

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJI TEMI:  
NEURODEGENERATIVNE  
BOLEZNI  
OČESNE  
BOLEZNI



STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2 | maj 2024 | letnik 75

ODGOVORNI UREDNIK:  
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:  
Nina Kočevar Glavač

GOSTUJOČA UREDNIKA:  
Tomaž Bratkovič  
Tomaž Vovk

UREDNIŠKI ODBOR:

Žiga Jakopin  
Marjetka Korpar  
Mitja Kos  
Anja Pišlar  
Andrea Šetina  
Matjaž Tuš  
Dunja Urbančič  
Tomaž Vovk  
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:

Matejka Cvirn Novak  
Mirjana Gašperlin  
Sara Kenda  
Smiljana Milošev Tuševljak  
Janez Mravljak  
Helena Pavšar  
Aljaž Sočan

NASLOV UREDNIŠTVA /

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Slovensko farmacevtsko društvo,  
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana  
T.: +386 (01) 569 26 01  
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:  
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.  
Letna naročnina je 70 EUR.  
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM  
Fotografija na naslovnici: Shutterstock  
Naklada: 3.600 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society. Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih periodičnih znanstvenih publikacij.

Pomlad je letni čas sprememb, v katerem nam narava pokaže vso svojo pestrost. Podobno velja za drugo številko Farmacevtskega vestnika, v kateri prispevki pokrivajo raznolika področja od izbranih novosti v farmaciji, nevrodegenerativnih boleznih, kot sta Alzheimerjeva demenca in multipla skleroza, do očesnih boleznih.

Izbrane novosti na področju farmacije bomo začeli s perečo okoljsko problematiko obremenitve slovenskih vod s hormoni in izbranimi hormonskimi motilci. Avtorji prispevka nam bodo predstavili izsledek raziskave 36 vzorcev odpadnih in 33 rečnih vod. Sledi prispevek, ki nas bo seznanil z novostmi na področju nuklearno-medicinske teranostike, ki povezuje slikovno diagnostiko in ciljano radionuklidno zdravljenje različnih vrst rakov. S področja farmacevtske tehnologije nas bodo avtorji seznanili s sistemi za subkutano dostavo terapevtskih proteinov in peptidov. Zadnji prispevek s področja novosti na področju farmacije pa je prispevek o umetni inteligenci, ki je usmerjen v odkrivanje novih zdravil in predstavitev prednosti in slabosti velikih jezikovnih modelov.

Drugi sklop prispevkov naslavlja nevrodegenerativne bolezni. Multiplo sklerozo bomo obravnavali celostno, saj bo predstavljeno prepoznavanje bolezni in sodobni pristopi zdravljenja, katerih cilj je upočasnitev vnetnega in nevrodegenerativnega procesa bolezni. Sledita prispevka o bioloških zdravilih za zdravljenje multiple skleroze z izsledki kliničnih vrednotenj učinkovitosti in varnosti ter kliničen primer bolnice z multiplo sklerozo, kjer je bila med zdravljenjem potrebna menjava zdravila. Alzheimerjevo demenco bomo izpostavili s stališča zdravljenja z biološkimi zdravili. Obravnavali pa bomo tudi klinična primera bolnikov z demenco iz ambulante farmacevta svetovalca ter vlogo lekarniškega farmacevta pri prepoznavanju in zdravljenju demence.

V zadnjem vsebinskem sklopu bomo predstavili najpogostejše očesne bolezni otrok in njihovo obravnavo. Sledila bo predstavitev vloge farmacevta pri svetovanju o uporabi oftalmoloških zdravil ter prispevek o samozdravljenju težav z očmi s številnimi uporabnimi nasveti za vsakdanje delo v lekarni.

Uredniški odbor vam želi prijetno branje pestrih vsebin spomladanske številke Farmacevtskega vestnika.

izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič  
in prof. dr. Tomaž Vovk, gostujoča urednika  
prof. dr. Borut Štrukelj, odgovorni urednik



## VSEBINA / CONTENT

### IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 75 Andrej Grobin, Robert Roškar, Jurij Trontelj  
Ocena obremenitve slovenskih vod s hormoni in izbranimi hormonskimi motilci  
*Assessment of Slovenian waters' burden with hormones and selected endocrine disruptors*

### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI / REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 83 Petra Kolenc, Doroteja Novak, Marko Krošelj  
Radiofarmaki v teranostiki  
*Theranostic radiopharmaceuticals*
- 94 Mirjam Gosenca Matjaž, Pegi Ahlin Grabnar  
Subkutana dostava terapevtskih proteinov in peptidov  
*Subcutaneous delivery of therapeutic proteins and peptides*
- 105 Lina Savšek  
Sodobni pristop k zdravljenju multiple skleroze  
*Modern approach to treating multiple sclerosis*
- 120 Tomaž Bratkovič  
Biološka zdravila za zdravljenje multiple skleroze  
*Biologicals for the treatment of multiple sclerosis*
- 130 Mojca Lunder  
Biološke učinkovine pri Alzheimerjevi bolezni  
*Biopharmaceuticals for Alzheimer's disease*

### STROKOVNI ČLANKI / PROFESSIONAL ARTICLES

- 137 Alenka Horvat Ledinek  
Prepoznavanje multiple skleroze  
*Multiple sclerosis – symptoms and diagnosis*
- 143 Patricija Dolinar  
Vloga farmacevta pri svetovanju o uporabi oftalmoloških zdravil  
*The pharmacist's role in advising on the use of ophthalmic medicines*
- 150 Denis Baš, Špela Markelj  
Najpogostejše očesne bolezni otrok v ambulanti pediatria  
*Common eye diseases in children seen by pediatricians*
- 156 Ana Skerlovnik  
Samozdravljenje težav z očmi  
*Self-medication of eye problems*
- 163 Ana Kukenberger, Tilen Kranjc  
Umetna inteligenca v farmaciji – odkrivanje novih zdravil in veliki jezikovni modeli  
*Artificial intelligence in pharmacy – Drug discovery and large language models*

### KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE / SHORT SCIENTIFIC ARTICLES – CLINICAL CASES

- 171 Venceslava Bavčar, Ana Zgonc Škulj  
Vloga lekarniškega farmacevta pri prepoznavi in zdravljenju demence  
*The role of community pharmacists in the recognition and treatment of dementia*
- 179 Tina Kajan  
Izzivi pri delu farmacevta z bolniki z demenco  
*Pharmacist's challenges in patients with dementia*
- 185 Danila Hriberšek  
Klinični primer – izzivi farmakološkega zdravljenja multiple skleroze  
*Clinical case – Challenges of pharmacological treatment of multiple sclerosis*

### DRUŠTVENE VESTI



# OCENA OBREMENITVE SLOVENSКИH VOD S HORMONI IN IZBRANIMI HORMONSKIMI MOTILCI

## ASSESSMENT OF SLOVENIAN WATERS' BURDEN WITH HORMONES AND SELECTED ENDOCRINE DISRUPTORS

AVTORJI / AUTHORS:

asist. dr. Andrej Grobin, mag. farm.

prof. dr. Robert Roškar, mag. farm.

doc. dr. Jurij Trontelj, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrej.grobin@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Hormoni in nekatere zdravilne učinkovine v okolju delujejo kot kemični motilci endokrinega sistema (KMES), ki imajo lahko resne učinke na vodne organizme in človeka. Zaradi pomanjkljivih podatkov o njihovi pojavnosti in tveganjih smo razvili in validirali ultra občutljivo analizo metodo za kvantitativno določanje prisotnosti 25 različnih KMES. Z njo smo analizirali 36 vzorcev odpadnih in 33 rečnih vod in pri tem uspešno kvantificirali 16 KMES, z najvišjimi koncentracijami bisfenolov (BP) S, A in F, estriola in klormadinona ter koncentracijami nad varnimi za estradiol in etinil estradiol. Določili smo, da so čistilne naprave v splošnem uspešne pri odstranjevanju večine KMES, a so trenutno preobremenjene. Prisotnost BPA, estradiola, BPS in estrona predstavlja veliko tveganje v večini, prisotnost sinteznih steroidov pa v desetini vzorcev rečnih vod, pri čemer so varne meje v več vzorcih presežene tudi za dva velikostna razreda.

