni granulom, subungvalni hematoma, striatno melanonihijo in onihomikozo. Subungvalni hematoma je pogosto travmatskega izvora in z rastjo nohta potuje proti prostemu robu nohta. Subungvalna melanonihija je posledica povečanega odlaganja melanina v obliki prog, brez sprememb v rasti nohta. Proge so ponavadi številne, razlika med subungvalnim melanomom *in situ* in striatno melanonihijo pa je lahko klinično minimalna. Opisane pigmentacije so pri osebah

temnejše polti pogoste (skoraj 100 % temnopoltih po 50. letu), pri belcih pa izredno redke in terjajo nadaljnjo diagnostično obravnavo (8, 13, 14). Onihomikozo je glivična okužba nohtov, ki povzroča nebolečo, distrofično, pigmentirano spremembo prizadetega nohta (9).

Natančna histopatološka diagnoza subungvalnega melanoma zahteva biopsijo nohtnega matriksa (15). Na voljo imamo več tehnik odvzema vzorca: »punch« biopsija, ekscizijska biopsija in struženje (angl. *shaving*) matriksa nohta (16). Celoten matriks nohta si prikažemo z odmikom proksimalne kožne gube nohta in delno lateralno ali popolno avulzijo radiksa. Iz pigmentiranega ali spremenjenega dela matriksa odvzamemo enega ali več vzorcev (10, 15, 17, 18).

Biopsijo varovalne bezgavke opravimo pri vseh bolnikih z melanomom, debelejšim od 1 mm in klinično negativnimi bezgavkami. Pri bolnikih z malignim melanomom in klinično prizadetimi bezgavkami je potrebna popolna disekcija področnih



Slika 2. Shema ekscizije malignoma podnohtja s širokim robom. *En bloc* ekscizija celotnega nohta, matriksa in podnohtja, pri čemer ohranimo periost in narastišče tetive ekstenzorja.

bezgavk, v kolikor ni sistemskega razsoja. Glede na klinično sliko in patološki izvid se po smernicah odločimo za nadaljnje zamajitvene preiskave in adjuvantno terapijo (19).

Zdravljenje

Čprav klinično-patološke študije kažejo, da subungvalni melanom ni agresivnejši od drugih melanomov podobne globine, je petletno preživetje relativno slabo – 74 % pri pacientih s stadijem I in 40 % s stadijem II (20–22). Po podatkih iz tujine 20–50 % pacientov ob prvem pregledu ni diagnosticiranih, pri čemer je pravilna diagnoza odložena v povprečju za dve leti (23–25). Do 25 % pacientov ima ob postavitvi diagnoze limfatične ali oddaljene zasevke (26).

Tradicionalno je metodo izbora kirurškega zdravljenja subungvalnega malignega melanoma predstavljala proksimalna amputacija prizadetega prsta v metakarpofalangealnem oz. metatarzofalangealnem sklepu (22). Glede na to, da subungvalni melanom najpogosteje prizadane palec roke, taka amputacija pogosto vodi v slabši funkcionalni izid. Po ocenah naj bi amputacija na nivoju interfalangealnega sklepa palca pomenila 10 % izgubo funkcije roke, amputacija na nivoju metakarpofalangealnega sklepa pa 40 % (27). Študije kažejo, da v primeru subungvalnega melanoma amputacija proksimalno od proksimalnega interfalangealnega sklepa ne pomeni izboljšanja preživetja (26, 28). V zadnjem času se kot manj invazivna metoda zdravljenja *in situ* subungvalnega melanoma uveljavlja ekscizija lezije s širokim robom. Ekscizijo izvedemo *en bloc*, do globine spodaj ležečega periosta, pri čemer ohranimo tudi narastišče tetive ekstenzorja. Nastali defekt krijemo s transpozicijskimi režnji in prostimi presadki polne debeline kože (29–35). Prednosti te metode sta zmanjšana morbidnost in ohranjena funkcija prizadetega prsta z zadovoljivim kozmetičnim izidom.

PRIKAZ PRIMERA

Devetinosemdesetletna pacientka je bila avgusta leta 2012 napotena na pregled in zdravljenje h kirurgu za kirurške okužbe z napotno diagnozo vnetja obnohtja (paronihija) in onihomikozo na kazalcu leve roke. Pacientka se je sicer zdravila zaradi diabetesa, hiperlipidemije, arterijske hipertenzije in Alzheimerjeve demence. Prejemala je metformin, acetilsalicilno kislino, rosuvastatin, rivastigmin in kombinacijo perindopril/indapamid. Živela je sama in bila samostojna. Ob pregledu je navajala kljuvajoče bolečine v področju prizadetega nohta. Noht je bil rumeno obarvan, v obnohtju pa je bila vidna rdečina. Kirurg za kirurške okužbe je pri bolnici postavil diagnozo glivično spremenjenega nohta z gnojno kolekcijo v podnohtju. Indicirana je bila kirurška ablacija prizadetega nohta. Poseg je bil izveden v lokalni prevodni anesteziji po Oberstu z 2 % lidokainijevim kloridom. Opravljena je bila ablacija nohta na kazalcu leve roke z izčiščenjem podnohtja ter preveza pooperativne rane z nelepljivo silikonsko mrežico. Pacientka je bila po operativnem posegu odpuščena v domačo oskrbo z navodili za nadaljnje preveze do zacelitve.

Čez eno leto, v mesecu avgustu 2013, je bila pacientka zaradi sprememb na kazalcu leve roke ponovno napotena na pregled h kirurgu za kirurške okužbe z napotnimi diagnozami: »Paronihija II. prsta leve roke, granulom, črn noht«. V kratki opredelitvi problema na napotnici je bilo zapisano, da je bolnici po ablaciji nohta na kazalcu leve roke pred letom dni zrasel noht črne barve, ki je teden dni pred drugim pregledom pri kirurgu delno spontano odpadel, pod nohtom pa se je pojavil granulom, ki je secerniral. Ob drugem kirurškem pregledu je bila ponovno postavljena diagnoza glivično spremenjenega nohta z gnojno kolekcijo v obnohtju. V prevodni anesteziji po Oberstu z 2 % lidokainijevim kloridom je bila opravljena ablacija preostanka nohta z izčiščenjem obnohtja in poopera-

tivna preveza rane z nelepljivo silikonsko mrežico.

Rana na kazalcu leve roke se v področju matriksa ni zacelila, zato je pacientka en mesec po drugem posegu opravila še pregled pri kirurgu plastiku, ki je opravil ekscizijsko biopsijo matriksa za histopatološko preiskavo. Histopatološka preiskava po Kreybergu je pokazala maligni melanom kože z globino invazije po Clarku III in debelino lezije po Breslowu 1,2 mm. Tumor je bil ulceriran, brez okolne limfocitne infiltracije in brez satelitskih infiltratov. Stranska robova sta bila 1 mm in 0,5 mm oddaljena od tumorja.

Glede na histopatološki izvid je bila pacientka v začetku meseca oktobra 2013 pregledana pri kirurgu onkologu. Ob pregledu je bila v območju nohta na kazalcu leve roke vidna ulcerirana lezija, ki je segala do baze prve falange. V pazduhi in supraklavikularno ni bilo tipnih povečanih bezgavk. Kirurg onkolog je klinično potrdil diagnozo melanoma v področju matriksa nohta in postavil indikacijo za amputacijo distalne falange na kazalcu leve roke. V mesecu novembru leta 2013 je bila pacientka sprejeta na Onkološki inštitut za predvideno operacijo in kratkotrajno hospitalizacijo. Glede na nevrološke spremembe v okviru napredujoče demence in ostale komorbidnosti, je bila indicirana amputacija v prevodni anesteziji po Oberstu z 2 % lidokainijevim kloridom, brez biopsije varovalne bezgavke. Med operativnim posegom je bilo ugotovljeno, da tumorsko tkivo zajema celoten distalni interfalangealni sklep, zato je bila opravljena amputacija v proksimalnem interfalangealnem sklepu kazalca leve roke. Pooperativna rana je bila zašita s šivi podkožja in kože. Ob prvem kontrolnem pregledu, 14 dni po operaciji, se je pooperativna rana na kazalcu leve roke zacelila *per primam*, šivi so bili odstranjeni.

Končna histopatološka preiskava je potrdila diagnozo nodularnega tipa malignega melanoma, z globino invazije po Clarku III

in debelino lezije po Breslowu 6 mm. Prisotna je bila ulceracija velikosti 7 mm. Tumor je bil od proksimalnega ekscizijskega roba oddaljen 20 mm.

Ob kontrolnih pregledih pri kirurgu onkologu po enem, šestih in 12 mesecih ni bilo kliničnih znakov za ponovitev bolezni. V obeh pazduhah, supraklavikularno in v dimljah ni bilo tipnih povečanih bezgavk.

RAZPRAVA

Od prvega pregleda 89-letne pacientke s sladkorno boleznijo pri kirurgu, s prvotno klinično diagnozo vnetja obnohtja in onihomikoze kazalca leve roke, do histopatološke diagnoze subungvalnega melanoma je minilo leto in dva meseca. Glede na podatke, dostopne v literaturi, je pozna diagnoza subungvalnega melanoma pogosta, saj je težko razlikovati zgodnjo fazo subungvalnega melanoma od vzdolžne melanonihije. Cohen in sodelavci so ugotovili, da je bila diagnoza v študijski populaciji v 88 % primerov zapoznena v povprečju za 24 mesecev (razpon 4–132 mesecev) (22).

Klinična slika glivične melanonihije je redka in lahko simulira vzdolžno melanonihijo, ki jo povzroča melanocitna lezija, zlasti subungvalni melanom. Diagnozo glivične melanonihije je možno potrditi s histopatološko ali mikološko preiskavo (25).

Operacija, amputacija končnega in srednjega členka kazalca levice, opravljena zaradi lokalno napredovalega subungvalnega melanoma, je bila pri pacientki opravljena mesec dni po postavitvi diagnoze. Glede na smernice pri pacientih s stadijem bolezni IB–IIC eksciziji primarnega melanoma sledi biopsija varovalne bezgavke. Opravi jo kirurg onkolog najkasneje v treh mesecih po postavitvi histološke diagnoze (19). Tekom obravnave naše pacientke biopsija varovalne bezgavke ni bila opravljena zaradi visoke starosti ter kliničnih simptomov in znakov Alzheimerjeve demence.

Ob zadnjem kontrolnem pregledu leto dni po amputaciji končnega in srednjega

členka kazalca leve roke pacientka ni imela kliničnih znakov za lokalni recidiv in ni imela tipno povečanih področnih bezgavk. Po podatkih iz literature je verjetnost lokalnega recidiva pri pacientih s subungvalnim melanomom vseh debelin, zdravljenih z *en bloc* ekscizijo, 14,6 % in pri pacientih, zdravljenih z amputacijo, 2,2 % (36).

V primeru nejasne klinične slike lezije nohta ali podnohtja je zgodnja dermatoskopija pri specialistu dermatologu ali kirurška biopsija sumljivih lezij diagnostična metoda izbora za izključitev subungvalnega melanoma. Priporočamo, da se preiskavi opravitva posebej v primeru nejasne etiologije temno obarvanega nohta, subungvalnega pirogenega granuloma, nepotrjene glivične okužbe nohta ali v primeru ponovitve nohtne bolezni.

ZAKLJUČEK

Predstavili smo klinični potek in kirurško zdravljenje subungvalnega melanoma pri 89-letni pacientki. Glede na naravo bolezni in dejstvo, da je pravilna diagnoza pogosto odložena, zaključujemo, da je treba o klinični sliki in poteku subungvalnega melanoma ozaveščati mlade zdravnike ter specializante in specialiste splošne kirurgije, ki se ukvarjajo z mehkotkivno kirurgijo. Prepoznavna za subungvalni melanom sumljivih lezij je pomembna zato, da lahko kirurg pravočasno opravi ekscizijsko biopsijo za histopatološko preiskavo. Zgodnja dermatoskopija in biopsija sumljivih sprememb ter amputacija prizadetega dela prsta v primerih pozitivnega histopatološkega izvida za subungvalni melanom lahko vodi do popolne ozdravitve z zadovoljivim funkcionalnim izidom.

LITERATURA

1. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer*. 1980; 46 (11): 2492–504.
2. Brodland DG. The treatment of nail apparatus melanoma with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2001; 27 (3): 269–73.
3. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol*. 2002; 138 (10): 1327–33.
4. Wagner A, Garrido I, Ferron G, et al. Subungual melanoma: for a conservative approach on the thumb scale. *Ann Plast Surg*. 2007; 59 (3): 344–8.
5. Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K, et al. Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg Am*. 1996; 21 (3): 506–11.
6. Bruls WA, Slaper H, van der Leun JC, et al. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. *Photochem Photobiol*. 1984; 40 (4): 485–94.
7. Shukla VK, Hughes LE. How common are benign subungual naevi? *Eur J Surg Oncol*. 1992; 18 (3): 249–50.
8. O'Connor EA, Dzwierzynski W. Longitudinal melonychia: clinical evaluation and biopsy technique. *J Hand Surg Am*. 2011; 36 (11): 1852–4.
9. Finley RK 3rd, Driscoll DL, Blumenson LE, et al. Subungual melanoma: an eighteen-year review. *Surgery*. 1994; 116 (1): 96–100.
10. Park SW, Jang KT, Lee JH, et al. Scattered atypical melanocytes with hyperchromatic nuclei in the nail matrix: diagnostic clue for early subungual melanoma in situ. *J Cutan Pathol*. 2016; 43 (1): 41–52.
11. Winslet M, Tejan J. Subungual amelanotic melanoma: a diagnostic pitfall. *Postgrad Med J*. 1990; 66 (773): 200–2.
12. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, et al. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42 (2 Pt 1): 269–74.
13. Haneke E, Baran R. Longitudinal melanonychia. *Dermatol Surg*. 2001; 27 (6): 580–4.
14. Leyden JJ, Spott DA, Goldschmidt H. Diffuse and banded melanin pigmentation in nails. *Arch Dermatol*. 1972; 105 (4): 548–50.
15. Rich P. Nail biopsy: indications and methods. *Dermatol Surg*. 2001; 27 (3): 229–34.
16. Jellinek N. Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56 (5): 803–10.
17. Richert B, Theunis A, Norrenberg S, et al. Tangential excision of pigmented nail matrix lesions responsible for longitudinal melanonychia: evaluation of the technique on a series of 30 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (1): 96–104.
18. Di Chiacchio N, Ruben BS, Loureiro WR. Longitudinal melanonychias. *Clin Dermatol*. 2013; 31 (5): 594–601.
19. Hočevar M, Strojanc P, Ocvirk J, et al. Smernice in klinična pot za obravnavo bolnikov z melanomom [internet]. Onkološki inštitut; c2010 [citirano 2016 Feb 2]. Dosegljivo na: http://www.onkoi.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Melanom_smernice_in_klinicna_pot_2010.pdf
20. Krementz ET, Feed RJ, Coleman WP 3rd, et al. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic entity. *Ann Surg*. 1982; 195 (5): 632–45.
21. Patterson RH, Helwig EB. Subungual malignant melanoma: a clinical-pathologic study. *Cancer*. 1980; 46 (9): 2074–87.
22. O'Leary JA, Berend KR, Johnson JL, et al. Subungual melanoma. A review of 93 cases with identification of prognostic variables. *Clin Orthop Relat Res*. 2000; 378: 206–12.
23. Klausner JM, Inbar M, Gutman M, et al. Nail-bed melanoma. *J Surg Oncol*. 1987; 34 (3): 208–10.
24. Phan A, Touzet S, Dalle S, et al. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*. 2006; 155 (3): 561–9.
25. Shukla VK, Hughes LE. Differential diagnosis of subungual melanoma from a surgical point of view. *Br J Surg*. 1989; 76 (11): 1156–60.
26. Heaton KM, el-Naggar A, Ensign LG, et al. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg*. 1994; 219 (2): 197–204.
27. Smock ED, Barabas AG, Geh JL. Reconstruction of a thumb defect with Integra following wide local excision of a subungual melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010; 63 (1): e36–7.
28. Park KG, Blessing K, Kernohan NM. Surgical aspects of subungual malignant melanomas. *Ann Surg*. 1992; 216 (6): 692–5.