### KLJUČNE BESEDE:

čistilne naprave, kemični motilci endokrinega sistema, ocena tveganja, površinska voda

### ABSTRACT

Hormones and some active pharmaceutical ingredients can act as endocrine disruptors (EDs) in the environment, which can have serious effects on aquatic organisms and humans. Due to insufficient data on their occurrence and risks, we developed and validated an ultra-sensitive analytical method for quantitative determination of the occurrence of 25 different EDs. With it, we analyzed 36 wastewater and 33 river water samples and successfully quantified 16 EDs, with the highest concentrations of bisphenols (BPs) S, A and F, estriol and chlormadinone, and with concentrations above safe levels for estradiol and ethinyl estradiol. We determined that wastewater treatment plants are generally successful in the removal of most EDs but are currently overburdened. The presence of BPA, estradiol, BPS and estrone represents high risk in the majority, and the presence of synthetic steroids in a tenth of the river water samples, with the safe limits exceeded by two orders of magnitude in several samples.

### KEY WORDS:

endocrine disruptors, risk assessment, surface water, wastewater treatment plants





## ALI STE VEDELI?

- Tudi zdravilne učinkovine lahko delujejo kot kemični motilci endokrinega sistema.
- Podatki o prisotnosti problematičnih spojin v okolju so trenutno izrazito pomanjkljivi.
- Koncentracije nad priporočenimi varnimi vrednostmi v okolju smo določili za štiri spojine.
- Čistilne naprave so v splošnem uspešne v odstranjevanju bremena spojin, a so preobremenjene.

# 1 UVOD

Spojine, ki delujejo kot kemični motilci endokrinega sistema (KMES), so ena najpomembnejših skupin onesnaževal v vodnem okolju. To je še posebej pomembno za spojine, ki delujejo na estrogenske receptorje (ER), saj so učinkovite že v zelo nizkih koncentracijah. Tako smo v okviru naših raziskav kot osnovno farmakološko skupino obravnave izbrali estrogene hormone in zdravilne učinkovine, ki izkazujejo podobne učinke na ER. Ob tem so pomembna tudi onesnaževala s podobnimi učinki, s katerimi smo stalno v stiku, kot so npr. bisfenoli (BP), še posebej če upoštevamo njihovo razširjenost in obseg proizvodnje (1). Na trg, in posledično v okolje, stalno vstopajo vedno nove spojine, katerih uporaba sprva ni dovolj dobro regulirana (2). Tako so podatki o pojavnosti in netarčnih učinkih na organizme za nekatere skupine spojin še vedno pomanjkljivi, kar velja tudi za spojine, ki jih uporabljamo v manjšem, a vseeno pomembnem obsegu, npr. nekatera zdravila (3).

Večina zdravil, namenjenih uporabi v humani medicini, konča v odtokih komunalnega sistema. V veliki večini se estrogene spojine izločijo iz telesa po metabolizmu, manjši delež zdravilnih učinkovin se v odtočnih sistemih znajde tudi kot posledica nepravilnega odstranjevanja neuporabljenih zdravil. Voda iz odtokov se v večinskem deležu steka v čistilne naprave.

Problematika visokih koncentracij v odpadnih vodah in tveganja, povezana s tem, so še posebej pomembna, saj tudi do 10 % pretoka odpadnih vod pušča v okolje (4, 5). Tako KMES v visokih koncentracijah vstopajo v tla, kjer lahko sčasoma končajo v podzemni vodi in pitni vodi. Združeni narodi ocenjujejo, da do 80 % odpadnih vod po vsem svetu neobdelanih izpustimo v okolje, v razponu od 30 % v razvitih državah do 92 % v nerazvitih regijah (6). Poleg tega pa se globalno kot tudi v EU ob slabšanjih vremenskih

razmer in posledično vedno obsežnejših in intenzivnih sušnih obdobjih povečuje tudi ponovna uporaba obdelanih odpadnih vod v kmetijstvu za zalivanje rastlin (7).

Pojavnost KMES v vodnem okolju so potrdili v mnogih raziskavah po svetu, s koncentracijami od tistih pod 1 ng/L do velikostnega razreda µg/L (8–11). Te koncentracije so relativno nizke v primerjavi s tistimi, ki bi jih v okolju pričakovali ob tipičnih odmerkih zdravil (12), a je mnogo KMES zaradi svojega vpliva na delovanje hormonskega sistema učinkovitih že v zelo nizkih koncentracijah in pri teh koncentracijah v okolju predstavljajo tveganje za vodne organizme in človeka. Netarčni učinki KMES so lahko zelo problematični, saj lahko zaradi njih potencialno pride do razvoja rakavih obolenj in motenj imunskega, neuroendokrinega in reprodukativnega sistema (13, 14). Motnja slednjega predstavlja veliko breme sodobnih zdravstvenih sistemov, saj je povezan z negativnimi vplivi na plodnost (15, 16).

V literaturi je premalo metod, ki bi omogočale verodostojno opredelitev tveganja za določanje pojavnosti KMES v okolju, saj so večinoma osredotočene zgolj na majhen nabor spojin (17, 18). Dodatna omejitev večine že objavljenih metod pa je v tem, da je njihova sposobnost zanesljive določitve pojavnosti KMES v okoljskih koncentracijah določena zelo pavšalno s teoretičnimi izračuni vrednosti meje določljivosti (LOQ).

Zaradi pomanjkljivosti objavljenih analiznih metod in pomanjkljivih podatkov o pojavnosti določenih KMES v literaturi v prispevku predstavljamo validirano analizo metodo, primerno za spremljanje pojavnosti 25 KMES z največjim naborom naravnih hormonov (NH) in sinteznih steroidov (SS) do sedaj v različnih vrstah vod, ter zbrane rezultate njihove pojavnosti v vzorcih slovenskih rečnih in odpadnih vod. Pripravili smo tudi oceno tveganja, ki jih spojine v vodah predstavljajo.

## 2 MATERIALI IN METODE

### 2.1 VZORCI ODPADNIH VOD

V predhodno očiščene steklene 1-litrške vsebnike smo vzorčili vtoke in iztoke iz 18 različnih čistilnih naprav po Sloveniji. Najmanjša čistilna naprava je bila velikosti zgolj 400 in največja 360.000 populacijskih ekvivalentov. Za ekstrakcijo vzorcev odpadnih vod smo 250 mL alikvotom dodali enak volumen 25 mM fosfatnega pufrs s pH 7,0 in

jih ekstrahirali na polavtomatskem ekstrakcijskem sistemu Horizon Technologies SPE-DEX 4790 z uporabo ekstrakcijskih diskov Atlantic HLB H.

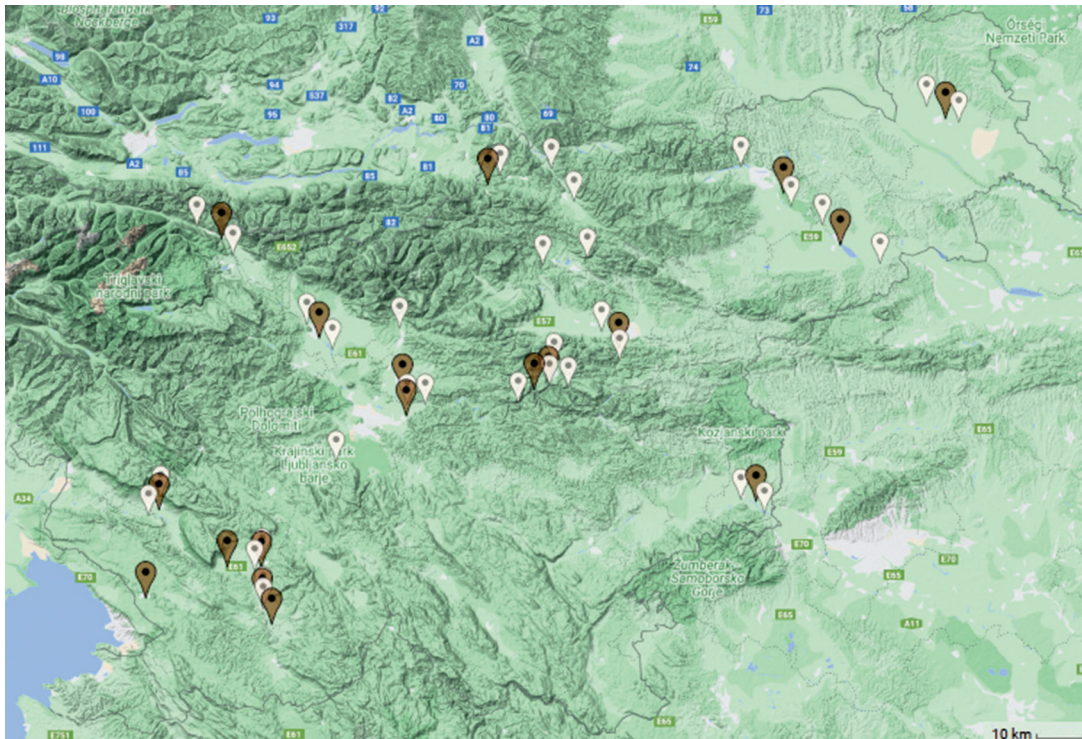
## 2.2 VZORCI POVRŠINSKIH VOD

V predhodno očiščene steklene 1-litrške vsebnike smo na globini 1 metra s pomočjo teleskopske palice za vzorčenje zbrali 33 vzorcev rečnih vod iz 15 rek, v katere so speljani iztoki iz obravnavanih čistilnih naprav. Lokacije vzorčenja so prikazane na sliki 1. Za ekstrakcijo vzorcev rečnih vod smo uporabili ekstrakcijo na trdnem nosilcu s kartušami Phenomenex Strata X s polimerno reverzno fazo. Na predhodno aktivirano kartušo smo nanесли 200 mL vzorca vode s prilagojeno vrednostjo pH 4, nato smo sorbent posušili in ekstrakte eluirali z 2 mL ekstrakcijskega topila, jih posušili v vodni kopeli s prepihanjem z dušikom in jih nato ponovno raztopili v 200  $\mu$ L rekonstitucijskega topila. 50-mikrolitrski alikvot tega smo nato v posebnem postopku še derivatizirali z danzil kloridom, preostanek vzorca pa smo analizirali neposredno (18).

## 2.3 INSTRUMENTALNA ANALIZA

Obe vrsti vzorcev smo analizirali s tekočinskim kromatografom Agilent 1290 Infinity, sklopljenim z masnim detektorjem vrste trojni kvadrupol Agilent 6460 (18). V vzorcih smo določali koncentracije 25 KMES z visokim tveganjem v njihovih ekološko relevantnih koncentracijah iz skupin NH (estradiol (E2), estron (E1), estriol (E3), testosteron, kortikosteron, progesteron), SS, ki jih uporabljamo za kontracepcijo in zdravljenje simptomov menopavze (etinil estradiol (EE2), drospirenon, klormadinon acetat, norgestrel, gestoden, tibolon, noretindron, dienogest, ciproteron) in bisfenolov (BPS, BPA, BPF, BPE, BPAF, BPAP, BPB, BPC, BPG in BPZ).

Metodo smo v celoti validirali v smislu selektivnosti (signali brez presluhov), delovnega območja ( $R^2$  nad 0,999 za večino analitov v širini območja treh velikostnih razredov), večparametrične določitve dejanskih mej določljivosti (od 60 pg/L do 2,8 ng/L), točnosti (81–117 %), natančnosti (RSD < 20 %), izkoristka (73–118 %), učinka ozadja (–20,6 do 23,4 %) in stabilnosti (> 90 % v 48 urah). Za še dodatno



*Slika 1: Lokacije vzorčenja površinskih vod, predstavljene na zemljevidu. Bele oznake predstavljajo lokacije vzorčenja rečnih vod, rjave pa predstavljajo čistilne naprave. Slike zemljevida pridobljene na maps.co.*

*Figure 1: Surface water sampling locations presented on a geographical map. White pins represent surface water sampling locations while brown pins represent wastewater treatment plants. Map image courtesy of maps.co.*



potrditev točnosti izmerjenih koncentracij smo izvedli tudi standardni dodatek za oceno relativnega učinka ozadja, ki je pokazal, da metoda tudi brez dodatka daje ustrezne rezultate.

## 2.4 OCENA TVEGANJA IN SPEARMANOVA KORELACIJSKA ANALIZA

Ocene tveganja spojin smo izvedli s tristopenjskim sistemom, ki razvršča snovi v skladu z njihovim potencialom za strupenost za vodne organizme. Izračunali smo količnik tveganja (*risk quotient*, RQ), delež preseganja vrednosti predvidene koncentracije brez učinka (Fq) in prioritetni indeks (PI). Dodatno smo v okviru ocene tveganja izračunali še estradiolske ekvivalente.

Za določitev povezav med različnimi družbeno-ekonomskimi dejavniki, povezanimi z onesnaženostjo vode, smo izvedli Spearmanovo korelacijsko analizo z vtičnikom Real Statistics v programu Microsoft Excel (19). Za izračune smo uporabili podatke Statističnega urada RS.