29. Sureda N, Phan A, Poulalhon N, et al. Conservative surgical management of subungual (matrix derived) melanoma: report of seven cases and literature review. *Br J Dermatol*. 2011; 165 (4): 852–8.
30. Neczyporenko F, Andre J, Torosian K, et al. Management of in situ melanoma of the nail apparatus with functional surgery: report of 11 cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28 (5): 550–7.
31. Moehrl M, Metzger S, Schippert W, et al. "Functional" surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg*. 2003; 29 (4): 366–74.
32. Lazar A, Abimelec P, Dumontier C. Full thickness skin graft for nail unit reconstruction. *J Hand Surg Br*. 2005; 30 (2): 194–8.
33. Duarte AF, Correia O, Barros AM, et al. Nail matrix melanoma in situ: conservative surgical management. *Dermatology*. 2010; 220 (2): 173–5.
34. Nakamura Y, Ohara K, Kishi A, et al. Effects of non-amputative wide local excision on the local control and prognosis of in situ and invasive subungual melanoma. *J Dermatol*. 2015; 42 (9): 861–6.
35. Haddock NT, Wilson SC, Shapiro RL, et al. Wide local en bloc excision of subungual melanoma in situ. *Ann Plast Surg*. 2014; 73 (6): 640–4.
36. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA Jr, et al. Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 134 (2): 259–73.

Prispelo 7. 3. 2016

Saša Štupar¹, Diana Vozlič²

Carolijeva bolezen

Caroli Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Carolijeva bolezen, Carolijev sindrom, žolčni vodi, jetrna fibroza

Carolijeva bolezen je bila prvič opisana leta 1958. Zanj so značilne razširitve intrahepatičnih žolčnih vodov. Obstajata dve različici bolezni: Carolijeva bolezen in Carolijev sindrom. Pri slednjem je poleg razširitev vodov prisotna tudi kongenitalna jetrna fibroza. Bolezen je tesno povezana z avtosomno recesivno policistično boleznijo ledvic. Nastane zaradi napačnega remodeliranja duktalne plošče. Simptomi so nespecifični in se v večini primerov pojavijo že v otroštvu oz. v mladosti. Kažejo se kot bolečina v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, vročina, srbečica in utrujenost. Zatipamo lahko povečana jetra in povečano vranico. Zaradi zastajanja žolča pride do tvorbe kamnov, holangitisov, sepse in biliarne jetrne ciroze. Diagnoza bolezni se postavi s pomočjo slikovne diagnostike – UZ, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, magnetnoresonančna holangiografija, CT in MRI. Zdravljenje je simptomatsko, usmerjeno v zdravljenje in preprečevanje zapletov bolezni. Dokončna rešitev je presaditev jeter. Preživetje po presaditvi je visoko. Pri bolnikih s Carolijevo boleznijo oz. Carolijevim sindromom je povečano tveganje za holangiokarcinom, zato je priporočljivo spremljati tudi bolnike brez izraženih simptomov.

ABSTRACT

KEY WORDS: Caroli disease, Caroli syndrome, biliary ducts, liver fibrosis

Caroli disease was first described in 1958. It is characterized by dilatation of intrahepatic bile ducts. There are two variants of the disease: Caroli disease and Caroli syndrome. In the latter, congenital hepatic fibrosis is present in addition to dilatation of the ducts. The disease is closely associated with autosomal recessive polycystic kidney disease. The main pathological feature is improper remodeling of the ductal plate. Symptoms are non-specific and in most cases occur in childhood or in youth. Patients have pain in the upper right quadrant of the abdomen, fever, itching and fatigue. In clinical examination, enlarged liver and enlargement of the spleen are found. Formation of biliary stones, cholangitis, sepsis, and biliary cirrhosis are common complications. Diagnosis of the disease is established with imaging diagnostics—ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, magnetic resonance cholangiography, CT, and MRI. Treatment is symptomatic with the aim of treating and preventing the complications of the disease. The final solution is liver transplantation. Survival rates after transplantation are high. Patients with Caroli disease or Caroli syndrome are at an increased risk of cholangiocarcinoma; screening of asymptomatic patients is therefore advisable.

¹ Saša Štupar, dr. med., Splošna nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; stupar.sasa@outlook.com

² Diana Vozlič, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

UVOD

Carolijeva bolezen (CB) je motnja, za katero so značilne neobstruktivne multifokalne, segmentne razširitve velikih intrahepatičnih žolčevodov, ki vključujejo celotna jetra, lobus ali le en segment, medtem pa vodi ostajajo povezani z glavnim sistemom žolčnih vodov (1–3). Prvi jo je opisal Caroli s sodelavci leta 1958 (4). Obstajata dve različici bolezni (5, 6):

- Tip I ali enostavna Carolijeva bolezen je redkejša oblika. Zanj so značilne cistične razširitve intrahepatičnih žolčnih vodov brez drugih očitnih nenormalnosti jeter.
- Tip II ali kompleksna Carolijeva bolezen, imenovana tudi Carolijev sindrom (CS), je pogostejša različica. Pri njej je poleg razširitve žolčnih vodov prisotna kongenitalna jetrna fibroza. Poleg hepatične fibroze je lahko povezana s cirozo, portalno hipertenzijo (le-ta se razvije v 25–50 %) in varicami požiralnika.

Nekaj avtorjev verjame, da sta CB in CS dva različna stadija iste bolezni (6).

Incidenca je nizka – 1 primer na 1.000.000 ljudi (7). Zaradi redkosti te motnje sta diagnoza in zdravljenje pogosto zapozneta.

PATOGENEZA IN PATOLOGIJA

Molekularna patogeneza CB in CS ni popolnoma raziskana. Bolezen je pogosto povezana z avtosomno recesivno policistično boleznijo ledvic, 30 % bolnikov z avtosomno recesivno boleznijo ledvic ima CB. Za obe bolezni naj bi bila odgovorna homozigotna mutacija gena *PKHD1* (angl. *polycystic kidney and hepatic disease 1*). Opisanih je tudi nekaj primerov sopojavnosti z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic (8–17).

Za CB in CS so značilne vrečaste segmentne razširitve velikih intrahepatičnih žolčnih vodov, ki komunicirajo s preostalimi deli žolčnih vodov. Bolezen je lahko omejena na en jetrni lobus, najpogosteje je prizadet levi lobus. Razširjeni vodi so prekriti z biliarnim epitelijem, ki je lahko hiper-

plastičen in ulceriran. Pri CS je prisotna kongenitalna jetrna fibroza (1, 18–20).

CB in CS sodita v skupino bolezni, imenovano ciliopatije. Njihova glavna jetrna patologija je nenormalno remodeliranje duktalne plošče. Glede na stopnjo remodeliranja in nivo portobiliranega vejevja, ki je prizadeto, ločimo: kongenitalno jetrno fibrozo (mikroskopski žolčni vodi), CS (mikroskopski in srednje veliki žolčni vodi), CB (srednje veliki in veliki žolčni vodi) in policistično jetrno bolezen (najverjetneje najbolj periferni konec žolčnega sistema) (13, 20, 21).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

CB navadno postane simptomatska v otroštvu ali v adolescenci, v nekaterih primerih pa tudi v odrasli dobi, lahko pa bolniki ostanejo brez simptomov celo življenje (6, 22–25). Več kot 80 % bolnikov ima simptome pred 30. letom (2, 3). Bolniki, ki imajo simptome CB pred 40. letom, imajo verjetneje CB tipa II kot tipa I. Glede pojavnosti tipa I ali tipa II ni razlike med spoloma (26, 27).

CB nima klinično nobenih specifičnih simptomov ali znakov, prav tako ni razlike med simptomi in znaki med bolniki, ki imajo tip I in tip II, vendar so imeli bolniki s CB tipa I simptome redkeje kot bolniki s tipom II. Najpogostejši simptomi so bolečina v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, ki je lahko le občasna, vročina in srbečica. Bolniki lahko tudi izgubijo apetit in so bolj utrujeni, pojavi se lahko zlatenica. Razširjenje žolčnih vodov v jetrih je predispozicija za zastajanje žolča, kar lahko vodi do tvorbe kamnov, ponavljajočih se holangitov, abscesov, sepse in pankreatitov. Zaradi kronične obstrukcije žolčnih vodov lahko pride do biliarne jetrne ciroze (7, 23, 27, 28). Zaradi zastajanja žolča pride do malabsorpcije vitamina K, kar povzroči koagulopatijo (29).

Pri bolnikih s CS se zaradi kongenitalne jetrne fibroze razvije portalna hipertenzija, ki ima za posledico nastanek ascitesa, varic in povečanje vranice. Pogoste so krva-

vitve iz požiralnika, melena in hematemeza (6, 19, 27).

V kliničnem pregledu lahko najdemo povečana jetra, ob razviti portalni hipertenziji pa tudi povečano vranico (29).

60–80 % bolnikov s CB ima pridružene ledvične lezije, ki obsegajo razširitev tubulov do multicistične ali policistične bolezni ledvic (30).

DIAGNOZA

Diagnoza CB in CS se postavi s pomočjo slikovne diagnostike. Značilnosti bolezni lahko odkrijemo z UZ-pregledom, endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo, magnetnoresonačno holangiografijo, CT in MRI (31–34).

Na UZ se bolezni pokažeta kot intrahepatična cistična anehogena področja, ki lahko vključujejo fibrovaskularne vozličke, kamne in linearne povezave ali septume. Fibrovaskularni vozlički so sestavljeni iz portalnih ven in hepatalnih arterij (22, 27). Kljub temu da si lahko z UZ prikažemo jetrne ciste, intrahepatično litiazno in skupni žolčni vod, je še vedno težko razlikovati med cistami zaradi CB in cistami zaradi drugih vzrokov – npr. policistične jetrne bolezni (35).

Na CT lahko vidimo t. i. *central-dot sign*, to je znak, ki je specifičen in ključen – prikazuje fibrovaskularne vozličke, ki vsebujejo portalno veno in vejo jetrne arterije, ki premošča cisto (35). *Central-dot sign* ni vedno prisoten, zato je natančnost CT 71,4 %. MRI s 77 % natančnostjo nima prednosti pred CT-slikanjem. Najvišji nivo senzitivnosti pri diagnostiki CB ima endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) (27, 34, 36). Magnetnoresonačna holangiografija lahko pokaže povezave med cističnimi razširitvami in normalnim žolčnim vodom, s tem postavi diagnozo CB in izključi druge bolezni, kot so npr. multipli abscesi jeter in policistična bolezen jeter (35).

Laboratorijski kazalci so nespecifični. Pancitopenija, anemija, levkopenija in trombocitopenija so pogostejše pri bolnikih s CB tipa II (CS) – tako lahko z laboratorijskimi kazalci razlikujemo med tipom I in tipom II (27). V kolikor je bolnik že razvil cirozo, lahko tudi s slikovnimi preiskavami razlikujemo tip II (ciroza se lahko razvije) od tipa I (ciroza se ne razvije) (27).

Funkcija jetrnih celic je v začetnih stadijih relativno dobro ohranjena, jetrni encimi so normalni ali blago povišani. Lahko opazimo povišanje serumske alkalne fosfataze in direktnega bilirubina. Povišana hitrost sedimentacije eritrocitov, povišane vrednosti C-reaktivne beljakovine in levkocitoza lahko kažejo na holangitis (6, 21, 29). V primeru povezave z boleznijo ledvic lahko najdemo tudi povišane ledvične retente (6, 37).

Za postavitev diagnoze je biopsija jeter redko potrebna.

Diferencialne diagnoze

Diferencialno diagnostično pridejo v poštev vse bolezni, ki povzročajo razširitev žolčnih vodov. Razlikovanje med holangiokarcinomom in lokalizirano CB je težko. V prid holangiokarcinomu govori izguba teže in visoki nivoji serumskega Ca19-9. Glavna za razlikovanje je prisotnost komunikacije med intrahepatičnimi cističnimi lezijami in levim ali desnim jetrnim vodom s pomočjo ERCP – pri holangiokarcinomu komunikacije skoraj ni (obstruktivna razširitev žolčnih vodov), medtem ko je pri CB komunikacija ohranjena (2, 3, 38). Direktna komunikacija je patognomonična za CB in jo razlikuje od drugih jetrnih bolezni s podobnimi značilnostmi na slikovnih preiskavah, kot so primarni sklerozantni holangitis, hepatične ciste pri avtosomno dominantni policistični bolezni ledvic, biliarni hamartomi in tip V holedohusnih cist (8, 39, 40). Ne smemo pozabiti na dejstvo, da se v 10 % primerov CB razvije v holangiokarcinom (38).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje temelji na klinični sliki bolezni in lokaciji sprememb žolčnih vodov. Asimptomatski bolniki potrebujejo redne kontrole, da se pravočasno diagnosticira poslabšanje bolezni ali maligno transformacijo (41).

Holangitis in sepsa zdravimo z ustreznimi antibiotiki in odstranitvijo žolčnih kamnov, da izboljšamo drenažo žolča. Zaradi biliarne staze in prisotnosti intrahepatične litiaze je okužbe težko eradicirati in so lahko povezane s progresivnim slabšanjem jetrne funkcije. Bolniki lahko potrebujejo podaljšano zdravljenje z antibiotiki, sčasoma pa konzervativno zdravljenje zaradi napredovanja bolezni lahko postane neučinkovito (41, 42).

Portalna hipertenzija je povezana z akutno krvavitvijo iz varic, bolniki potrebujejo profilakso z neselektivnim zaviralcem receptorjev β in/ali endoskopsko zdravljenje. Portalno hipertenzijo omili portokavalni spoj (12).

Bolniki s kronično holestazo potrebujejo nadomeščanje vitaminov, topnih v maščobi (42).

Ursodeksiholna kislina je učinkovita tako za preventivo kot za zdravljenje intrahepatičnih žolčnih kamnov. Ursodeksiholna kislina najverjetneje poveča pretok žolča in zmanjša žolčno stazo, ne deluje pa z raztopitvijo kamnov, saj je večina kamnov pigmentiranih (43).

Lokalizirane oblike, ki vključujejo levo ali desno polovico jeter, se lahko zdravi s hemihepatektomijo. Difuzna prizadetost obeh lobusov se zdravi konzervativno (27, 35, 44–46). Možnost zdravljenja pri teh bolnikih je tudi presaditev jeter, kljub temu da so lahko asimptomatski (11).

Bolniki, ki imajo ponavljajoče se izbruhe okužb žolčnega sistema, predvsem tisti, ki imajo še zaplete, povezane s portalno hipertenzijo, potrebujejo presaditev jeter (35, 47–49). V primerih povezave CB z ledvično policistično boleznijo je učinkovita

kombinirana presaditev jeter in ledvic (50). Odložitev presaditve ima za posledico težje kirurške tehnike, povečano pojavnost pooperativnih zapletov ter oteženo optimalno presaditev zaradi slabše preoperativne kondicije bolnikov (41).

PROGNOZA

Prognoza je odvisna od stopnje bolezni in pridružene prizadetosti ledvic. Ponavljajoče se okužbe in pojav zapletov so povezani z visoko smrtnostjo (51).

Zaradi kroničnega zastoja žolča v žolčnih vodih in visokih koncentracij nekonjugiranih sekundarnih žolčnih soli je povečano tveganje za holangiokarcinom (2,5–25%) (28, 35, 41, 42, 52–55). Bolniki s CB imajo tako stokrat višje tveganje za razvoj holangiokarcinoma kot ljudje z normalnimi žolčnimi vodi in desetkrat višje kot bolniki s kamni v žolčnih izvodilih (22).

Kot posledica vnetja zaradi kroničnega ali rekurentnega holangitisa je bila opisana tudi amiloidoza (51, 56).

Kot je bilo omenjeno zgoraj, je presaditev jeter edina možnost izboljšanja stanja pri bolnikih z refraktorno boleznijo. Bolniki s CB imajo podobno ali večjo možnost preživetja v primerjavi s skupinami bolnikov, ki imajo bolezen, pri katerih se presaditev jeter izvaja rutinsko. Bolniki s CB imajo izboljšano preživetje tako bolnikov kot tudi presadka v primerjavi s presaditvijo jeter pri bolnikih s sekundarno biliarno cirozo. V primerjavi s presaditvijo pri bolnikih s primarno biliarno jetrno cirozo in primarnim sklerozantnim holangitisom pa imajo enako preživetje (49). V retrospektivni, multicentrični študiji niso našli operativne umrljivosti pri resekcijah jeter zaradi CB ali CS, petletno preživetje je bilo 89 %, desetletno preživetje pa 82 % (57). Dobro preživetje po presaditvi jeter govori proti temu, da je po presaditvi povečano tveganje za razvoj holangiokarcinoma. Z vzpostavitvijo normalnega žolčnega toka in drenaže s presaditvijo jeter se pri CB ne pojavljajo več vnetje,

poškodba in žolčna staza, s tem pa se prepreči razvoj holangiokarcinoma (49).