# 3 REZULTATI IN RAZPRAVA

## 3.1 POJAVNOST KMES V VODAH

V odpadnih vodah v vtokih čistilnih naprav smo določili koncentracije bisfenolov A, F in S v koncentracijah, višjih od 1 µg/L, s 100-odstotno frekvenco zaznavanja, BPE pa v koncentracijah pod 1 µg/L v 44 % vzorcev.

Koncentracije večine bisfenolov so v iztokih (v primerjavi z vtoki) izrazito nižje, razen BPA. Koncentracije NH v vtokih so tudi do 1 µg/L, v iztokih pa so izrazito nižje. Izjema je E2, kjer so koncentracije v obeh vrstah vzorcev odpadnih vod primerljive.

Od 9 SS, ki smo jih vključili v raziskavo, smo jih določili 7, čeprav EE2 le v 27 % vzorcev rečnih vod. Vse izmerjene koncentracije SS so primerljive ali celo višje od koncentracij NH tudi v iztokih iz čistilnih naprav, kar poudarja pomen njihovega spremljanja v okolju. V iztokih smo zaznali drospirenon v več kot 25 % vzorcev in v nižjih koncentracijah kot v vtokih.

V rečnih vodah so koncentracije BPA, BPS in NH višje v vzorcih, odvzetih po čistilni napravi v primerjavi s tistimi,

odvzetimi pred čistilno napravo. Pogostosti zaznave so v obeh vrstah vzorcev rečnih vod primerljive, medtem ko so pri NH pogostnosti še višje v vzorcih, odvzetih po čistilnih napravah, za E1 in E3. Zanimivo je, da je na primer faktor redčenja rečnih vod v čistilni napravi 9 s povprečnim vtočnim pretokom 1,2 m<sup>3</sup>/s in rečnim pretokom 74,2 m<sup>3</sup>/s približno 62. Vsota koncentracij KMES v vzorcih rečnih vod pred in po čistilni napravi 9 je 13 oziroma 55 ng/L. Razliko pripisujemo prispevku čistilne naprave. Ker je vsota koncentracij v iztoku čistilne naprave 9 357 ng/L s faktorjem redčenja 62, bi pričakovali skupno povečanje koncentracije v rečni vodi za 5,8 ng/L. Temu pa ni tako, saj se le-ta poveča za 42 ng/L, kar pomeni, da je prisotnost KMES v vodi za več kot 7-krat večja, kot bi pričakovali zgolj na podlagi redčenja iztokov iz čistilne naprave. To nakazuje na to, da so KMES bolj obstojni v okolju, kot bi pričakovali zgolj iz prispevka iztokov iz čistilne naprave in njihovega redčenja v rekah, kar se sklada z ugotovitvami drugih raziskovalcev, ki so proučevali sorodne hormone spojine (20). Pomembno je omeniti, da bi lahko prispevek drugih virov, ki vstopajo v rečne vode mimo čistilnih naprav, ter povratna pretvorba konjugatov v osnovne molekule estrogenov nekoliko izkrivljala te rezultate, in tudi, da pretok iz čistilne ni popolnoma enak vtoku v čistilno napravo, a sta primerljiva, zato smo računali s slednjim, ker podatki o iztoku iz čistilnih naprav niso bili dostopni.

Podobno kot za NH so tudi za predstavnika SS noretindron in drospirenon frekvence zaznavanja in koncentracije primerljive tako v vzorcih rečnih kot odpadnih vod. Vendar pa smo EE2, norgestrel in klornadinon zaznali v merljivih (čeprav nizkih) povprečnih koncentracijah od 0,2 do 11 ng/L v nekaj vzorcih rečnih vod, čeprav jih nismo zaznali v iztokih iz čistilnih naprav, kar kaže na druge vire onesnaženja. V primeru KMES, vključenih v našo raziskavo, bi lahko drugi viri prispevali do 50 % prisotnega onesnaženja nekaterih onesnaževal, saj se na primer pogostost zaznavanja poveča z 29 % na 53 % za BPF in s 36 % na 67 % za E3 v vzorcih rečnih vod pred in po čistilnih napravah. Možno je, da se KMES sproščajo v okolje v vodah, ki v reke vstopajo neobdelane in iz kompaktnih domačih čistilnih naprav (vzdolž 3,5 km dolgega odseka rek pred našimi nizvodnimi vzorčnimi mesti), saj se je že izkazalo, da so le-te manj učinkovite v zmanjšanju parametrov biološkega onesnaženja kot komunalne čistilne naprave (21). Del neskladij lahko pripišemo tudi časovnemu nihanju koncentracij in vzorčenju, ki kljub dobremu načrtovanju in izdatnemu trudu ni moglo zagotoviti popolnoma reprezentativne slike sistema.



### 3.2 ODSTRANJEVANJE KMES V ČISTILNIH NAPRAVAH IN KORELACIJSKA ANALIZA

Izračuni učinkovitosti odstranjanja KMES v čistilnih napravah kažejo, da je le-ta zelo dobra (poteče v večinskem obsegu) za večino KMES, z izjemo E2 in BPA, kar je za slednjega tudi v skladu z ugotovitvami drugih raziskovalcev (22). Stopnja odstranjanja za E2 je od 0 do 44 % (v kompozitnih vzorcih). To je morda povezano s prisotnostjo konjugatov E2, ki lahko opazno zmanjšajo stopnjo odstranitve estrogenov (23). Samo v treh čistilnih napravah je bila odstranitev E2 skoraj popolna. Rezultati kažejo, da bi lahko bile manjše čistilne naprave učinkovitejše pri odstranjanju KMES, ki se v čistilnih napravah težje odstranjujejo. A ker smo te tri meritve izvedli v trenutnih vzorcih in ne kompozitnih, so potrebne nadaljnje raziskave, da potrdimo to domnevo. Po drugi strani pa je treba omeniti, da so vse vključene čistilne naprave mehansko-biološkega tipa, kot določa zakonodaja EU (24). Imajo zelo podobne metode delovanja, zato menimo, da so razlike v obsegu uporabljenih tehnologij odstranjanja zelo majhne in zato niso ključni razlog za razlike v učinkovitosti odstranjanja E2 in BPA med posameznimi čistilnimi napravami.

Rezultati Spearmanove korelacijske analize kažejo, da prisotnost različnih bisfenolov (BPS, BPA, BPF in BPE) in estrogenov (E3, E2, E1 in progesteron) v vtokih v čistilne naprave močno pozitivno korelira med seboj in s parametri, ki nakazujejo na večjo gostoto človeške populacije in s tem posledično tudi obremenitve vtokov čistilnih naprav (večje število prebivalcev in velikost čistilne naprave, skupni zaslužek podjetij v regiji in povprečna količina zbranih smeti na osebo). Pojavnost drospirenona, SS z najvišjo pogostostjo zaznave v vtokih, izrazito pozitivno korelira s pojavom BP in NH, ostali SS pa imajo v tem odnosu negativne korelacije. Posledično opazimo tudi močne negativne korelacije med stopnjo učinkovitosti odstranjanja in parametri, ki so povezani z višjo obremenitvijo vtokov, kot so seštevki koncentracij KMES v vtokih in pretok odpadnih vod v čistilne naprave ter ostalih socialno-ekonomskih parametrov, ki vplivajo na učinkovitost odstranjanja.