Avtorji si niso enotni glede časa presaditve jeter – večina predlaga, da bi morali simptomatske bolnike najprej zdraviti neoperativno (41). Nekateri pa menijo, da bi morali presaditev opraviti v zgodnji fazi bolezni, na račun tveganja za razvoj karcinoma, saj je le-ta v zgodnjih fazah težko prepoznaven (46). Pri tem je treba razlikovati tudi med CB in CS, saj so prisotnost jetrne fibroze, višja starost prejemnika in ponovna presaditev neodvisni napovedni dejavniki slabega preživetja po presaditvi jeter (48).

Asimptomatske bolnike s CB je treba redno spremljati/presejati, da se prepričamo,

da simptomi ne napredujejo in da jetrna fibroza ne povzroča portalne hipertenzije, zmanjševanja funkcije jeter ali maligne transformacije (35, 41).

ZAKLJUČEK

CB je redka bolezen, ki je lahko vzrok življenjske ogrožajočemu holangitisu ali hepatobiliarni degeneraciji ter raku. Kljub redki incidenci pa se diferencialno diagnostično nanjo ne sme pozabiti pri bolnikih z rekurventnimi holangitisi. Potrebno je genetsko svetovanje, presejanje in spremljanje družinskih članov obolelega, saj ima bolezen avtosomno recesivno dedovanje.

LITERATURA

1. Levy AD, Rohrmann CA Jr, Murakata LA, et al. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179 (4): 1053–7.
2. Weizel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (12): 873–5.
3. Yalcin S. Diagnosis and management of cholangiocarcinomas: a comprehensive review. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51 (55): 43–50.
4. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, et al. Congenital polycystic dilation of the intrahepatic bile ducts; attempt at classification. *Sem Hop.* 1958; 34 (8/2): 488–95.
5. Caroli J. Diseases of the intrahepatic biliary tree. *Clin Gastroenterol.* 1973; 2 (1): 147–61.
6. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (13): 1934–7.
7. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (13): 1930–3.
8. Torra R, Badenas C, Darnell A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease with anticipation and Caroli's disease associated with a PKD1 mutation. Rapid communication. *Kidney Int.* 1997; 52 (1): 33–8.
9. Hao X, Liu S, Dong Q, et al. Whole exome sequencing identifies recessive PKHD1 mutations in a Chinese twin family with Caroli disease. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e92661.
10. Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, et al. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2010; 99 (2): 160–73.
11. Rossetti S, Torra R, Coto E, et al. A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 391–403.
12. Calinescu-Tuleasca AM, Bottani A, Rougemont AL, et al. Caroli disease, bilateral diffuse cystic renal dysplasia, situs inversus, postaxial polydactyly, and preauricular fistulas: a ciliopathy caused by a homozygous NPHP3 mutation. *Eur J Pediatr.* 2013; 172 (7): 877–81.
13. Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, et al. Recent progress in the etiopathogenesis of pediatric biliary disease, particularly Caroli's disease with congenital hepatic fibrosis and biliary atresia. *Histol Histopathol.* 2010; 25 (2): 223–35.
14. Shedda S, Robertson A. Caroli's syndrome and adult polycystic kidney disease. *ANZ J Surg.* 2007; 77 (4): 292–4.
15. Bergmann C, Küpper F, Dornia C, et al. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat.* 2005; 25 (3): 225–31.
16. Sweeney WE Jr, Avner ED. Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatr Res.* 2014; 75 (1–2): 148–57.
17. Büscher R, Büscher AK, Weber S, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29 (10): 1915–25.
18. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme »ductal plate malformation«. *Hepatology.* 1992; 16 (4): 1069–83.
19. D'Agata ID, Jonas MM, Perez-Atayde AR, et al. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis.* 1994; 14 (3): 215–28.
20. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders—part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73 (1): 80–9.
21. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009; 151C (4): 296–306.
22. Wu KL, Changchien CS, Kuo CM, et al. Caroli's disease – a report of two siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14 (12): 1397–9.
23. de Tommaso AM, Santos DS, Hessel G. Caroli's disease: 6 case studies. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2003; 33 (1): 47–51.
24. Hussman KL, Friedwald JP, Gollub MJ, et al. Caroli's disease associated with infantile polycystic kidney disease. Prenatal sonographic appearance. *J Ultrasound Med.* 1991; 10 (4): 235–7.
25. Bavikar R, Kulkarni R. Caroli's syndrome: A case report. *Curr Pediatr Res.* 2011; 15: 59–60.
26. Madjov R, Chervenkov P, Madjova V, et al. Caroli's disease. Report of 5 cases and review of literature. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52 (62): 606–9.
27. Wang ZX, Li YG, Wang RL, et al. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB (Oxford).* 2015; 17 (3): 278–83.
28. Dayton MT, Longmire WP Jr, Tompkins RK. Caroli's Disease: a premalignant condition? *Am J Surg.* 1983; 145 (1): 41–8.
29. Veigel MC, Prescott-Focht J, Rodriguez MG, et al. Fibropolycystic liver disease in children. *Pediatr Radiol.* 2009; 39 (4): 317–27.

30. Takehara Y, Takahashi M, Naito M, et al. Caroli's disease associated with polycystic kidney: its noninvasive diagnosis. *Radiat Med.* 1989; 7 (1): 13–5.
31. Asselah T, Ernst O, Sergent G, et al. Caroli's disease: a magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93 (1): 109–10.
32. Hussain SZ, Bloom DA, Tolia V. Caroli's disease diagnosed in a child by MRCP. *Clin Imaging.* 2000; 24 (5): 289–91.
33. Lefere M, Thijs M, De Hertogh G, et al. Caroli disease: review of eight cases with emphasis on magnetic resonance imaging features. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23 (7): 578–85.
34. Guy F, Cognet F, Dransart M, et al. Caroli's disease: magnetic resonance imaging features. *Eur Radiol.* 2002; 12 (11): 2730–6.
35. Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, et al. Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery.* 2005; 138 (5): 888–98.
36. Rickes S, Neye H, Wirth J, et al. Improved accuracy in the diagnosis of intrahepatic bile duct ectasia in Caroli's disease by combination of ultrasound and endoscopic retrograde cholangiography. *Ultraschall Med.* 2000; 21 (5): 223–5.
37. Shenoy P, Zaki SA, Shanbag P, et al. Caroli's syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25 (4): 840–3.
38. Baghbanian M, Salmanroghani H, Baghbanian A. Cholangiocarcinoma or Caroli disease: a case presentation. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013; 6 (4): 214–6.
39. Chung EM, Conran RM, Schroeder JW, et al. From the radiologic pathology archives: pediatric polycystic kidney disease and other ciliopathies: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2014; 34 (1): 155–78.
40. Nasu K, Yoshimatsu J, Anai T, et al. Magnetic resonance imaging of fetal autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998; 24 (1): 33–6.
41. Bockhorn M, Malagó M, Lang H, et al. The role of surgery in Caroli's disease. *J Am Coll Surg.* 2006; 202 (6): 928–32.
42. Taylor AC, Palmer KR. Caroli's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10 (2): 105–8.
43. Ros E, Navarro S, Bru C, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet.* 1993; 342 (8868): 404–6.
44. Ammori BJ, Jenkins BL, Lim PC, et al. Surgical strategy for cystic diseases of the liver in a western hepatobiliary center. *World J Surg.* 2002; 26 (4): 462–9.
45. Mabrut JY, Partensky C, Jaecq D, et al. Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study. *Ann Surg.* 2007; 246 (2): 236–45.
46. Ulrich F, Pratschke J, Pascher A, et al. Long-term outcome of liver resection and transplantation for Caroli disease and syndrome. *Ann Surg.* 2008; 247 (2): 357–64.
47. Waechter FL, Sampaio JA, Pinto RD, et al. The role of liver transplantation in patients with Caroli's disease. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48 (39): 672–4.
48. Habib S, Shakil O, Couto OF, et al. Caroli's disease and orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12 (3): 416–21.
49. Harring TR, Nguyen NT, Liu H, et al. Caroli disease patients have excellent survival after liver transplant. *J Surg Res.* 2012; 177 (2): 365–72.
50. Kim JT, Hur YJ, Park JM, et al. Caroli's syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease in a two month old infant. *Yonsei Med J.* 2006; 47 (1): 131–4.
51. Fevery J, Tanghe W, Kerremans R, et al. Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts associated with the development of amyloidosis. *Gut.* 1972; 13 (8): 604–9.
52. Sans M, Rimola A, Navasa M, et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. *Transpl Int.* 1997; 10 (3): 241–4.
53. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol.* 1999; 10 (Suppl 4): 308–11.
54. Wang ZX, Yan LN, Li B, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with Caroli's disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7 (1): 97–100.
55. Čeranić D, Skok P, Potrč S. Prikaz bolnika s Carolijevo boleznijo jeter in progresom v maligno bolezen. *Gastroenterolog.* 2004; 8 (Suppl 2): 380.
56. Fozard JB, Wyatt JI, Hall RI. Epithelial dysplasia in Caroli's disease. *Gut.* 1989; 30 (8): 1150–3.
57. Mabrut JY, Kianmanesh R, Nuzzo G, et al. Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: long-term results of the French Association of Surgery Multicenter Study. *Ann Surg.* 2013; 258 (5): 713–21.

Življenje je lahko spet sladko.

.... 24h

Gliclada®

tablete s podaljšanim sproščanjem, 30 mg, 60 mg gliklazid

Slovenske klinične izkušnje z Gliclado®



80 % bolnikov se je z zdravilom Gliclada® uspešno* zdravilo.

Večina bolnikov je zdravljenje z Gliclado® dobro prenašala.**

* Dosežena ciljna vrednost HbA1c je bila 7 % ali manj, HbA1c je bil več kot 1 % manjši kot na začetku.

** 94 % bolnikov je bilo brez neželenih učinkov, hipoglikemija se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov.

V analizo učinkovitosti in varnosti je bilo vključenih 461 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Zdravili so se 3 mesece, povprečni dnevni odmerek gliklazida ob koncu spremljanja je bil 54,4 mg.

Sestavna Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 30 mg ali 60 mg gliklazida. **Indikacije** Od insulina neodvisna sladkorna bolezen (tipa 2) pri odraslih, kadar glukoze v krvi ni mogoče zadovoljivo urediti le z dietnimi ukrepi, telesno dejavnostjo in zmanjševanjem telesne mase. **Odmernjanje in način uporabe** Dnevni odmerek zdravila Gliclada je od 30 do 120 mg (polovica tablete do 2 tableti zdravila Gliclada 60 mg na dan ali 1 do 4 tablete zdravila Gliclada 30 mg na dan). Tableta Gliclada 60 mg ima razdelilno zarezno na obeh straneh in se lahko deli na enaka odmerka. Priporočeni začetni odmerek je 30 mg na dan. Če učinkovito uredite raven glukoze, lahko odmerek postopno povečate na 60 mg, 90 mg ali 120 mg na dan. Pred vsakim povečanjem odmerka mora miniti najmanj en mesec, razen pri bolnikih, pri katerih se vrednost glukoze v krvi po dveh tednih zdravljenja ni zmanjšala. Tem bolnikom lahko odmerek povečate na koncu drugega tedna zdravljenja. Največji priporočeni dnevni odmerek je 120 mg. Z zdravilom Gliclada lahko nadomestite druge peroralne anti-diabetike. Na splošno prehodno obdobje ni potrebno. Uvedite začetni odmerek 30 mg in ga prilagajajte glede na raven glukoze v bolnikovi krvi. Bolniki lahko zdravilo Gliclada jemljejo v kombinaciji z drugimi anti-diabetiki (biglivanidi, zaviralci glukoze ali inzulini). Starejšim bolnikom predpisajte zdravilo z enakim režimom odmerjanja kot bolnikom, mlajšim od 65 let. Bolnikom z blago do zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem lahko predpišete enak režim odmerjanja kot bolnikom z normalnim ledvičnim delovanjem, vendar jih morate skrbno spremljati. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za pojav hipoglikemije je priporočeno jemanje najmanjšega začetnega dnevnega odmerka, tj. 30 mg. Varnost in učinkovitost zdravila Gliclada pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. **Način uporabe** Zdravilo Gliclada bolnik vzame peroralno, naenkrat ob zajtrku. Priporočamo, da tablete pogoltnete brez žvečenja ali drobljenja. Če odmerek pozabi vzeti, ga naslednji dan ne sme povečati. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravilo učinkovino ali katerokoli pomožno snov, druge sulfonsečnine in sulfonamide. Sladkorna bolezen tipa 1. Diabetična predkomatna stanja in koma, diabetična ketoacidoza. Hudo okvarjeno ledvično ali jetno delovanje (za te bolnike priporočamo inzulin). Zdravljenje z mikonazolom. Dojenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Hipoglikemija Dejavniki, ki povečujejo tveganje za pojav hipoglikemije: bolnik noče ali ne more sodelovati, neohranjenost, neradni obroki, izpuščanje obrokov, sprememba prehrane, neravnomerno med telesno dejavnostjo in vnosem ogljikovih hidratov, okvarjeno ledvično delovanje, preveliko odmerjanje zdravila Gliclada, nekatere endokrine motnje (ščitnične motnje, hipopituitarizem in okvarjeno delovanje nadledvične žleze), sočasno jemanje nekaterih drugih zdravil. **Nezadovoljno urejanje glukoze v krvi** Vzrok so lahko zvišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali kirurški poseg. Pri mnogih bolnikih se hipoglikemična učinkovitost sčasoma zmanjša zaradi napredovale stopnje sladkorne bolezni ali zmanjšane odziva na zdravljenje. **Ledvično in jetno popuščanje** Pri teh bolnikih so lahko zaradi spremene farmakokinetike in/ali farmakodinamike gliklazida epizode hipoglikemije dolgotrajne. Zdravilo Gliclada vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, lapsonsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze ne smejo jemati

tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zdravila, ki bodo verjetno povečala tveganje za pojav hipoglikemije **Kombinacija, ki je kontraindicirana** Mikonazol (sistemsko, oralni gel) poveča hipoglikemični učinek. Pojavijo se lahko simptomi hipoglikemije ali celo koma. **Kombinacije, ki niso priporočljive** Fenilbutazon (sistemsko) in alkohol povečata hipoglikemični učinek. **Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost** Ob sočasnem jemanju drugih anti-diabetikov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, flukonazola, zaviralcev angiotenzinske konvertaze (kaptopril, enalapril), antagonistov receptorjev H₂, zaviralcev monoaminooksidaze, sulfonamidov, klaritromicina in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko pride do povečanja hipoglikemičnega učinka in včasih do hipoglikemije. **Zdravila, ki lahko povzročijo zvišanje ravnih glukoze v krvi** **Kombinacija, ki ni priporočljiva** Danazol, ker ima diabetogeni učinek. **Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost** Klorpromazin, glukokortikoidi (sistemski in lokalni), ritodrin, salbutamol in terbutalin (intravensko) zvišajo raven glukoze v krvi. **Kombinacije, ki jih morate upoštevati** Sulfonsečnine lahko med sočasnim zdravljenjem z antikoagulanti (npr. z varfarinom) okrepijo antikoagulaijske učinke. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Izkušnje z uporabo gliklazida med nosečnostjo ni. Inzulini je zdravilo prve izbire za zdravljenje sladkorne bolezni med nosečnostjo. Priporočamo zamenjavo peroralnih hipoglikemikov z insulinom, preden bolnica poskuša zanositi ali takoli, ko ugotovi, da je noseča. Ni znano, ali se gliklazid ali njegovi presnovni izdelki izločajo v materino mleko. Zdravje begunja za hipoglikemijo pri novorojenčku je zdravilo za doječo matero kontraindicirano. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja a stroji** Vpliv zdravila Gliclada na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji ni znan, kljub temu pa morate bolnike seznaniti s simptomi hipoglikemije in jim zlasti na začetku zdravljenja svetovati previdnost. **Neželeni učinki** Hipoglikemija. Prebavne motnje: trebušne bolečine, navzeja, bruhanje, dispneja, diareja in zaprtje. Redkeje: izpuščaji, srbenje, koprivnica, angioedem, eritem, makulopapularni izpuščaji, bulozne reakcije, hematološke spremembe (anemija, levkopenija, trombocitopenija, granulocitopenija), povečane vrednosti jetrnih encimov, prehodne motnje vida. **Preveliko odmerjanje** Preveliko odmerjanje sulfonsečnin lahko povzroči hipoglikemijo. Zmerno simptome hipoglikemije brez izgube zavesti ali kaksršniških nevroloških znakov je mogoče odpraviti z vnosem ogljikovih hidratov, prilagajanjem odmerka zdravila in/ali spremembo diete. Možne so hude hipoglikemične reakcije s koma, konvulzijami ali drugimi nevrološkimi motnjami. Te bolnike je treba urgentno zdraviti in jih takoli hospitalizirati. Dializa pri prevelikem odmerjanju zaradi močne vezeve gliklazida na beljakovine ni koristna. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Sama na zdravniški recept. **Oprema** 30 in 90 tablet s podaljšanim sproščanjem po 30 mg ali 60 mg gliklazida. **Datum zadnje revizije besedila** 22. 3. 2016.