Rezultati kažejo, da se zelo visoke koncentracije KMES v vtokih v čistilne naprave v kombinaciji z visokimi pretoki tudi pri visokih učinkovitostih odstranjanja še vedno prevedejo v relativno visoke koncentracije KMES v iztokih in posledično do velikih količin KMES, ki vstopajo v sprejemne reke, kar vodi do velike okoljske obremenitve. Dodatno ugotovimo tudi, da je stopnja učinkovitosti odstranjanja,

izračunana iz znižanja estrogenske aktivnosti vzorcev odpadnih vod, v povprečju 61%, kar je posledica zlasti slabega odstranjanja E2.

Poleg tega lahko velika obremenitev z onesnaževali, ki vstopajo v čistilne naprave, povzroči zmanjšane stopnje odstranjanja, kar dodatno poveča koncentracije v odpadnih vodah, kot je že bilo prikazano pri odstranjanju organske snovi (25). To je v našem primeru še posebej očitno pri bisfenolih in NH, saj obe skupini KMES pomembno prispevata k večjim obremenitvam čistilnih naprav v večjih mestih in posledično povzročata njihovo večjo pojavnost v rečnih vodah.

### 3.3 OCENA TVEGANJA KMES

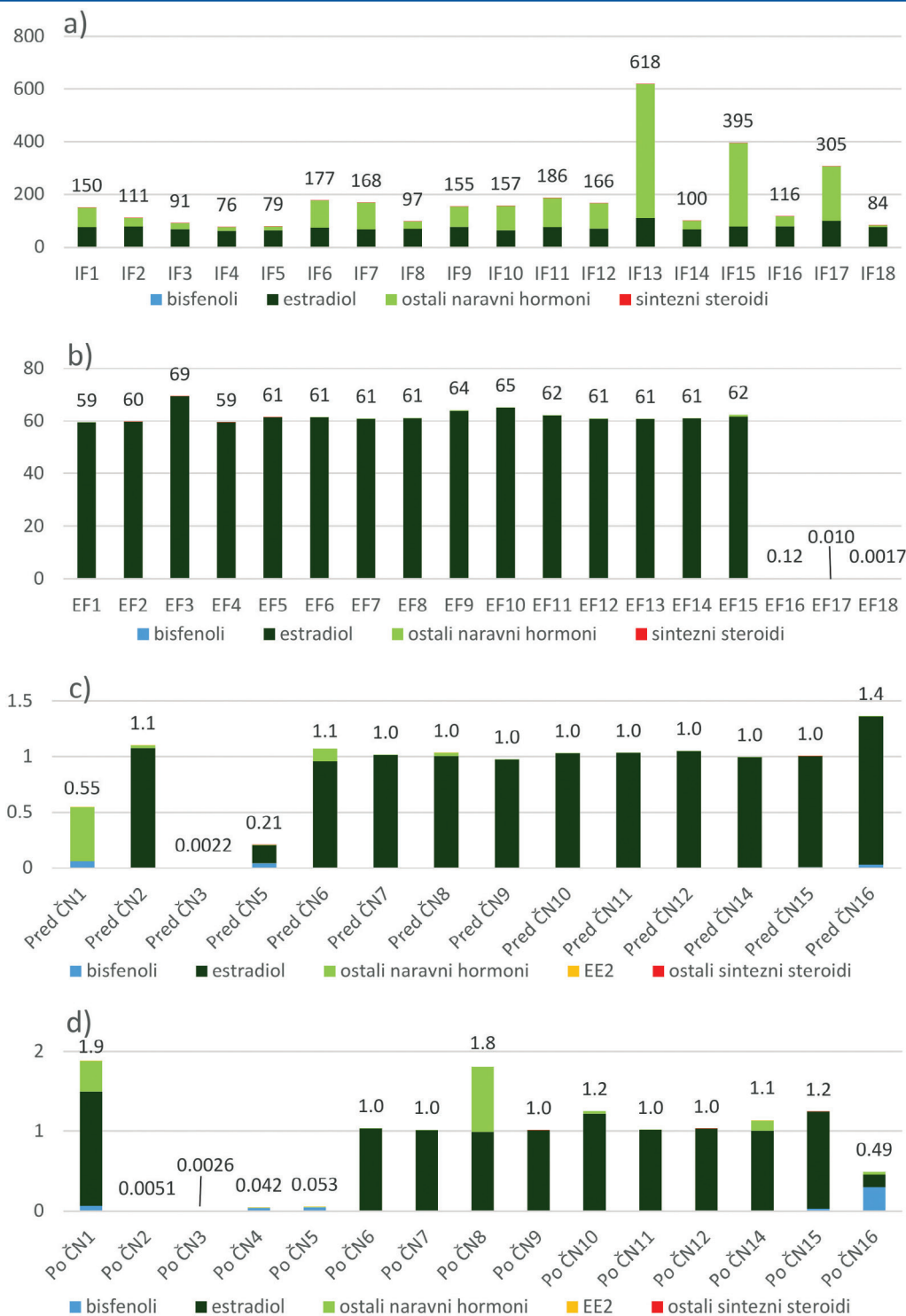
Tveganja, določena za nekatere KMES v naši raziskavi, so v vzorcih rečnih vod alarmantno visoka. RQ, določeni za BPS in BPA, so zelo visoki v obeh vrstah vzorcev rečnih vod. Slednje še posebej velja za BPA, ki ima določeno vrednost RQ več kot 350 in razpon RQ z najvišjo vrednostjo nad 2500. Za BPS je več kot trikrat višja vrednost RQ opažena v vzorcih rečnih vod, odvzetih po čistilni napravi. To kaže, da v večini vzorcev rečnih vod prisotnost BPA in BPS predstavlja zelo veliko tveganje za vodne organizme, kar je zaskrbljujoče.

Podobno lahko opazimo med NH. Vrednosti ocene tveganja, določene za testosteron, progesteron in E3, določajo nizko do zanemarljivo tveganje, medtem ko so tveganja, povezana s prisotnostjo E1 in E2, v večini vzorcev visoka. Vrednosti RQ, izračunane iz mediane za več geografsko različno zajetih vzorcev SS so nič za obe vrsti vzorcev rečnih vod zaradi njihove nizke stopnje zaznave v vzorcih. Posledično ocena tveganja kaže, da pojav SS v večini vzorcev ne predstavlja tveganja, kar pa seveda ni nujno res, saj le-ti predstavljajo visoka, a pomembna tveganja v desetini vzorcev.

Zavedati se moramo tudi tveganj, povezanih s prisotnostjo tistih KMES v odpadnih vodah, ki imajo vrednosti RQ precej nad 1000 v vtokih v čistilne naprave (testosteron, BPA, BPS, E3, E2) in v iztokih (BPA in E2). Ugotovljene visoke koncentracije in pojavnost teh spojin v odpadnih vodah predstavljajo dejanska tveganja za človeka zaradi puščajočih kanalizacijskih cevi na poti do čistilnih naprav in na njihovih vtokih v čistilne naprave ter uporabe obdelane vode v kmetijstvu (26, 27).