Literatura: Smrekar J. Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Poročilo o statistični analizi. Krka, d. d., Novo mesto, 2015.

Slovenija, 2016-27387, R6/MAZ.

Samo za strokovno javnost.
Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Objavljen je na www.krka.si.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
www.krka.si

KRKA

*Naša inovativnost in znanje
za učinkovite in varne
izdelke vrhunske kakovosti.*

Miro Čokolič¹, Alenka Glavač Povhe², Breda Barbič-Žagar³

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2

Post-Authorization Safety and Efficacy Study with Prolonged-Release Gliclazide (Gliclada®) in Patients with Type 2 Diabetes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 2, sulfonilsečnina, gliklazid s podaljšanim sproščanjem, učinkovitost, varnost

IZHODIŠČA. Sladkorna bolezen tipa 2 je napredujoča kronična bolezen, povezana z visoko obolenostjo in umrljivostjo. Je v porastu tako v svetu kot v Sloveniji. Eden izmed glavnih izzivov, ki ostaja v zdravljenju sladkorne bolezni, je vzdrževanje ciljnih vrednosti krvnega sladkorja z optimalnim odmerkom zdravila. Hkrati je pomembna dobra prenosljivost zdravljenja, saj s tem zmanjšamo tveganje za zaplete sladkorne bolezni in izboljšamo kakovost življenja sladkornih bolnikov. Evropske, ameriške in slovenske smernice za obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 priporočajo uporabo sulfonilsečnin v kombinaciji z drugimi peroralnimi antihiperглиkemiki ali kot monoterapijo v primeru kontraindikacij za metformin ali neželenih učinkov po metforminu. Gliklazid je peroralni antihiperглиkemik iz razreda sulfonilsečnin, ki znižuje raven sladkorja v krvi s spodbujanjem izločanja inzulina iz celic β v Langerhansovih otočkih trebušne slinavke. Rezultati randomiziranih kliničnih raziskav z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem so potrdili njegovo učinkovitost in varnost v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. **METODE.** V trimesečno neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti gliklazida s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) je bilo vključenih 488 bolnikov z nenadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2. V končno analizo učinkovitosti in varnosti je bilo vključenih 461 bolnikov. Preostalih 27 bolnikov v analizo ni bilo vključenih, ker po prvem obisku niso opravili nobenega kontrolnega pregleda v nadaljevanju zdravljenja. **REZULTATI.** Po treh mesecih zdravljenja so se vrednosti glikiranega hemoglobina, glukoze na tešče in postprandialno statistično značilno ($p < 0,0001$) znižale, kar dokazuje, da je zdravljenje z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem učinkovito. Povprečno znižanje vrednosti glikiranega hemoglobina je bilo $1,65 \pm 1,4$, glukoze na tešče $2,9 \pm 3,0$ mmol/l ter glukoze postprandialno $3,6 \pm 3,9$ mmol/l. Ob koncu spremljanja je imelo 80,2 % bolnikov

¹ Prim. Miro Čokolič, dr. med., Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² Alenka Glavač Povhe, mag. kem. inž., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; alenka.glavac-povhe@krka.biz

³ Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

nadzorovano bolezen. Bolniki so zdravilo dobro prenašali, saj kar 434 (94,1 %) bolnikov v času spremljanja ni imelo neželenih učinkov. ZAKLJUČKI. Gliklazid s podaljšanim sproščanjem je učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

ABSTRACT

KEY WORDS: type 2 diabetes, sulphonylurea, prolonged-release gliclazide, efficacy, safety

BACKGROUND. Type 2 diabetes is a progressive chronic disease associated with high morbidity and mortality. Its prevalence is increasing worldwide, as well as in Slovenia. One of the most important challenges in treating diabetes is to keep blood glucose levels in the target range with an optimal dosage of an antihyperglycaemic agent. Another important requirement is that the treatment is well tolerated, as this reduces the risk of complications of diabetes and improves the quality of life of diabetic patients. The European, American and Slovenian guidelines for the treatment of type 2 diabetes recommend the use of sulphonylureas in combination with other oral antihyperglycaemic agents, or as monotherapy if metformin is contraindicated or causes adverse events. Gliclazide is an oral antihyperglycaemic agent of the sulphonylurea class. It lowers blood glucose by stimulating insulin secretion from the β -cells of the islets of Langerhans in the pancreas. The results of randomised clinical studies of prolonged-release gliclazide have demonstrated that gliclazide is effective and safe in the treatment of type 2 diabetes. METHODS. The reported three-month non-interventional study of the efficacy and safety of prolonged-release gliclazide (Gliclada[®]) was conducted in 488 patients with uncontrolled type 2 diabetes. The final efficacy and safety analysis included 461 patients. Twenty-seven patients were excluded for not appearing at study visits after the initial visit. RESULTS. After three months of treatment, a statistically significant ($p < 0.0001$) reduction in glycaated hemoglobin and fasting and postprandial blood glucose levels was observed, which demonstrated the efficacy of treatment with prolonged-release gliclazide. The mean glycaated hemoglobin reduction was 1.65 ± 1.4 and the mean reductions in fasting and postprandial blood glucose were 2.9 ± 3.0 mmol/l and 3.6 ± 3.9 mmol/l, respectively. Diabetes was controlled in 80.2% of the patients at the end of the study. The medicine was well tolerated and as many as 434 (94.1%) patients did not experience any adverse events during the study period. CONCLUSIONS. Prolonged-release gliclazide is an effective and safe medicine for treating type 2 diabetes.

IZHODIŠČA

Sladkorna bolezen tipa 2 je napredujoča kronična bolezen, ki lahko vodi do različnih zapletov in poveča tveganje za srčno-žilne zaplete in prezgodnjo smrt. Razvija se počasi in je pogosto prisotna že precej časa pred prvo diagnozo (1). Stalno povišane vrednosti krvnega sladkorja lahko vodijo do hudih bolezni, ki vplivajo na srce in žilje, oči, ledvice in živčevje. V razvitem svetu je sladkorna bolezen eden izmed vodilnih vzrokov za srčno-žilne bolezni, očesno slepoto, ledvično odpoved in amputacijo spodnjih udov. Srčno-žilna bolezen je najpogostejši vzrok za smrt pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Zvišana raven krvnega sladkorja, povišane vrednosti krvnih maščob in krvnega tlaka povečujejo tveganje za srčno-žilne zaplete. Z ohranjanjem normalnih vrednosti omenjenih dejavnikov tveganja je zaplete pri sladkorni bolezni mogoče preprečiti ali odložiti (2, 3). Srčno-žilne bolezni so pri bolnikih s sladkorno boleznijo 2- do 3-krat pogostejše kot pri posameznikih brez sladkorne bolezni (1). Prevalenca sladkorne bolezni v svetu hitro narašča, kar je med drugim povezano s staranjem prebivalstva, ekonomskim statusom in nezdravim življenjskim slogom. Po zadnjih ocenah ima 9,1 % odraslih Evropejcev sladkorno bolezen, v Sloveniji pa bolezen prizadene 10,7 % prebivalstva (3). Po priporočilih smernic zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 poteka stopenjsko ter izrazito individualno. Smernice priporočajo uporabo sulfonilsečnin v kombinaciji z drugimi peroralnimi antihiperglikemiki, predvsem metforminom, ki predstavlja zdravilo prvega izbora, ali kot monoterapijo v primeru kontraindikacij za metformin ali neželenih učinkov po metforminu. Priporočena ciljna vrednost glikiranega hemoglobina (HbA1c) je 7,0 % ali manj. Poudarja se pomen znižanja vsakega odstotka HbA1c, četudi ciljne vrednosti niso dosežene, saj se s tem zmanjša tveganje za kronične zaplete sladkorne bolezni. Spremljanje parametrov urejenosti glikemije je

torej nujno, tako za oceno tveganja za kronične zaplete kot tudi za sam učinek zdravljenja (4–7). Randomizirane klinične raziskave so potrdile učinkovitost in varnost gliklazida s podaljšanim sproščanjem v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (8–10).

V neintervencijski klinični raziskavi smo spremljali učinkovitost in varnost zdravila gliklazid s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) na slovenski populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (11).

METODE

V neintervencijsko raziskavo so bili vključeni bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, starejši od 18 let, ki so potrebovali zdravljenje s sulfonilsečnino (gliklazidom). Raziskavo sta odobrili Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Vsi vključeni bolniki so bili pisno obveščeni o namenu in poteku neintervencijskega spremljanja. Namen spremljanja je bil potrditi učinkovitost in varnost gliklazida s podaljšanim sproščanjem v odmerkih 30, 60, 90 in 120 mg. Spremljanje posameznega bolnika je trajalo tri mesece, opravljeni so bili trije obiski: prvi obisk ob vključitvi bolnika v spremljanje, drugi obisk po enem mesecu zdravljenja in tretji obisk po treh mesecih zdravljenja. Na prvem obisku se je ugotovilo, ali je bolnik primeren za zdravljenje z gliklazidom. Uvedlo se mu je zdravljenje z odmerkom, določenim na osnovi bolnikovih začetnih vrednosti HbA1c in ocene tveganja za možne neželenne učinke. Na drugem in tretjem obisku so bile opravljene kontrole vrednosti HbA1c, glukoze na tešče in postprandialno ter ocena neželenih učinkov. Ob koncu spremljanja je bila podana ocena uspešnosti zdravljenja glede na vrednost HbA1c (ciljna vrednost HbA1c je 7 % ali manj). Dnevni odmerek zdravila Gliclada® je bil 30–120 mg.

REZULTATI

V neintervencijsko raziskavo je bilo vključenih 488 bolnikov, v statistično analizo pa 461 bolnikov (27 bolnikov je imelo le prvi obisk in nobenega kontrolnega) (tabela 1). Bolniki so se zdravili z gliklazidom tri mesece. Povprečna starost bolnikov, vključenih v spremljanje, je bila $63,7 \pm 10,9$ let. Med vključenimi bolniki je bilo 246 (53,4 %) moških in 214 (46,4 %) žensk. Za enega bolnika podatka o starosti in spolu ni bilo. V povprečju so imeli bolniki, vključeni v raziskavo, sladkorno bolezen tipa 2 nekaj več kot pet let.

Pred vključitvijo v raziskavo je bilo 125 (27,1 %) bolnikov brez predhodnega zdravljenja hiperglikemije, 336 (72,9 %) bolnikov pa je že jemalo zdravila za zdravljenje hiperglikemije. 282 (83,9 %) predhodno zdravljenih bolnikov se je zdravilo z metforminom, 35 (10,4 %) bolnikov z gliklazidom, 14 (4,2 %) bolnikov z glimepiridom, 8 (2,4 %) bolnikov s kombinacijo metformin/sitagliptin, 6 (1,8 %) bolnikov z repaglinidom, 5 (1,5 %) bolnikov z vildagliptinom in 5 (1,5 %) bolnikov z inzulinom, upoštevajoč, da so se bolniki lahko zdravili z več zdravili za zdravljenje hiperglikemije hkrati. Ostala zdravila za zdravljenje hiperglikemije so se pojavila v manjšem odstotku.

Ob prvem obisku je bilo le 57 (12,4 %) bolnikov brez sočasnega zdravljenja, 404 (87,6 %) bolniki so poleg gliklazida prejeli še druga zdravila. Gledano izključno bolnike s sočasnim zdravljenjem, se je 125 (27,1 %) bolnikov zdravilo z acetilsalicilno kislino, 88 (21,8 %) z rosuvastatinom, 69 (17,1 %) s perindoprilom, 66 (16,3 %) z atorvastatinom, 63 (15,6 %) z bisoprololom, 43 (10,6 %) z indapamidom, 42 (10,4 %) s kombinacijo perindopril/indapamid, 42 (10,4 %) z metforminom, 33 (8,2 %) s pantoprazolom, 32 (7,9 %) s simvastatinom, 32 (7,9 %) z enalaprilom, 30 (7,4 %) z ramiprilom in 29 (7,2 %) z levotiroksinom. Ostala zdravila so se kot sočasna terapija pojavila v manjšem odstotku.

Ob drugem obisku je prišlo do sprememb v sočasnem zdravljenju pri 62 (13,4 %) bolnikih. Od tega je bil 53 (85,5 %) bolnikom na novo predpisan metformin. Ostala zdravila so se kot sočasna terapija pojavila v manjšem odstotku. Pri tretjem obisku je do sprememb v sočasnem zdravljenju prišlo pri 33 (7,2 %) bolnikih. Pri večini teh bolnikov (27 oz. 81,8 %) je bil na novo uveden metformin. Ostala zdravila so se kot sočasna terapija pojavila v manjšem odstotku.

Največ bolnikov, vključenih v spremljanje (286 oz. 62 %), je začelo zdravljenje

Tabela 1. Parametri ob začetku neintervencijskega spremljanja.

Izhodiščni parametri	Vrednost
Vključeni bolniki, n	461 ^a
Starost, leta	63,7 ± 10,9
Ženske, n (%)	214 (46,4)
Moški, n (%)	246 (53,4)
Predhodno zdravljenje sladkorne bolezni, n (%)	
Brez predhodnega zdravljenja	125 (27,1)
S predhodnim zdravljenjem	336 (72,9)
Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, n (%)	
Brez sočasnega zdravljenja	57 (12,4)
S sočasnim zdravljenjem	404 (87,6)

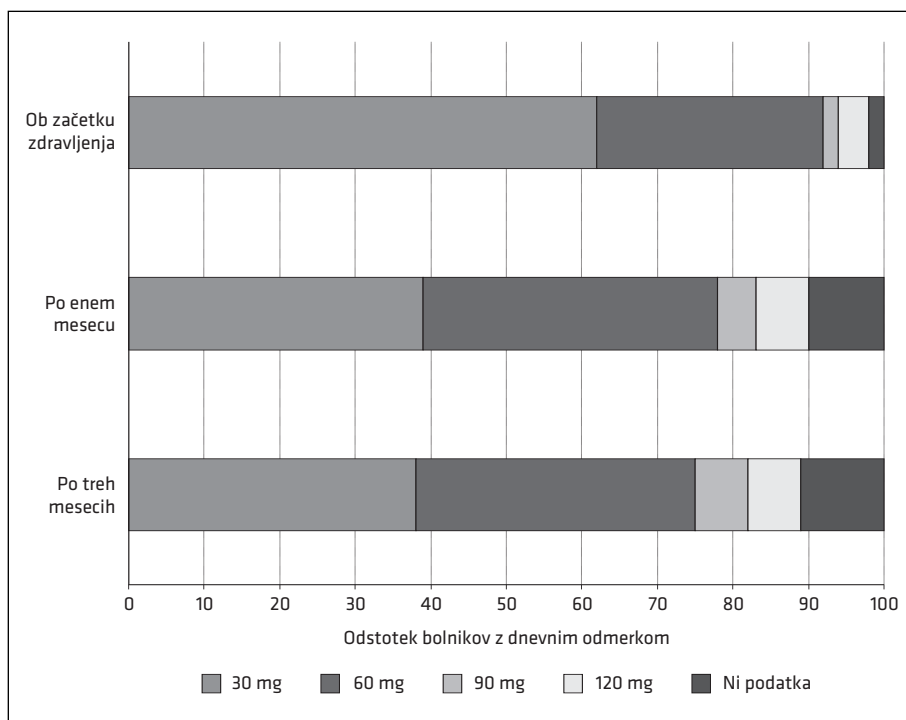
^a 27 bolnikov ni bilo vključenih v statistično analizo, ker niso opravili kontrolnih pregledov.

z zdravilom gliklazid s podaljšanim sproščanjem v odmerku 30 mg dnevno, 139 (30 %) bolnikov pa v odmerku 60 mg dnevno (slika 1, tabela 2). Tekom zdravljenja in ob koncu spremljanja je večina bolnikov še vedno prejela 30 mg ali 60 mg odmerek zdravila gliklazid. Povprečni dnevni odmerek ob tretjem obisku je bil 54,4 mg.

Tekom spremljanja so se statistično značilno ($p < 0,0001$) zmanjšali telesna masa, indeks telesne mase in obseg pasu. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno

zmanjšanje telesne mase $1,3 \pm 3,5$ kg (absolutna razlika) oz. $1,3 \pm 4,1$ % (relativna razlika), povprečno zmanjšanje indeksa telesne mase $0,5 \pm 1,2$ kg/m² (absolutna razlika) oz. $1,4 \pm 4$ % (relativna razlika) in povprečno zmanjšanje obsega pasu $2,1 \pm 3,8$ cm (absolutna razlika) oz. $1,9 \pm 3,3$ % (relativna razlika).

Učinkovitost zdravljenja je bila spremljana po enem in treh mesecih na podlagi vrednosti HbA1c ter glukoze na tešče in postprandialno.



Slika 1. Dnevni odmerki gliklazida s podaljšanim sproščanjem.

Tabela 2. Dnevni odmerki gliklazida s podaljšanim sproščanjem.

	30 mg		60 mg		90 mg		120 mg		Ni podatka		Skupaj	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1. obisk	286	62 %	139	30 %	9	2 %	18	4 %	9	2 %	461	100 %
2. obisk	178	39 %	182	39 %	25	5 %	31	7 %	45	10 %	461	100 %
3. obisk	174	38 %	171	37 %	32	7 %	33	7 %	51	11 %	461	100 %

Po treh mesecih zdravljenja so se vrednosti HbA1c, glukoze na tešče in postprandialno statistično značilno ($p < 0,0001$) znižale, in sicer je bilo povprečno znižanje glukoze na tešče $2,9 \pm 3,0$ mmol/l (interval zaupanja: $-3,2, -2,5$) (absolutna razlika) oz. $25,2 \pm 18,9$ % (interval zaupanja: $-27,2$ %, $-23,1$ %) (relativna razlika), povprečno znižanje glukoze postprandialno $3,6 \pm 3,9$ mmol/l (interval zaupanja: $-4,3, -2,9$) (absolutna razlika) oz. $24,9 \pm 23,1$ % (interval zaupanja: $-29,1$ %, $-20,8$ %) (relativna razlika) ter povprečno znižanje HbA1c $1,65 \pm 1,4$ (interval zaupanja: $-1,8, -1,5$) (absolutna razlika) oz. $17,6 \pm 13,1$ % (interval zaupanja: -19 %, $-16,2$ %) (relativna razlika) (slika 2a, slika 2b, slika 3).

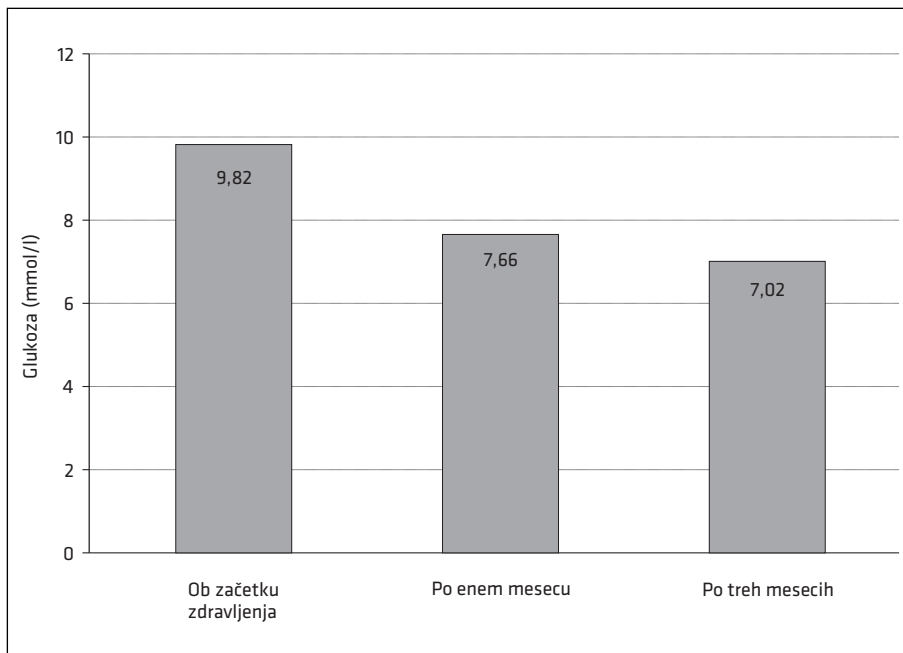
Priporočena ciljna vrednost HbA1c je bila 7 % ali manj. Uspešnost zdravljenja je bila ocenjena na osnovi vrednosti HbA1c kot:

- zelo uspešno zdravljenje – dosežena je ciljna vrednost HbA1c 7 % ali manj,

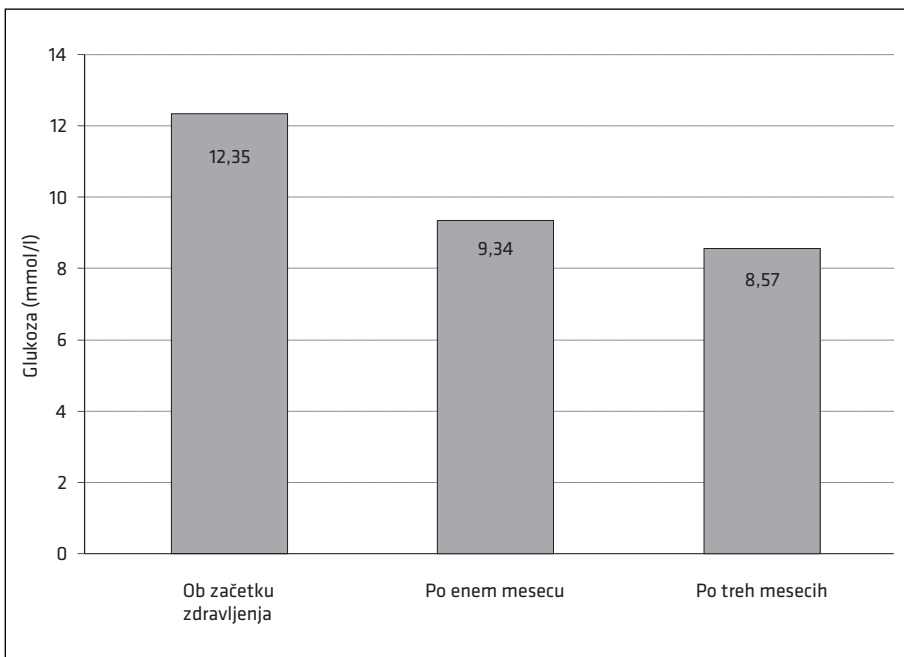
- uspešno zdravljenje – HbA1c je zmanjšan za več kot 1 %, a ciljna vrednost ni dosežena in
- neuspešno zdravljenje – HbA1c je zmanjšan za manj kot 1 % ali ni spremembe in ciljna vrednost ni dosežena.

Ob koncu spremljanja je bila pri 80,2 % bolnikov, zdravljenih z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem, dosežena ciljna vrednost HbA1c 7 % ali manj oz. je bil HbA1c zmanjšan za več kot 1 %, kar je bil predhodno definiran kriterij za zelo uspešno ali uspešno zdravljenje.

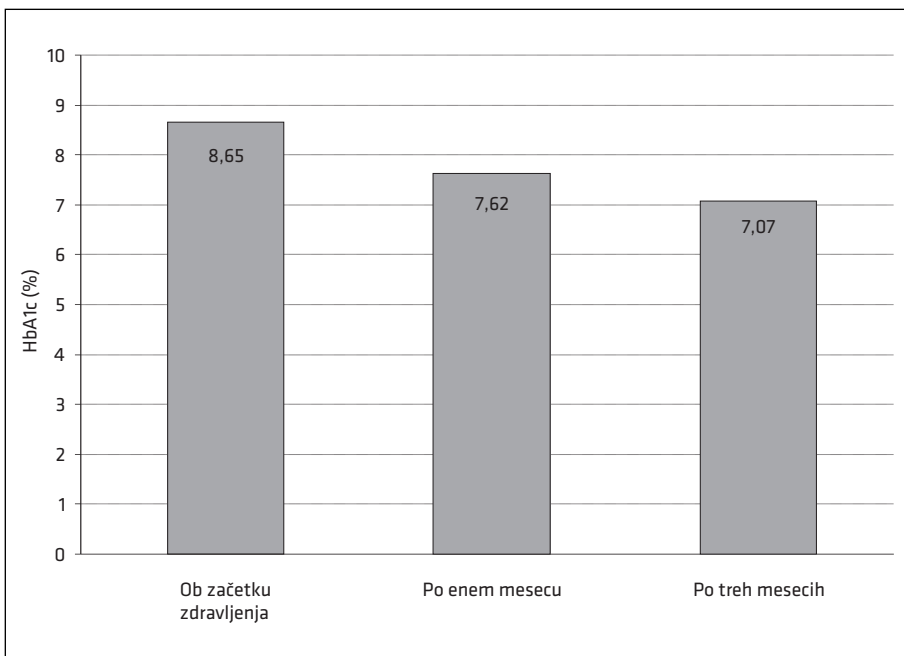
Bolniki so zdravilo dobro prenašali, saj kar 434 (94,1 %) bolnikov ni imelo neželenih učinkov. Slednji so se pojavili pri 27 bolnikov (5,9 %). Neželeni učinki, ki so jih preiskovalci ocenili kot vzročno povezane z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem, so se pojavili pri 23 bolnikov (5 %). Trije najpogostejši neželeni učinki so bili gastrointestinalne težave (1,5 %), utrujenost (1,3 %) in



Slika 2a. Vrednosti glukoze na tešče so se tekom zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem statistično pomembno znižale.



Slika 2b. Vrednosti glukoze postprandialno so se tekom zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem statistično pomembno znižale.



Slika 3. Vrednost glikiranega hemoglobina se je tekom zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem statistično pomembno znižala. HbA1c – glikiran hemoglobin.

omotica (0,9 %). Skupno so imeli le 4 bolniki (0,9 %) neželene učinke, povezane s hipoglikemijo.

Vsi z zdravilom vzročno povezani neželeni učinki so bili blagi ali zmerni. Blagi so se pojavili pri 13 (2,8 %) bolnikih, zmerni pa pri 10 (2,2 %) bolnikih. Pri nobenem bolniku ni prišlo do pojava hudega neželenega učinka.

Ukrep zaradi z zdravilom vzročno povezanega neželenega učinka je bil lahko ukinitve zdravila, zmanjšanje odmerka, simptomatično zdravljenje, hospitalizacija ali pa neželen učinek ni potreboval ukrepov. Zdravljenje je brez ukrepov nadaljevalo 16 (3,5 %) bolnikov. Simptomatično zdravljenje so potrebovali 3 (0,7 %) bolniki. Pri 4 (0,9 %) bolnikih je bilo zdravilo ukinjeno, pri 2 bolnikih (0,4 %) pa je bilo potrebno znižanje odmerka zdravila.

RAZPRAVA

Sladkorna bolezen tipa 2 je kronična bolezen, ki zahteva skrben nadzor in zdravljenje. Zdravljenje poteka stopenjsko ter izrazito individualno glede na ustrezno glikemično urejenost, tveganje za hipoglikemijo, bolnikovo telesno težo, pridružene bolezni ter tudi ceno. Doseganje ciljnih vrednosti krvnega sladkorja v vsakodnevni klinični praksi pa predstavlja velik izziv.

V neintervencijsko raziskavo so bili vključeni slovenski bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2. Po treh mesecih zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem je bila pri 80,2 % bolnikih dosežena ciljna vrednost HbA1c 7 % ali manj oz. je bil HbA1c zmanjšan za več kot 1 %, kar je bil predhodno definiran kriterij za zelo uspešno ali uspešno zdravljenje.

Bolniki so med zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 v največjem deležu jemali sočasno še metformin, kar je skladno s priporočenimi smernicami. Jemali so tudi zdravila za zdravljenje srčno-žilnih bolezni (zaviralce angiotenzin-konvertaze, sartane, statine, protitrombotična zdravila,

diuretike, blokatorje receptorjev β), kar je pričakovano, saj imajo bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pogosto pridružene srčno-žilne bolezni. Najpogosteje uporabljena odmerka gliklazida s podaljšanim sproščanjem ob koncu spremljanja sta bila 30 mg in 60 mg.

Po 12 tednih zdravljenja so se vrednosti HbA1c, glukoze na tešče in postprandialno statistično značilno ($p < 0,0001$) znižale, kar dokazuje, da je zdravljenje z gliklazidom učinkovito. Povprečno znižanje vrednosti HbA1c je bilo $1,65 \pm 1,4$ (interval zaupanja: $-1,8, -1,5$), glukoze na tešče $2,9 \pm 3,0$ mmol/l (interval zaupanja: $-3,2, -2,5$) ter glukoze postprandialno $3,6 \pm 3,9$ mmol/l (interval zaupanja: $-4,3, -2,9$) in je podobno znižanju v drugih raziskavah s podobnimi bolniki. Sulfonilsečnine spadajo med najbolj učinkovita zdravila za zniževanje nivoja glukoze v plazmi (5, 7).

Varnost zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem je bila ocenjena na podlagi spremljanja in vrednotenja neželenih učinkov. Bolniki so zdravilo dobro prenašali, saj kar 434 (94,1 %) bolnikov ni imelo neželenih učinkov. Slednji so se pojavili pri 27 bolnikih, kar predstavlja 5,9 % delež. Pri 23 bolnikih (5 %) so bili neželeni učinki po oceni preiskovalcev vzročno povezani z gliklazidom. Trije najpogostejši neželeni učinki so bili gastrointestinalne težave, utrujenost in omotica. Skupno so imeli 4 bolniki (0,9 %) neželene učinke povezane s hipoglikemijo. Vsi z zdravilom vzročno povezani neželeni učinki so bili blagi ali zmerni. Rezultati potrjujejo varnost gliklazida, kot sulfonilsečnine z zelo malo neželenimi učinki.

ZAKLJUČKI

Dolgoročni cilj zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 je predvsem preprečevanje zapletov, ki bi zaradi nje lahko nastali. Zato je zelo pomembno, da ima sladkorni bolnik čim bolj uravnano vrednost krvnega sladkorja čim daljši čas, če je le mogoče 24 ur na dan. Na

podlagi pridobljenih rezultatov neinterven-
cijskega spremljanja lahko zaključimo, da je
gliklazid s podaljšanim sproščanjem učinko-

vito in varno zdravilo za zdravljenje slad-
korne bolezni tipa 2.

LITERATURA

1. World Health Organization. Global report on diabetes [internet]. Geneva: World Health Organization; c2016 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. International Diabetes Federation. Complications of diabetes [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2015 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: <http://www.idf.org/complications-diabetes>
3. IDF Diabetes atlas – 7th edition [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2015 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: <http://www.diabetesatlas.org/>
4. Medvešček M, Mrevlje F, eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah [internet]. Ljubljana: Endodiab; c2011 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: <http://endodiab.si/priporocila/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/>
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2015: a patient-centered approach. Update to a Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 140–9.
6. International Diabetes Federation, 2012, Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2012 [citirano 2016 May 17]. Dosegljivo na: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2016; 39 (Suppl 1): 4–5.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358 (24): 2560–72.
9. Drouin P, Standl E, Diamicron MR Study Group. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004; 6 (6): 414–21.
10. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34 (8): 535–42.
11. Zaključno poročilo. Neintervenjsko spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z gliklazidom s podaljšanim sproščanjem (Gliclada®) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija, 2016.

Prispelo 18. 7. 2016

Hana Zavrtanik¹

Gospa z napadi oslabelosti in mravljinčenja po ustih

V diabetološko ambulanto je napotena 62-letna gospa, ki že dve leti toži za občasnimi napadi oslabelosti in mravljinčenja po ustih, včasih tudi po čelu. Napadi se pojavljajo v nerednih časovnih presledkih in jih ne pripisuje posebnim okoliščinam. Ob napadu poje kocko sladkorja ali spije sladek sok, saj je ugotovila, da se po tem bolje počuti. Gospa je drugače zdrava, aktivna, dela na kmetiji in pogosto hodi v hribe. Sladkorne bolezni nima in ne prejema nobene redne terapije. Ob kliničnem pregledu ne opazimo posebnosti.