Ker smo v drugih raziskavah pokazali, da so estrogenski učinki različnih KMES aditivni, smo izračunali tudi celokupen estradiolski ekvivalent vseh 25 KMES v vodnih vzorcih. Njihove vrednosti so predstavljene na sliki 2. Vrednosti





Slika 2: Skupni estradiolski ekvivalenti v ng/L po izbranih spojinah (na y osi) in skupinah v a) vtokih čistilnih naprav, b) iztokih čistilnih naprav in vzorcih rečnih vod, odvzetih c) pred in d) za čistilnimi napravami v posameznih vzorcih (x os).

Figure 2: Total estradiol equivalents in ng/L by substances and substance groups (y axis) in wastewater treatment plant (WWTP) a) influents, b) effluents and surface water samples taken c) before and d) after WWTPs in individual samples (x axis).

estradiolskega ekvivalenta v dotokih so zgolj nekoliko višje od tistih v iztokih, medtem ko so vrednosti v rečnih vodah bistveno nižje. Vseeno pa so te vrednosti v razponu od 0,0039 do 1,9 ng/L v posameznih vzorcih rečnih vod. Povprečne vrednosti ekvivalenta za vse vzorce rečnih vod so 0,89 ng/L pred čistilno napravo in 0,87 ng/L po čistilni napravi. Ti vrednosti sta izrazito višji od trenutno varno postavljene meje pri 0,009 ng/L, ob tem pa je opazen tudi doprinos čistilnih naprav k povišanju vrednosti v vzorcih rečnih vod po iztokih iz čistilnih naprav (28). Največji prispevek k vrednosti ekvivalenta v testiranih vzorcih predstavlja prisotnost E2 in EE2. Če to pretvorimo v skupno estrogensko vrednost RQ v posameznih vzorcih, dobimo vrednosti 99 oziroma 96, v rekah pred in po čistilnih napravah. To kaže, da so tveganja, povezana z estrogensko aktivnimi snovmi, vključenimi v našo raziskavo, zaskrbljujoče visoka, saj je vrednost višja od 1 (predstavlja visoko tveganje) za dva velikostna razreda.

## 4 SKLEP

V okviru naših raziskav smo celovito obravnavali problematiko obremenitve slovenskih vod s hormoni in drugimi pomembnimi KMES. Ugotovili smo, da so podatki o prisotnosti najbolj problematičnih spojin v okolju, še posebej SS, izrazito pomanjkljivi. Zato smo za njihovo vrednotenje razvili ultra občutljivo analizo metodo, ki kot prva v literaturi omogoča kvantitativno določanje prisotnosti kar 25 različnih KMES iz skupin NH, SS ter bisfenolov v površinskih vodah, validirana in uporabljena pa je bila tudi za analizo v odpadnih in pitnih vodah.

Nadalje smo z metodo uspešno analizirali večje število vzorcev odpadnih in povezanih površinskih vod iz cele Slovenije. V vzorcih odpadnih in rečnih vod smo uspešno določili koncentracije 16 KMES, pri čemer so bile najvišje koncentracije bisfenolov S, A in F ter E3 in klormadinona v vzorcih odpadnih do 35 µg/L in rečnih vod do 400 ng/L. Koncentracije nad priporočenimi varnimi vrednostmi v okolju smo določili tudi za E2 in EE2. Pri tem smo pokazali, da so čistilne naprave v splošnem uspešne v odstranjevanju večjega dela bremena KMES. Kljub temu pa njihove velike obremenitve in neuspešno odstranjevanje nekaterih bisfenolov in estrogenov povzročata opazno povišanje koncentracij teh KMES v rečnih vodah, v katere so speljani izpusti iz čistilnih naprav. Ocena tveganja spojin v vzorcih je po-

kazala, da prisotnost BPA, E2, BPS in E1 predstavlja veliko tveganje v rečnih vodah s kvocientom tveganja tudi do 450. Tveganje, ki ga predstavlja prisotnost SS v rečnih vodah, je prav tako visoko v skoraj desetini vzorcev.

Tako smo s pomočjo širokega nabora podatkov iz meritev 25 izbranih KMES v vodah ovrednotili njihovo pojavnost v rekah, ocenili doprinos čistilnih naprav in kot prvi razjasnili povezave med človeško dejavnostjo in obremenitvijo čistilnih naprav s KMES. Rezultati kažejo na to, da so čistilne naprave trenutno preobremenjene, zato je nujno zmanjševati količino KMES v odpadnih vodah in nadaljevati z raziskavami o njihovi pojavnosti ter predlagati izboljšavo obstoječih ali razvoj novih tehnik razgradnje v čistilnih napravah.

## 5 LITERATURA

1. Wells EM. Bisphenol A. In: Nriagu J, editor. *Encyclopedia of Environmental Health (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2019 [cited 2023 Jul 30]. p. 424–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124095489106438>
2. Wang Z, Walker GW, Muir DCG, Nagatani-Yoshida K. Toward a Global Understanding of Chemical Pollution: A First Comprehensive Analysis of National and Regional Chemical Inventories. *Environ Sci Technol*. 2020 Mar 3;54(5):2575–84.
3. Rocha MJ, Rocha E. Synthetic Progestins in Waste and Surface Waters: Concentrations, Impacts and Ecological Risk. *Toxics*. 2022 Apr;10(4):163.
4. Nguyen HH, Venohr M. Harmonized assessment of nutrient pollution from urban systems including losses from sewer exfiltration: a case study in Germany. *Environ Sci Pollut Res*. 2021 Dec 1;28(45):63878–93.
5. Rueedi J, Cronin AA, Morris BL. Estimation of sewer leakage to urban groundwater using depth-specific hydrochemistry. *Water Environ J*. 2009;23(2):134–44.
6. Koncagül E, Tran M, Connor R, Uhlenbrook S, Cordeiro Ortigara AR. *The United Nations world water development report 2017: wastewater: the untapped resource; facts and figures* [Internet]. United Nations World Water Assessment Programme; 2017 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000247553>
7. Directorate-General for Environment. *Water reuse: New EU rules to improve access to safe irrigation* [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 2]. Available from: [https://environment.ec.europa.eu/news/water-reuse-new-eu-rules-improve-access-safe-irrigation-2023-06-26\\_en](https://environment.ec.europa.eu/news/water-reuse-new-eu-rules-improve-access-safe-irrigation-2023-06-26_en)
8. Casado J, Brigden K, Santillo D, Johnston P. Screening of pesticides and veterinary drugs in small streams in the European Union by liquid chromatography high resolution mass spectrometry. *Sci Total Environ*. 2019 Jun 20;670:1204–25.
9. Chen H, Jing L, Teng Y, Wang J. Characterization of antibiotics in a large-scale river system of China: Occurrence pattern, spatiotemporal distribution and environmental risks. *Sci Total Environ*. 2018 Mar 15;618:409–18.



10. Pan Y, Zhang H, Cui Q, Sheng N, Yeung LWY, Sun Y, et al. Worldwide Distribution of Novel Perfluoroether Carboxylic and Sulfonic Acids in Surface Water. *Environ Sci Technol*. 2018 Jul 17;52(14):7621–9.
11. Yao B, Li R, Yan S, Chan SA, Song W. Occurrence and estrogenic activity of steroid hormones in Chinese streams: A nationwide study based on a combination of chemical and biological tools. *Environ Int*. 2018;118:1–8.
12. MSD. MSD Manual Professional Edition. 2021 [cited 2021 Mar 3]. Table: Usual Dosages of Commonly Prescribed Antibiotics[a]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/v1000272>
13. Marmugi A, Lasserre F, Beuzelin D, Ducheix S, Huc L, Polizzi A, et al. Adverse effects of long-term exposure to bisphenol A during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice. *Toxicology*. 2014 Nov 5;325:133–43.
14. Richmond EK, Grace MR, Kelly JJ, Reisinger AJ, Rosi EJ, Walters DM. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) are ecological disrupting compounds (EcoDC). *Elem Sci Anth*. 2017 Nov 13;5(0):66.
15. Marques-Pinto A, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect*. 2013 Sep 17;2(3):R15–29.
16. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: Consequences for female fertility. *J Endocrinol*. 2017 Jun;233(3):R109–29.
17. Fang TY, Praveena SM, deBurbure C, Aris AZ, Ismail SNS, Rasdi I. Analytical techniques for steroid estrogens in water samples - A review. *Chemosphere*. 2016 Dec 1;165:358–68.
18. Grobin A, Roškar R, Trontelj J. A robust multi-residue method for the monitoring of 25 endocrine disruptors at ultra-trace levels in surface waters by SPE-LC-MS/MS. *Anal Methods*. 2023 Jun 1;15(21):2606–21.
19. Zaiontz C. Real Statistics Using Excel [Internet]. 2023 [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://www.real-statistics.com/>
20. Writer JH, Ryan JN, Keefe SH, Barber LB. Fate of 4-Nonylphenol and 17 $\beta$ -Estradiol in the Redwood River of Minnesota. *Environ Sci Technol*. 2012 Jan 17;46(2):860–8.
21. Karczmarczyk A, Bus A, Baryła A. Assessment of the Efficiency, Environmental and Economic Effects of Compact Type On-Site Wastewater Treatment Plants—Results from Random Testing. *Sustainability*. 2021 Jan;13(2):982.
22. Kovačič A, Česen M, Laimou-Geraniou M, Lambropoulou D, Kosjek T, Heath D, et al. Stability, biological treatment and UV photolysis of 18 bisphenols under laboratory conditions. *Environ Res*. 2019 Dec 1;179:108738.
23. Liu Z hua, Lu G ning, Dang Z, Rittman B. Removal of Natural Estrogens and Their Conjugates in Municipal Wastewater Treatment Plants: A Critical Review. *Environ Sci Technol*. 2015 Apr 6;49(9):5288–300.
24. Steichen R. Council Directive of 21 May 1991 concerning urban waste water treatment (91/271/EEC) [Internet]. OJ L, 01991L0271 Jan 1, 2014 p. 40. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/2014-01-01/eng>
25. Wang T, Xiao L, Lu H, Lu S, Zhao X, Liu F. Effect of the Influent Substrate Concentration on Nitrogen Removal from Summer to Winter in Field Pilot-Scale Multistage Constructed Wetland-Pond Systems for Treating Low-C/N River Water. *Sustainability*. 2021 Jan;13(22):12456.
26. Wear SL, Acuña V, McDonald R, Font C. Sewage pollution, declining ecosystem health, and cross-sector collaboration. *Biol Conserv*. 2021 Mar 1;255:109010.
27. Helmecke M, Fries E, Schulte C. Regulating water reuse for agricultural irrigation: risks related to organic micro-contaminants. *Environ Sci Eur*. 2020 Jan 18;32(1):4.
28. SCHEER. Scientific Opinion on 'Draft Environmental Quality Standards for Priority Substances under the Water Framework Directive' 17-Alpha-Ethinylestradiol (EE2), Beta-Estradiol (E2) and Estrone (E1) [Internet]. European Commission; 2022 Jan. Available from: [https://health.ec.europa.eu/publications/scientific-opinion-draft-environmental-quality-standards-priority-substances-under-wfd-17-alpha\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/scientific-opinion-draft-environmental-quality-standards-priority-substances-under-wfd-17-alpha_en)

# RADIOFARMAKI V TERANOSTIKI

## THERANOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS

AVTORJI / AUTHORS:

doc. dr. Petra Kolenc, mag. farm., spec.<sup>1,2</sup>

asist. dr. Doroteja Novak, mag. farm.<sup>1,2</sup>

asist. dr. Marko Krošelj, mag. farm., spec.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Klinika za nuklearno medicino,  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: petra.kolenc@kolj.si

## 1 RADIOFARMAKI

**Radiofarmaki** so radioaktivna zdravila. Poenostavljeno lahko rečemo, da so sestavljeni iz dveh delov. Prvi del predstavlja vektorski del oz. ligand, ki je odgovoren za vezavo radiofarmaka na specifično makromolekulsko tarčo, npr. receptor na membrani tumorske celice. Drugi del radiofarmaka predstavlja radioaktivna komponenta – radionuklid (radioaktivni izotop). Vektorski del v principu služi kot transportni sistem za dostavo radionuklida na tarčno mesto. Množina vektorja je tipično v subterapevtskem območju, farmakološki učinek pa je praviloma posledica delovanja radioaktivne komponente. Glede na namen uporabe oz. tip sevanja delimo radiofarmake na **radiodiagnostike**, ki jih uporabljamo pri opredeljevanju bolezni, in **radioterapevtike**, ki jih uporabljamo v procesu zdravljenja (slika 1). Vektorski del molekule lahko predstavlja majhna organska ali anorganska molekula, peptid, protein, vključno s proti-

## POVZETEK

Radiofarmaki so radioaktivna zdravila, ki jih glede na namen uporabe oz. tip sevanja delimo na radiodiagnostike, ki jih uporabljamo pri opredeljevanju bolezni, in radioterapevtike, za uporabo v procesu zdravljenja. Izraz teranostika izhaja iz združitve besed »terapija« in »diagnostika«. Na področju nuklearne medicine koncept teranostike implementiramo s povezovanjem slikovne diagnostike in ciljanega radionuklidnega zdravljenja. V prispevku se bomo seznanili s primeri povečane izraženosti molekularnih tarč na tumorskih celicah in radiofarmaki, ki se selektivno vežejo nanje. Kot primere predstavljamo uveljavljene teranostične pare radiofarmakov, ki jih uporabljamo pri obravnavi bolnikov z raki, ki imajo na površini celic izražene somatostatinske receptorje ali prostatični specifični membranski antigen. Pogledali si bomo primer translacijske raziskave razvoja potencialnih radiofarmakov, ki se selektivno vežejo na holecistokinin-2/gastrinski receptor. V zadnjem delu se bomo seznanili še s primerom z aktualnega področja, kjer je tarča za eventualno vezavo radiofarmaka, prisotna v tumorskem mikrookolju in ne na sami rakavi celici, tj. fibroblaste aktivirajoči protein.