Vprašanja

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Razmislite o vzrokih, ki tako stanje povzročajo. Kaj bi gospo še vprašali, da bi določene vzroke lahko izključili?
3. Katere diagnostične preiskave bi naredili?
4. Kakšne so možnosti zdravljenja?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Hana Zavrtanik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; hana.zavrtanik@gmail.com

Odgovori

1. Pri bolnici gre najverjetneje za spontane napade hipoglikemije. Hipoglikemija je klinično opredeljena kot padeč koncentracije glukoze v krvi na dovolj nizko raven, da pride do izražanja kliničnih znakov. Ti so posledica odziva simpatičnega živčevja (adrenergični znaki) in se kažejo kot povečano znojenje, tremor, palpitacije, tahikardija, zvišan krvni tlak, bledica, razširjene zenice in vznemirjenost. Nezadostna preskrba osrednjega živčevja z glukozo pa vodi v razvoj nevroglukopeničnih znakov, kot so glavobol, občutki utrujenosti in nemoči, zmedenost, kognitivne motnje, mravljinčenje okoli ust, generalizirani krči in ožjenje zavesti do kome (1–5). Raven glukoze, pri kateri pride do razvoja klinične slike hipoglikemije, se od posameznika do posameznika razlikuje, saj je odziv na znižano koncentracijo glukoze v krvi izrazito individualen. Laboratorijska meja za zanesljivo hipoglikemijo je tako določena le orientacijsko in znaša $< 2,8$ mmol/l (1, 2).
2. Po vzrokih lahko hipoglikemije razdelimo v dve skupini – postprandialne oz. reaktivne hipoglikemije, ki se pojavijo približno 2–4 ure po obroku, ter hipoglikemije na tešče oz. več kot 4 ure po zadnjem obroku (1).

Med najpogostejše postprandialne hipoglikemije sodi alimentarna hipoglikemija. Ta se pojavi po operacijah na zgornjih prebavilih (gastrektomija, vagotomija, piloroplastika, gastrojejunostoma) in je posledica hitrega prehoda želodčne vsebine vzdolž prebavnega trakta in s tem hitre absorpcije večje količine glukoze preko črevesne sluznice v kri, kar sproži prekomerno izločanje inzulina (1, 3). Nizka koncentracija glukoze v krvi po zaužitju ogljikovih hidratov se lahko pojavi tudi v sklopu prirojjenih encimskih motenj (fruktozna intoleranca, galaktozemija), vendar se le-te klinično izrazijo že zgodaj v otroštvu. Idiopatska reaktivna hipoglikemija je motnja, ki jo spremlja slaba povezanost med klinično sliko in dejansko znižano vrednostjo krvne glukoze in katere mehanizem ni popolnoma poznan (1).

Hipoglikemija na tešče lahko nastane zaradi prevelike porabe glukoze ali njene nezadostne tvorbe.

Povečan privzem glukoze v tkiva je običajno povezan s presežkom inzulina, ki je lahko zunanega ali notranjega izvora. Hipoglikemija zaradi eksogenega hiperinzulinizma je daleč najpogostejši vzrok hipoglikemije in se pojavlja v sklopu zdravljenja sladkorne bolezni zaradi neprimernega odmerka inzulina ob izpustitvi obroka ali ob nenačrtovani telesni dejavnosti. Vzroki endogenega hiperinzulinizma so zdravljenje s spodbujevalci izločanja inzulina (zdravila iz skupine sulfonilsečnin), različni tumorji s hormonsko aktivnostjo, ki lahko izločajo inzulin (inzulinom) ali pa večje količine inzulinu podobnega rastnega dejavnika (angl. *insulin-like growth factor*, IGF) ter drugi tumorji, ki s svojimi zasevki okrnijo delovanje jeter ali skorje nadledvičnih žlez ter tako povzročajo motnje presnovnih procesov. Opisane so tudi redke avtoimunske oblike hipoglikemije, pri katerih nastajajo protitelesa proti inzulinu ali inzulinskim receptorjem (1–3).

Nezadostno tvorbo glukoze srečamo pri hudi podhranjenosti, napredovali jetrni ali ledvični odpovedi, pomanjkljivem delovanju presnovnih hormonov (panhipopituitarizem, nezadostno delovanje nadledvičnih žlez), hipotermiji, prekomernem uživanju alkohola in uživanju nekaterih zdravil (zaviralci adrenergičnih receptorjev β , zaviralci angiotenzin-konvertaze, salicilati, nekateri antibiotiki – fluorokinoloni, tetraciklini, pentamidin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol in drugi) (1, 3, 6).

Bolnico bi torej povprašali, ali se simptomi navadno pojavljajo kmalu po obroku ali pa so pogosteje prisotni zjutraj oz. na tešče. Zanimalo bi nas tudi, ali je v zadnjem času

prebolela kakšno okužbo oz. prejela kakršnokoli začasno terapijo, povprašali bi jo o razvadah (kajenje, uživanje alkohola), prejšnjih hospitalizacijah in operacijah.

3. V sklopu biokemične diagnostike je pomembno hkratno določanje koncentracij glukoze, inzulina in C-peptida v krvi, najbolj ob pojavu težav (3, 4). Pri bolnici smo opravili 72-urni stradalni test, ki smo ga prekinili po 20 urah, saj se je pojavila hipoglikemija, ob tem pa izločanje inzulina in C-peptida ni bilo ustrezno zavrto.

Značilna klinična slika spontanih hipoglikemij pri sicer zdravi bolnici in laboratorijska potrditev hipoglikemije ob za glikemijo neustrezno visokih koncentracijah inzulina in C-peptida v krvi vzbujata močan sum na inzulinom – hormonsko aktiven tumor trebušne slinavke, ki ga uvrščamo med neuroendokrine tumorje in je večinoma benigne narave, redkeje je malignen (10%) (3–5, 7).

Za potrditev prisotnosti tumorja, njegove lege in velikosti je bilo opravljenih več slikovnih preiskav. UZ trebuha, endoskopski UZ in CT trebušnih organov niso pokazali posebnosti. Prav tako lokacije tumorja nismo uspeli določiti s scintigrafijo somatostatinskih receptorjev (oktreoscan), kar pa diagnoze inzulinoma ne izključuje. Tumor je namreč največkrat manjši od 2 cm, pri slikanju s CT pa je njegova gostota lahko praktično enaka gostoti okolnega tkiva. Poleg tega somatostatinske receptorje izraža le približno 50 % inzulinomov (2, 4). Pri bolnici je bila opravljena še scintigrafija z eksendinom, ki je prikazala patološko kopičenje označevalca v področju glave trebušne slinavke. Za natančnejšo predoperativno določitev lokacije tumorja smo bolnico napotili še na MRI, ki je potrdila lokalizacijo tumorja, velikosti 10 × 8 mm.

4. Zdravljenje inzulinomov je kirurško. Glede na velikost in lokacijo lahko tumor odstranimo z enukleacijo tumorja ali delno resekcijo trebušne slinavke. Ker so inzulinomi v večji meri benigni in se pojavljajo posamično, je kirurška odstranitev tumorja praviloma kurativna (2, 4, 5). V primeru, da pred operacijo nismo uspeli ustrezno določiti mesta tumorja, si lahko med samo operacijo pomagamo z manualno palpacijo v kombinaciji z intraoperativnim UZ ali zaznavanjem kopičenja radioaktivno označenega somatostatinskega analoga z gama sondo (2, 4, 7, 8). Slepa resekcija trebušne slinavke ni priporočena (2, 4, 8). Radikalno resekcijo trebušne slinavke je treba opraviti pri bolnikih s številnimi, slabo omejenimi ali večjimi tumorskimi spremembami (> 4 cm) (8). Simptomatsko zdravljenje, katerega cilj je uravnavanje ustrezne koncentracije glukoze v krvi, pride v poštev v predoperativnem obdobju ali pri bolnikih, pri katerih kirurškega posega ne moremo opraviti oz. je bila operacija neuspešna (2, 4, 5, 8). Ponavljajoče se hude hipoglikemije preprečujemo s kontinuirano infuzijo glukoze (3). Drugače bolnikom priporočamo manjše, pogoste obroke in izogibanje telesni aktivnosti, kar neredko vodi v povečanje telesne teže. Poleg diete lahko uporabimo zaviralce izločanja inzulina, kot so diazoksid, oktreatid ali lanreotid (2, 4, 8). Opisani so tudi primeri zdravljenja z verapamilom in glukokortikoidi, katerih učinkovitost pa še ni ustrezno raziskana in potrjena (2, 4, 9). Kirurško zdravljenje prihaja prav tako v poštev pri malignih inzulinomih, ki jih je moč odstraniti, pri čemer je v primeru zasevkov v jetrih indicirana tudi odstranitev le-teh ali celo transplantacija jeter (5).

Bolnica je bila predstavljena abdominalnim kirurgom, ki so tumorsko tvorbo uspešno odstranili. Po operaciji bolnica ni imela več hipoglikemij.

Zahvala

Zahvaljujem se prim. doc. dr. Maji Ravnik Oblak, dr. med., in doc. dr. Alešu Tomažiču, dr. med., za pomoč pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Mrevlje F. Hipoglikemija. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 812–7.
2. Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: Localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (5): 657–65.
3. Desimone ME, Weinstock RS. Non-diabetic hypoglycaemia [internet]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2016 [citirano 2016 Aug 4]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/>
4. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010; 6 (2): 229–37.
5. Tarchouli M, Ali AA, Rarbi MB, et al. Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2015; 8: 444.
6. Vue MH, Setter SM. Drug-induced glucose alterations part I: Drug-induced hypoglycaemia. *Diabetes Spectrum*. 2011; 24 (3): 171–7.
7. Hodolic M, Fettich J, Marzola MC, et al. Radioguided surgery and systemic radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *In Vivo*. 2010; 24 (1): 97–100.
8. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (6): 829–37.
9. Ong GS, Henley DE, Hurley D, et al. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162 (5): 1001–8.

Nanoliposomski pripravek irinotekana v kombinaciji z drugimi zdravili podaljša preživetje bolnikov z zasevnim rakom trebušne slinavke

Lancet, februar 2016

Nanoliposomski pripravek irinotekana v kombinaciji s fluorouracilom in folinsko kislino podaljša preživetje bolnikov z zasevnim adenokarcinomom trebušne slinavke ob obvladljivih neželenih učinkih, je v februarski številki revije Lancet (Lancet. 2016; 387: 545–57.) poročala skupina raziskovalcev iz 14 držav. Predstavila je rezultate mednarodne randomizirane raziskave brez zaslepitve, v kateri so pri bolnikih z zasevnim adenokarcinomom izvedli trebušne slinavke, ki so prej že prejeli kemoterapijo z gemcitabinom, preučili učinkovitost zdravljenja z nanoliposomskim pripravkom irinotekana samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili.

V letih 2012 in 2013 so v raziskavo v 76 središčih vključili 417 bolnikov in jih naključno razporedili v skupine, ki so prejemale samo nanoliposomski irinotekan (120 mg/m² vsake tri tedne), nanoliposomski irinotekan (80 mg/m² vsake tri tedne) ter fluorouracil in folinsko kislino oziroma

samo fluorouracil in folinsko kislino. Zdravljenje so nadaljevali do pojava napredovane bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Analizo učinkovitosti so opravili, ko so zabeležili 313 primerov teh dogodkov.

Srednje preživetje je bilo 6,1 meseca v skupini bolnikov, ki so prejeli nanoliposomski irinotekan, fluorouracil in folinsko kislino, in 4,2 meseca v skupini bolnikov, ki so prejeli samo fluorouracil in folinsko kislino. Razlika je bila statistično značilna, medtem ko se srednje preživetje v skupini, ki je prejela samo nanoliposomski irinotekan ni pomembno razlikovalo od srednjega preživetja v skupini, ki je prejela samo fluorouracil in folinsko kislino (4,9 mesecev proti 4,2 meseca). Pogostost toksičnih učinkov stopnje 3 in 4 je bila največja v skupini, ki je prejela nanoliposomski irinotekan ter fluorouracil in folinsko kislino; najpogosteje je šlo za nevtropenijo (27%), utrujenost (14%) in drisko (13%).

Vnetje obzobnih tkiv povezano z večjim tveganjem za srčni infarkt

Circulation, februar 2016

Vnetje obzobnih tkiv je več epidemioloških raziskav povežalo s pojavnostjo srčno-žilnih bolezni, ali gre dejansko za neodvisno in vzročno povezavo, pa ostaja predmet razprav. Izsledki velike raziskave primerov s kontrolami PAROKRANK (angl. *Periodontitis and its relation to coronary artery disease*), v kateri so vnetje obzobnih tkiv potrдили z radiografskim prikazom izgube zobiščne kosti, so pokazali, da so bolniki s to boleznijo bolj ogroženi za pojav srčnega infarkta tudi ob izločitvi vpliva zavajajočih dejavnikov.

Raziskovalci iz več središč na Švedskem so v raziskavo vključili 805 bolnikov, ki so utrpeli prvi srčni infarkt v starosti manj kot 75 let, in 805 po starosti, spolu in kraju bivanja ustreznih kontrolnih preiskovancev. Stanje obzobnih tkiv so ocenili kot zdravo (ohranjene vsaj 80 % zobiščne kosti) oziroma kot blag-zmeren (ohranjene 79–66 % zo-

biščne kosti) ali težek periodontitis (ohranjene manj kot 66 % zobiščne kosti). Za statistično analizo so zbrali podatke o približno 100 morebitnih zavajajočih dejavnikih.

Vnetje obzobnih tkiv je bilo pri bolnikih s srčnim infarktoma statistično značilno pogostejše kot pri kontrolnih preiskovancih (43 % proti 33 %), je zapisano v prispevku v februarski številki revije *Circulation* (*Circulation*. 2016; 133: 576–83.). Tveganje za srčni infarkt je bilo pri bolnikih z vnetjem obzobnih tkiv značilno večje (razmerje obetov 1,49; 95 % razpon zaupanja 1,21–1,83). Povezava je ohranila statistični pomen (razmerje obetov 1,28; 95 % razpon zaupanja 1,03–1,60) tudi po izločitvi vpliva dejavnikov, katerih razširjenost se je med skupinama značilno razlikovala (kajenje, sladkorna bolezen, leta izobrazbe in zakonski stan).

Boljša telesna zmogljivost povezana z boljšo celostno oceno kognitivnih dejavnosti pri starostnikih

Neurology, februar 2016

Boljša telesna zmogljivost, ocenjena z vrednostjo največjega privzema kisika (VO_{2max}), je bila pri preiskovancih srednjih let in sta-

rostnikov povezana z boljšo celostno oceno kognitivnih dejavnosti in boljšimi rezultati testiranja spomina, izvršilnih sposobnosti

in motoričnih spretnosti, so v februarški številki revije *Neurology* (*Neurology*. 2016; 86: 418–24.) poročali raziskovalci iz več središč v Avstriji.

Skupina je preučila podatke za 877 preiskovancev, starih povprečno 65 ± 7 let, zbrane v raziskavi *The Austrian Stroke Prevention Study*. Telesno zmogljivost so ocenili z obremenitvenim testiranjem na tekočem traku, kognitivne dejavnosti in motorične spretnosti pa s številnimi standardnimi testi. Vsem preiskovancem so opravili tudi slikanje možganov z magnetno resonanco.

Večja vrednost VO_{2max} je bila povezana s statistično značilno boljšo celostno oceno kognitivnih dejavnosti in z boljšimi ocenami testov posameznih področij. Povezava je bila neodvisna od spola, starosti, stopnje izobrazbe in zdravljenja z zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zaviralci recep-

torjev beta. Prisotnost okvare bele možganovine, lakun ali atrofije možganov na magnetno-resonančnih posnetkih ni zmanjšala obsega učinka telesne zmogljivosti. Statistične analize so prav tako pokazale odsotnost statistično značilnih medsebojnih vplivov med VO_{2max} in starostjo, prekomerno telesno težo ter genotipom APOE- $\epsilon 4$, razen glede vpliva prekomerne telesne teže na povezavo med VO_{2max} in spominom.

Raziskovalci so opozorili, da gre za presečno raziskavo, v kateri so kognitivne dejavnosti in telesno zmogljivost ocenili ob enem časovnem mejniku, zato je mogoče le omejeno sklepanje glede vzročnosti povezave. V intervencijskih raziskavah pa bi bilo smiselno preučiti korist telesne zmogljivosti kot ukrepa za preprečevanje upada kognitivnih dejavnosti pri starostnikih.

Laparoskopsko izpiranje prva izbira pri bolnikih s predrtjem divertikulitisa in z gnojnim peritonitisom?

Annals of Internal Medicine, februar 2016

Bolnike, pri katerih se divertikulitis zaplete s predrtjem in z gnojnim peritonitisom (vnetjem trebušnice), običajno zdravijo z odprto resekcijo debelega črevesa in postavitvijo stome. Tako zdravljenje ni brez tveganja, zato so švedski in danski raziskovalci v iskanju učinkovitejših in varnejših metod v randomizirani raziskavi ovrednotili terapevtsko korist laparoskopskega izpiranja peritoneja kot dokončnega zdravljenja teh bolnikov. Ugotovitve so predsta-

vili v poročilu, objavljenem v februarški številki revije *Annals of Internal Medicine* (*Ann Intern Med*. 2016; 164: 137–45.).

V devetih bolnišnicah so v raziskavo vključili 83 bolnikov s potrjenim predrtjem divertikulitisa stopnje III po Hincheyju z gnojnim peritonitisom. Po naključnem izboru so 43 bolnikom opravili laparoskopsko izpiranje, 40 bolnikom pa odprto Hartmanovo operacijo. Srednji čas sledenja je bil 372 oziroma 378 dni. V 12 mesecih je bila

ponovna operacija potrebna pri 12 bolnikih (27,9 %), ki so jim opravili laparoskopski, in pri 25 bolnikih (62,5 %), ki so jim opravili odprt poseg. Umrljivost in pojavnost resnih zapletov sta bili v obeh skupinah podobni. Skupno trajanje bolnišničnega zdravljenja v 12 mesecih je bilo po laparoskopskem posegu za nekaj več kot tretjino krajše kot po Hartmannovi operaciji. Po enem letu so imeli stomo trije bolniki iz skupine z lapa-

roskopskim in 11 bolnikov iz skupine z odprtim posegom.

Raziskovalci so opozorili, da raziskava ni zajela vseh bolnikov s sumom na divertikulitis, rezultati pa po njihovem vendarle kažejo, da utegne biti laparoskopsko izpiranje ustrezna prva izbira zdravljenja za bolnike, pri katerih pride ob predrtju do gnojnega peritonitisa.

Spremljanje brez takojšnjih ukrepov najustreznejši pristop k obravnavi nosečnic s predčasnim razpokom mehurjev v pozni nosečnosti

Lancet, februar 2016

Predčasen razpok mehurja (jajčnih ovojev) je povezan tako z večjim tveganjem za neonatalne okužbe kot z zapleti zaradi nedonošenosti. Mednarodna skupina PPRMT (angl. *Preterm Prelabour Rupture Of the Membranes close to Term*) je v randomizirani raziskavi ugotavljala, ali prinaša takojšen porod v teh okoliščinah manjšo pojavnost okužb novorojenčka brez večje pojavnosti drugih zapletov.

Raziskava je v 65 središčih v 11 državah zajela 1.839 nosečnic, starejših od 16 let, pri katerih je med 34. in 36. tednom enoplodne nosečnosti prišlo do razpoka mehurja pred začetkom poroda. Preiskovanke ob vstopu v raziskavo niso imele znakov okužbe. Po naključnem izboru so jih razporedili v skupino, v kateri so v 24 urah sprožili porod, in v skupino, v kateri so preiskovan-

ke opazovali brez takojšnjih ukrepov. Glavni opazovani dogodek je bil pojav sepse pri novorojenčku, vse izide so vrednotili zaslepljeno.

Do pojava sepse je prišlo pri 23 (2 %) novorojenčkih mater, pri katerih so ukrepali s takojšnjim porodom, in pri 29 (3 %) novorojenčkih mater, ki so jih opazovali brez takojšnjih ukrepov. Razlika ni imela statističnega pomena (relativno tveganje 0,8; 95 % razpon zaupanja 0,5–1,3). Med pristopoma tudi ni bilo razlike v skupni pogostosti smrti in zapletov pri novorojenčku (8 % proti 7 %; relativno tveganje 1,2; 95 % razpon zaupanja 0,9–1,6). Takojšen porod je bil povezan z večjo pogostostjo dihalne stiske novorojenčka in potrebe po mehanskem predihavanju ter z daljšim zdravljenjem v intenzivni enoti, opazovanje brez ukrepov

pa je bilo povezano z večjo pogostostjo krvavitve pred in med porodom, večjo pogostostjo uporabe antibiotikov po porodu in daljšim bolnišničnim zdravljenjem, vendar tudi z manjšo pogostostjo poroda s carskim rezom.

Ob odsotnosti očitnih znakov okužbe ali stiske ploda, so v zaključku poročila v zad-

nji januarski številki revije Lancet (Lancet. 2016; 387: 444–52.) zapisali raziskovalci, se zdi pristop s skrbnim spremljanjem nosečnice in ploda brez takojšnjih ukrepov najustreznejši pristop k obravnavi nosečnic s predčasnim razpokom mehurjev v pozni nosečnosti.

ISC 2016: intenzivno in dolgotrajno spremljanje srčnega ritma po možganski kapi razkrije dodatne primere fibrilacije preddvorov

American Stroke Association, februar 2016

Fibrilacija preddvorov je pomemben dejavnik tveganja za možgansko kap, vendar napade te motnje ritma z običajno diagnostično obravnavo pogosto spregledajo. Raziskovalci iz štirih središč v Nemčiji so v randomizirani raziskavi FIND-AF Randomised skušali ugotoviti, ali je mogoče odkrivanje fibrilacije preddvorov izboljšati z intenzivnejšim in dolgotrajnejšim spremljanjem srčnega ritma. Rezultate je v imenu skupine na vsakoletni Mednarodni konferenci o možganski kapi, ki je potekala v Los Angelesu (ZDA) od 17. do 19. februarja, predstavil dr. Rolf Wachter z Univerze v Göttingenu (Nemčija).

Raziskava je bila utemeljena na ugotovitvah dveh randomiziranih raziskav (EMBRACE in CRYSTAL-AF), da dolgotrajnejše spremljanje srčnega ritma zazna več primerov fibrilacije preddvorov pri bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo. Vanjo so

vkjučili bolnike s sinusnim srčnim ritmom, ki so bili v bolnišnici zdravljeni zaradi ishemične možganske kapi in zanje ni bilo znano, da bi kdaj prej imeli fibrilacijo preddvorov. Po naključnem izboru so jih 200 razporedili v skupino, v kateri so izvajali intenzivno (analiza posnetkov v specializiranem laboratoriju) in dolgotrajno (snemanje s Holter napravo 3-krat po 10 dni v 6 mesecih po kapi) spremljanje srčnega ritma, 198 pa v kontrolno skupino, ki so jo obravnavali po običajnem protokolu. Rezultate so vrednotili zaslepljeno.

Med skupinama ni bilo bistvenih razlik v izhodiščnih značilnostih: povprečna starost je bila približno 73 let, delež žensk približno 40 %, velika večina je imela simptome kapi več kot 24 ur. V kontrolni skupini so srčni ritem spremljali s telemetrijo v enoti za možgansko kap povprečno 73 ur in s standardnim 24-urnim snemanjem EKG

povprečno 24 ur. V skupini z intenzivnim in dolgotrajnim spremljanjem srčnega ritma je kakršnokoli dolgotrajno snemanje EKG ob treh časovnih mejnikih (ob vstopu v raziskavo ter po 3 in 6 mesecih po kapi) opravilo 75–99 % bolnikov.

V 6 mesecih po možganski kapi so z intenzivnim in dolgotrajnim spremljanjem srčnega ritma odkrili fibrilacijo preddvorov (pred ponovno kapjo) pri 13,5 % bolnikov, v kontrolni skupini pa je bil ta delež 4,5 %. Ob razliki 9,0 odstotnih točk (95 % razpon zaupanja 3,5–14,6 odstotne točke) bi en dodaten primer fibrilacije preddvorov odkrili z intenzivnim in dolgotrajnim spremljanjem srčnega ritma pri 11 bolnikih. Ponovno možgansko kap je v 12 mesecih sledenja utrpelo 2,5 % bolnikov iz skupine z intenzivnim in dolgotrajnim spremljanjem in 4,5 % bolnikov iz kontrolne skupine. Rezultati so bili

skladni v vseh v protokolu raziskave opredeljenih podskupinah.

O intenzivnem in dolgotrajnem spremljanju srčnega ritma je smiselno razmisliti pri vseh bolnikih z možgansko kapjo, pri katerih bi utegnila biti fibrilacija preddvorov klinično pomemben dejavnik, je zaključil dr. Wachter. Ob tem je opozoril, da je raziskava potekala samo v Nemčiji, zato rezultatov morda ni mogoče enostavno posplošiti na druge države oziroma bolnike drugega etničnega ali rasnega izvora. Delež bolnikov, ki so opravili dolgotrajno snemanje EKG, je s časom upadal, kar bi lahko pomenilo, da je razširjenost fibrilacije preddvorov v tej raziskavi podcenjena in da bi bil diagnostični izplen boljši z za bolnika ugodnejšimi načini spremljanja srčnega ritma.

ISC 2016: izidi oskrbe brezsimptomne zožitve vratne arterije s perkutanim ali kirurškim posegom kratkoročno in dolgoročno podobni (raziskava ACT I)

American Stroke Association, februar 2016

Rezultati nekaterih raziskav nakazujejo, da je vstavev žilne opornice v vratno arterijo s sistemom zaščite pred embolijo učinkovita alternativa kirurški endarterektomiji pri bolnikih s srednjim ali velikim tveganjem za zaplete po kirurškem posegu. Raziskava ACT I (angl. *Asymptomatic Carotid Trial*) je bila zasnovana z namenom primerjati izide obeh pristopov k oskrbi bolnikov

s hudo zožitvijo vratnih arterij brez simptomov, mlajših od 80 let, pri katerih kirurško zdravljenje ne bi bilo tvegano. Rezultate je v predavanju na vsakoletni Mednarodni konferenci o možganski kapi, ki je potekala letos v Los Angelesu (ZDA), predstavil vodja raziskovalcev dr. Lawrence R. Wechsler iz bolnišnice University of Pittsburgh Medical Center (Pittsburgh, ZDA).

Raziskava je bila zasnovana z namenom potrditi klinično enakovrednost (statistično nemanjvrednost) perkutanega posega v primerjavi s kirurško endarterektomijo. Zajela je 1.453 bolnikov (manj od načrtovanih 1.658 bolnikov zaradi počasnega vključevanja bolnikov v raziskavo), pri katerih so z ultrazvokom ali angiografijo ugotovili vsaj 70% zožitev svetline vratne arterije, vendar v zadnjih 180 dneh niso imeli s tem povezanih simptomov. Bolniki so bili povprečno stari približno 68 let in v veliki večini belopolti. Več kot 90% jih je imelo zvišan krvni tlak in zvišano raven krvnih maščob, približno tretjina tudi sladkorno bolezen, a zaradi pridruženih boleznih in anatomskih značilnosti zožitve s kirurškim posegom ne bi bili dodatno ogroženi. Po metodi naključnega izbora so jih v razmerju 3:1 razporedili v skupini, v katerih so zožitev oskrbeli perkutano z vstavitvijo opornice Xact z Emboshield zaščito, in v skupino, v kateri so zožitev oskrbeli s kirurško endarterektomijo.

Skupna pojavnost možganske kapi, srčnega infarkta in smrti v 30 dneh po posegu in istostranske možganske kapi v obdobju do enega leta po posegu, kar je bilo glavno merilo učinkovitosti, je bila 3,8% v skupini s perkutanim posegom in 3,4% v skupini s kirurškim posegom. Razlika ni bila statistično značilna in je zadostila statističnim merilom za nemanjvrednost perkutanega posega. Pojavnost možganske kapi

in smrti v 30 dneh po posegu je bila 2,9% v skupini s perkutanim posegom in 1,7% v skupini s kirurškim posegom; razlika ni imela statističnega pomena, k njej pa je največ prispevala razlika v pojavnosti manjše možganske kapi (2,4% proti 1,1%). Obdobje od 30 dni do pet let po posegu je brez istostranske možganske kapi preživel 97,8% oziroma 97,3% bolnikov, skupini se prav tako nista razlikovali glede 5-letnega preživetja brez kakršnekoli možganske kapi (93,1% v skupini s perkutanim in 94,7% v skupini s kirurškim posegom).

Dr. Wechsler je zaključil, da je mogoče pri asimptomatskih bolnikih z več kot 70% stenozo vratne arterije po opravljenem perkutanem ali kirurškem posegu pričakovati podobne kratkoročne in dolgoročne rezultate. Opozoril je, da so bolnike v 62 središčih v ZDA vključevali v raziskavo od leta 2005 do leta 2013. Zdravljenje z zdravili je bilo utemeljeno na v času vključitve v raziskavo veljavnih smernicah, zato iz rezultatov te raziskave ni mogoče sklepati, kakšna je učinkovitost enega ali drugega pristopa ob najsodobnejšem zdravljenju z zdravili. Manjše število vključenih bolnikov je tudi zmanjšalo statistično moč raziskave.

Poročilo o raziskavi je bilo hkrati s predstavitvijo v Los Angelesu objavljeno na spletni strani revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2016; 374: 1011–20.).

ISC 2016: raziskava CREST po 10 letih potrjuje obstojnost rezultatov tako perkutane kot kirurške oskrbe zožitve vratnih arterij

American Stroke Association, februar 2016

Rezultati raziskave CREST (angl. *Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial*), objavljeni leta 2010, so pokazali, da v srednjem času sledenja 2,5 let med oskrbo pomembne zožitve vratne arterije (z ali brez simptomov) s perkutanim posegom ali kirurško endarterektomijo ni bilo statistično značilne razlike glede skupne pojavnosti pomembnih kliničnih dogodkov. Večja pogostost istostranske možganske kapi ob perkutanem posegu pa je utrdila mnenje, da je prva izbira za te bolnike kirurško zdravljenje. Bolniki so bili ob vstopu v to raziskavo stari povprečno 69 let. Pri tej starosti je bila v ZDA povprečna pričakovana življenjska doba za moške 15 let, za ženske pa 17 let, zato so dolgoročni izidi po posegu še toliko pomembnejši. Predstavljeni so bili na vsakoletni Mednarodni konferenci o možganski kapi, ki je letos potekala od 17. do 19. februarja v Los Angelesu, in v spletni izdaji revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2016; 374: 1021–31.).

Raziskava je v 117 središčih v ZDA in Kanadi zajela 2.502 bolnika z zožitvijo svetline vratne arterije za vsaj 70 %. Izide so 10 let vrednotili vsakih 6 mesecev in popolne podatke zbrali za 1.607 bolnikov, ki so pristali na dolgotrajno sledenje; 195 bolnikov na nadaljnje sledenje ni pristalo, 700 bol-

nikov pa so izvzeli zaradi drugih razlogov (umik soglasja, pojav opazovanega dogodka, smrt).

Skupna pojavnost možganske kapi, srčnega infarkta, smrti zaradi kateregakoli vzroka v 30 dneh po posegu in kasnejše istostranske možganske kapi v 10 letih sledenja je bila 11,8 % v skupini s perkutanim posegom in 9,9 % v skupini s kirurško endarterektomijo. Razlika ni bila statistično značilna. Skupini se prav tako nista pomembno razlikovali glede pojavnosti istostranske možganske kapi v 10 letnem obdobju (6,9 % proti 5,6 %), majhna pojavnost tega dogodka (manj kot 0,7 % letno) pa po besedah dr. Thomasa G. Brotta s Klinike Mayo v Jacksonvillu (ZDA) kaže na veliko obstojnost koristi posega. Skupna pogostost ponovne zožitve in ponovnega revaskularizacijskega posega je bila prav tako statistično enaka (12,2 % po perkutani in 9,7 % po kirurški oskrbi). Ugotovitve so bile podobne tudi v ločenih analizah bolnikov s simptomi in bolnikov brez simptomov pred posegom. Raziskovalci so ocenili, da je bila pri bolnikih iz te raziskave pričakovana življenjska doba v starosti 65 let 18,9 let pri ženskah in 16,2 leti pri moških, kar je za eno oziroma dve leti manj od povprečja za prebivalstvo ZDA.

ACC 2016: rezultati raziskave HOPE-3 v prid uporabe statinov v sklopu primarnega preprečevalnega zdravljenja posameznikov s srednjo stopnjo srčno-žilne ogroženosti

American College of Cardiology, april 2016

Osrednja pozornost uvodnega zasedanja letošnjega kongresa American College of Cardiology, ki je potekala od 2. do 4. aprila v Chicagu, je pripadla trem predstavitev rezultatov raziskave HOPE-3 (angl. *Heart Outcomes Prevention Evaluation*). Cilje te velike raziskave, ki je v 228 središčih v 21 državah zajela skoraj 13.000 preiskovancev s srednjo srčno-žilno ogroženostjo, je bil s faktorsko razporeditvijo hkrati ovrednotiti korist zniževanja krvnega tlaka s fiksno kombinacijo dveh učinkovin, korist zniževanja koncentracije holesterola z rosuvastatinom v dnevnom odmerku 10 mg in skupno korist obeh terapevtskih ukrepov. Ali, kot je v uvodu v zadnje od treh predavanj povedal ugledni dr. Salim Yusuf z Univerze McMaster v kanadskem Hamiltonu, v praksi pragmatično preizkusiti koncept mini politablete.

Raziskava je zajela posameznike, pri katerih je bilo letno tveganje za pojav srčnožilnega dogodka približno 1,0 %: moške, stare vsaj 55 let, in ženske, stare vsaj 60 let, ki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja (povečano razmerje pas-boki, kajenje, motnje presnove glukoze, nizka koncentracija HDL-holesterola, blaga okvara delovanja ledvic, družinsko breme srčno-žilnih bolezni). Po naključnem izboru so jih faktorsko razporedili v 2 krat 2 skupini in jih dvojno zaslepljeno zdravili s kombinacijo kandesartana 16 mg in hidroklorotiazida 12,5 mg dnevno in placebom, z rosuvastatinom 10 mg dnevno in placebom, z obema aktivnima pripravkoma ali z dvema pripravkoma placeba.

Glavno merilo učinkovitosti je bila skupna pojavnost smrti zaradi bolezni srca in ožilja, neusodnega srčnega infarkta in neusodne možganske kapi, ki so jo za analizo dodatno razširili z vključitvijo pogostosti oživljanja po zastoju srca, srčnega popuščanja in revaskularizacijskih posegov. Raziskavo so opravili brez prepogostih kontrolnih pregledov, brez titriranja odmerkov in brez določenih ciljnih vrednosti krvnega tlaka ali krvnih maščob. Pristop naj bi bil po besedah dr. Yusufa preprost, učinkovit, varen, poceni in uporaben v svetovnem merilu. Preiskovanci so bili ob vstopu v raziskavo stari povprečno 66 let, delež žensk je bil 46 %, delež belopolnih je bil le 20 %. Izhodiščna vrednost krvnega tlaka je bila povprečno 138/82 mm Hg, LDL-holesterola pa 3,4 mmol/l. Polovica preiskovancev je imela koncentracijo CRP, izmerjeno z občutljivo metodo, višjo od 2,0 g/l.

Primerjava zdravljenja s protihipertenzijskim pripravkom in zdravljenja s placebom (*N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2009–20.) je pokazala, da so z aktivnim pripravkom dosegli za 6,0/3,0 mm Hg večje znižanje krvnega tlaka glede na izhodiščno vrednost. Razlika pa se ni odrazila kot manjša pojavnost dogodkov, ki so tvorili glavno merilo učinkovitosti: zabeležili so jih pri 4,1 % preiskovancev, ki so prejeli protihipertenzijski pripravek, in pri 4,4 % preiskovancev, ki so prejeli placebo. Razlika ni bila statistično značilna, pa tudi analiza z razširjenim glavnim merilom učinkovitosti ni pokazala značilne razlike (4,9 % proti 5,2 %). Dodatni

izračuni so pokazali, da je na učinek pomembno vplivala izhodiščna vrednost sistoličnega krvnega tlaka. Preiskovanci iz tretjine z najvišjimi vrednostmi (več kot 143,5 mm Hg) so z aktivnim zdravljenjem pridobili, pri preiskovancih iz tretjine z najnižjimi vrednostmi pa so zaznali celo morebitno škodo aktivnega zdravljenja.

Zdravljenje z rosuvastatinom je bilo povezano s povprečno 26,5 % nižjo ravno LDL-holesterola kot zdravljenje s placebom (N Engl J Med. 2016; 374 (21): 2021–31.). Pojavnost dogodkov glavnega merila učinkovitosti je bila ob zdravljenju z rosuvastatinom značilno manjša kot ob zdravljenju s placebom (3,7 % proti 4,8 %; razmerje tveganj 0,76; 95 % razpon zaupanja 0,64–0,91), učinek je bil podoben tudi glede na razširjeno glavno merilo učinkovitosti. Rezultati so bili podobni v vseh v protokolu raziskave opredeljenih podskupinah. Preiskovanci, ki so jemali rosuvastatin, so bili pogosteje operirani zaradi katarakte (3,8 % proti 3,1 %) in so pogosteje navajali simptome v mišicah (5,8 % proti 4,7 %).

Primerjava med skupinama, ki sta prejeli oba aktivna pripravka in dvojni place-

bo (N Engl J Med. 2016; 374 (21): 2032–43.), je pokazala, da so z aktivnim zdravljenjem dosegli znižanje koncentracije LDL-holesterola za povprečno 0,87 mmol/l in znižanje sistoličnega krvnega tlaka za povprečno 6,2 mm Hg več kot s placebom. Skupna pojavnost dogodkov glavnega merila učinkovitosti je bila 3,6 % ob dvojnem aktivnem zdravljenju in 5,0 % ob zdravljenju z dvojnimi placebom (razmerje tveganj 0,71; 95 % razpon zaupanja 0,56–0,90). Dvojno aktivno zdravljenje se je kot bolj koristno izkazalo tudi v analizi z razširjenim glavnim merilom učinkovitosti (4,3 % proti 5,9 %). V skupini, ki je prejela oba aktivna pripravka, so zabeležili večjo pogostost simptomov v mišicah in omotice, vendar sta bila deleža preiskovancev, ki so opustili zdravljenje zaradi neželenih učinkov, v obeh skupinah podobna. Tudi v teh analizah so zaznali pomemben vpliv izhodiščne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka: pri preiskovancih iz tretjine z najvišjimi vrednostmi sta k skupni koristi prispevala tako protihipertenzijski pripravek kot rosuvastatin, v preostalih dveh tretjinah pa je k skupni koristi prispevalo le zdravljenje z rosuvastatinom.

ACC 2016: pogostost nenadne smrti med tekmovanjem pri triatlonu večja kot pri maratonu

American College of Cardiology, april 2016

Smrt med triatlonom ni redek pojav, saj pretega pogostost primerov smrti med maratonom, so v analizi podatkov za dvajsetletno obdobje od leta 1985 do leta 2015 ugotovili raziskovalci iz več središč v ZDA. V analizo so zajeli podatke o triatlonih v ZDA iz različnih virov, vključno s tistimi, ki jih zbira ameriška nacionalna triatlonska organizacija. Predstavitev rezultatov je bila izbrana med najboljše predstavitve s plakatom letošnjega Znanstvenega zasedanja, ki je potekalo od 2. do 4. aprila v Chicagu.

Zabeleženih je bilo 106 primerov nenadne smrti oziroma 1,52 primerov na 100.000 udeležencev. Nenadna smrt je bila pri moških (2,05 primerov na 100.000 udeležencev) pogostejša kot pri ženskah (0,71 primerov na 100.000 udeleženk). Zabeležili so tudi 11 primerov uspešnega oživljanja po zastoj srca. Povprečna starost umrlih udeležencev je bila 47 ± 12 let, 85 % je bilo moških.

Med plavanjem je umrlo 69 udeležencev, med kolesarjenjem oziroma tekom pa 20 (od tega 14 zaradi nezgode) oziroma osem udeležencev; trije udeleženci so umrli neposredno po zaključku tekmovanja. Približno polovica primerov (52 %) se je zgodila med kratkim triatlonom (dolžina plavanja do 1.500 m), 27 % oziroma 21 % primerov pa med srednje dolgim in dolgim triatlonom. Nekaj več kot tretjina umrlih se je triatlona udeležila prvič.

Avtopsija je bila opravljena pri 41 umrlih. Pri 22 umrlih (55 %) so ugotovili prisotnost srčno-žilne bolezni, ki je povzročila smrt ali pomembno prispevala k njej: v 16 primerih je šlo za aterosklerotično koronarno bolezen srca, v treh primerih za hipertrofično ali dilatativno kardiomiopatijo, v enem primeru za sindrom Wolff-Parkinson-White, v enem primeru pa za aritmogeno displazijo desnega prekata.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 4. maja do 31. julija 2016

Diplomanti medicine

Navodnik Peter	4. 5. 2016	Jerala Miha	10. 6. 2016
Polak David	4. 5. 2016	Ošep Anka	10. 6. 2016
Ponikvar Anja	4. 5. 2016	Ošep Črtomir	10. 6. 2016
Šijaković Barbara	4. 5. 2016	Vratanar Jon	10. 6. 2016
Potrč Maja	5. 5. 2016	Mežner Tina	14. 6. 2016
Vezjak Veronika	5. 5. 2016	Skočir Luka	14. 6. 2016
Černčec Uroš	6. 5. 2016	Umek Nejc	14. 6. 2016
Rant Alejandro Martin	9. 5. 2016	Zorko Uroš	14. 6. 2016
Kavčič Martin	10. 5. 2016	Dostanić Tamara	15. 6. 2016
Lah Benjamin	10. 5. 2016	Leban Eva	15. 6. 2016
Ružič Staša	11. 5. 2016	Povšič Tjaša	15. 6. 2016
Tominšek Alenka	12. 5. 2016	Petelin Kristina	16. 6. 2016
Tomšič Ahčin Luka	13. 5. 2016	Podnar Barbara	20. 6. 2016
Jerman Anže	27. 5. 2016	Arko Rozala	21. 6. 2016
Žlak Nik	27. 5. 2016	Ban Andraž	22. 6. 2016
Berk Nataša	30. 5. 2016	Sotler Jure	22. 6. 2016
Petek Ana	31. 5. 2016	Strauch Viktor	22. 6. 2016
Hostnik Andrej	2. 6. 2016	Vivod Žan	22. 6. 2016
Jurov Iva	2. 6. 2016	Vivoda Tjaša	22. 6. 2016
Kurent Urban	2. 6. 2016	Šokčević Anica	23. 6. 2016
Oblak Tina	2. 6. 2016	Globočnik Sara	24. 6. 2016
Puh Nives	2. 6. 2016	Novak Teja	28. 6. 2016
Salobir Jure	2. 6. 2016	Pušnik Neža	28. 6. 2016
Florijančič Ines	6. 6. 2016	Sever Ana	28. 6. 2016
Fink Natalija	7. 6. 2016	Braune Veronika	29. 6. 2016
Janša Jošt	7. 6. 2016	Potočnik Tumpaj Vesna	30. 6. 2016
Matko Špela	7. 6. 2016	Vodopivec Sara	30. 6. 2016
Šparovec Rok	7. 6. 2016	Slokar Urban	1. 7. 2016
Zidar Irma	7. 6. 2016	Hribar Teja	4. 7. 2016
Žlindra Maruša	7. 6. 2016	Senica Lenart	4. 7. 2016
Bergant Jernej	8. 6. 2016	Kraševc Manca	5. 7. 2016
Gregorin Irena	8. 6. 2016	Urancar Špela	5. 7. 2016
Grilj Rok	8. 6. 2016	Theuerschuh Ana Barbara	6. 7. 2016
Gros Vida	8. 6. 2016	Valek Stella Ana	6. 7. 2016
Meden Anja	8. 6. 2016	Možina Karin	7. 7. 2016
Sirc Tina	8. 6. 2016	Šolar Mihael	7. 7. 2016
Djordjević Anže	9. 6. 2016	Kolenko Ana	12. 7. 2016

Lazar Aljaž	13. 7. 2016	Urdih Tereza	25. 7. 2016
Bergant Gaber	15. 7. 2016	Aberšek Nina	26. 7. 2016
Ribič Nejc	19. 7. 2016	Omahen Vida	26. 7. 2016
Blokar Elizabeta	20. 7. 2016	Matjašič Tomaž	27. 7. 2016
Čandek Tina	20. 7. 2016	Herič Tjaša	29. 7. 2016
Tavčar Rok	20. 7. 2016		

Diplomanti dentalne medicine

Ilić Aleksandra	10. 5. 2016	Leban Maja	29. 6. 2016
Miljančič Klemen	11. 5. 2016	Vrčon Chris	4. 7. 2016
Šket Tea	25. 5. 2016	Kovačević Robert	6. 7. 2016
Žgur Lea	25. 5. 2016	Danilovska Ljubica	8. 7. 2016
Ogulin Anton	1. 6. 2016	Fajdiga Medeja	8. 7. 2016
Redenšek Nicole	1. 6. 2016	Stare Mojca	8. 7. 2016
Stojič Natalija	1. 6. 2016	Stvarnik Špela	8. 7. 2016
Žnidaršič Maša	1. 6. 2016	Šušterčič Tilen	8. 7. 2016
Rus Jure	21. 6. 2016	Ježovnik Ajda	11. 7. 2016
Zakošek Barbara	22. 6. 2016	Luzar Fink Maja	14. 7. 2016
Dichlberger Dita	23. 6. 2016	Gašperlin Darja	19. 7. 2016
Anzeljc Urška	24. 6. 2016	Tisov Eva	26. 7. 2016
Luštrik Matevž	24. 6. 2016		

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Sabath Larisa	5. 5. 2016	Sobočan Sanja	6. 7. 2016
Kovačič Katarina	10. 5. 2016	Žganec Jure	6. 7. 2016
Ribič Tjaša	1. 6. 2016	Cvetko Kim	8. 7. 2016
Mršič Una	3. 6. 2016	Rozman Matija	8. 7. 2016
Mesarič Petra	20. 6. 2016	Lubej Karmen	12. 7. 2016
Turk Alenka	27. 6. 2016	Kovačič Rok	14. 7. 2016
Cvikl Eva Nike	29. 6. 2016	Šinko - Gider Andreja	14. 7. 2016
Mumelj Lana	29. 6. 2016	Jernejšek Anamarija	18. 7. 2016
Jurič Hana	30. 6. 2016	Rmuš Milena	18. 7. 2016
Mohorko Tamara	30. 6. 2016	Stojnić Dragana	18. 7. 2016
Császár Ferenc	1. 7. 2016	Mumel Gregor	21. 7. 2016
Dolšak Urška	1. 7. 2016	Pernek Robert	21. 7. 2016
Lašič Maja	1. 7. 2016	Plos Katja	21. 7. 2016
Mitreva Cvetanka	1. 7. 2016	Sever David	21. 7. 2016
Močnik Mirjam	1. 7. 2016	Lisek Tanja	22. 7. 2016
Nikolic Sara	5. 7. 2016	Keršič Marina	29. 7. 2016
Tuksar Dajana	5. 7. 2016	Perše Špela	29. 7. 2016
Komel Andreja	6. 7. 2016	Ribeiro Takahashi Bruno	29. 7. 2016

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljani v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvlečka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvlečka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvlečki ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

Razprava, zaključek

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif itd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr itd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimeno-

nih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditve ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Številka s suplementom

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Knjiga

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a handson guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Poglavje v knjigi

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management.* New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Poročila s kongresov

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Pravne listine in zakoni

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Internetna stran

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. *FPR* [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ.* V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da se

strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recen-

zent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictrp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Journal article with organization as author

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-kijeji bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Journal article issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Journal article with type of article indicated

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priručnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Chapter in a book

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management.* New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Dissertations and theses, scientific reports

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Legal documents

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Web sites

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folk-med.ucla.edu/>

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. *FPR* [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Rok Kučan

MANAGING EDITOR

Hana Zavrtanik

PRODUCTION EDITORS

Valentina Ahac, Tjaša Gortnar,
Sara Kukman, Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Tjaša Divjak, Matej Goričar, Kristina Jevnikar, Vanesa Koračin, Nik Krajnc, Irena Krapež, Klemen Lovšin, Andraž Nendl, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika Vrabič

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

READER FOR ENGLISH

Kristijan Armeni

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Nonparel d. o. o.

FRONT COVER

Ajda Zelič

MEDICINSKI RAZGLEDI IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, Bowker International, Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, Ljubljana
Slovenian Research Agency
Student Organization of University
of Ljubljana

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 273 Measures of Multimorbidity: Review Article – *Eva Dolinšek, Natalija Fink, Marija Petek Šter*
- 283 Invasive Infections Caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* – *Matej Mavrič, Samo Jeverica, Janez Tomažič*
- 293 Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation with MitraClip System – *Miha Mrak, Jana Ambrožič, Matjaž Bunc*
- 305 Resorbable Osteosynthetic Materials – *Vida Šet, Simon Herman, Marko Macura*
- 315 Management of Acute Intra-Abdominal Infections – *Elvis Miljković, Bojana Beović, Tadeja Pintar*
- 329 Subungual Melanoma – A Case Report – *Dinko Zavrl Džananović, Nadja Alikadič, Nebojša Glumac, Dragica Maja Smrke*
- 337 Caroli Disease – *Saša Štupar, Diana Vozlič*
- 345 Post-Authorization Safety and Efficacy Study with Prolonged-Release Gliclazide (Gliclada®) in Patients with Type 2 Diabetes – *Miro Čokolič, Alenka Glavač Povhe, Breda Barbič-Žagar*
- 355 Diagnostic Challenge
- 359 News
- 371 List of Graduated Students
- 379 Guidelines for Authors