## KLJUČNE BESEDE:

ciljano radionuklidno zdravljenje, nuklearna medicina, radioaktivnost, radiofarmaki, teranostika

## ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are radioactive drugs that, based on their intended use or type of radiation, are categorized into radiodiagnostics, used in disease identification, and radiotherapeutics, employed in the treatment process. The term "theranostics" stems from the combination of the words "therapy" and "diagnostics." In the field of nuclear medicine, the concept of theranostics is implemented by integrating molecular imaging technique and targeted radionuclide therapy. In the present work, we describe examples of overexpression of molecular targets on tumour cells and radiopharmaceuticals that selectively target them. We present established theranostic pairs of radiopharmaceuticals used in the treatment of patients with tumours expressing somatostatin receptors or prostate-specific membrane



antigen on cell surfaces. In the following we present a translational study employing potential radiopharmaceuticals that selectively target the cholecystokinin-2/gastrin receptor. In the final part, we will shift from molecular targets overexpressed on cell surface to the target expressed in the tumour microenvironment, namely fibroblast-activating protein.

#### KEY WORDS:

nuclear medicine, radioactivity, radiopharmaceuticals, targeted radionuclide therapy, theranostic

telesi in fragmenti protiteles, ali nanodelci. Radionuklid je nanj vezan kovalentno, če gre za radioaktivne nekovine (npr. fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), jod-123 ( $^{123}\text{I}$ )), v primeru radioaktivnih izotopov kovinskih elementov (npr. indij-111 ( $^{111}\text{In}$ ), galij-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) ali tehneций-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )) pa vektorsko molekulo ustrezno modificiramo z dodatkom bifunkcionalnega kela-torja oz. BFC (*bifunctional chelator*), ki ga kovalentno ve-žemo na vektorsko molekulo. V zadnjem koraku priprave radiofarmaka – v procesu radiooznačevanja – pa BFC veže radioaktivni izotop (slika 2, zgoraj levo).

## 1.1 RADIONUKLIDI

Radioaktivni razpad je proces, pri katerem pride z oddaja-njem delcev in/ali fotonov do transformiranja nestabilnega jedra v stabilnejše jedro. V samem procesu razpada prihaja do sproščanja energije. V osnovi je radioaktivni razpad je-drski (nuklearni) proces, ki ga povzroča nestabilnost jedra. Pri prehodu sevanja (v obliki delcev ali elektromagnetnega valovanja) skozi snov prihaja do prenosa energije. Osnovna mehanizma prenosa energije sta ionizacija in vzbujanje atomov ter molekul v snovi. Večina energije se v končni fazi pretvori v toploto. Ker pa ima ionizacijski efekt ostale pomembne posledice, imenujemo sevanje, ki se sprošča pri radioaktivnem razpadu, ionizirajoče sevanje.

Namen uporabe **diagnostičnih radionuklidov** je slikovni prikaz porazdelitve radioaktivnosti v telesu, do katere pride po aplikaciji radiofarmaka. Sevanje zaznavamo zunaj telesa, zato za diagnostične namene uporabljamo radionuklide, ki pri radioaktivnem razpadu izsevajo prodorne žarke gama, ali pa ti nastanejo v sekundarnem procesu po razpadu jedra (slika 1, levo). Takšna razpada sta razpad gama in razpad  $\beta^+$ , pri katerem se v prvi stopnji izseva pozitron. Takšen pozitron tvori skupaj z elektronom pozitronij, ki ima življenjsko dobo nekaj milisekund, nato pa anihilira, pri če-

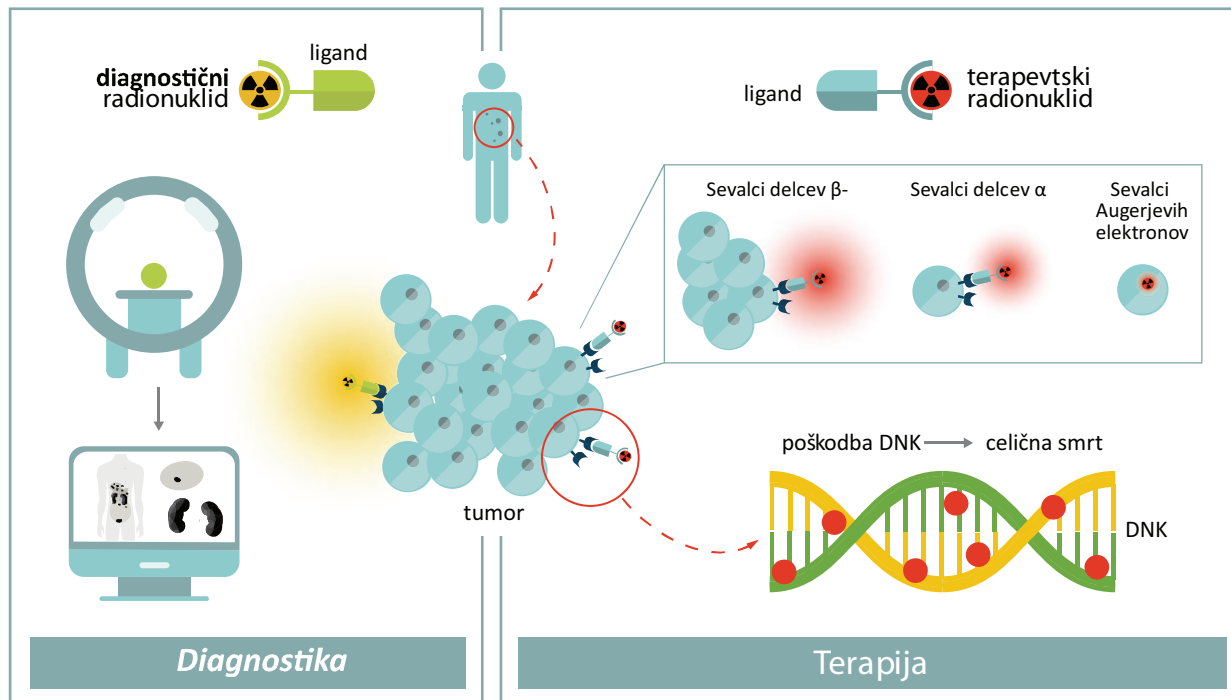
mer se pod kotom  $180^\circ$  izsevata dva fotona z energijo 511 keV. Vrsta radioaktivnega razpada diagnostičnega ra-dionuklida določa tudi način zaznavanja in prikaza poraz-delitve radioaktivnosti v telesu. Radiofarmake, označene s sevalci žarkov gama, uporabljamo pri enofotonski izsevni tomografiji oz. SPECT (*single photon emission computed tomography*). Zaznavanje sevanja  $\beta^+$  pa temelji na hkratnem zaznavanju obeh žarkov gama, ki nastaneta pri anihilaciji in ju zaznamo z obročem detektorjev v snemalniku pozi-tronske izsevne tomografije oz. PET (*positron emission to-mography*).

**Radionuklide, namenjene zdravljenju**, delimo v tri pod-skupine: i) sevalci delcev  $\beta^-$ , ki so elektroni, izsevani iz jedra, ii) sevalci delcev  $\alpha$ , ki sestojijo iz dveh nevtronov in dveh protonov, in iii) sevalci Augerjevih elektronov (sekun-darni elektron). Njihova uporaba temelji na bioloških učinkih, ki so posledica velikega števila ionizacij, ki jih na svoji poti povzročijo izsevani delci. Visoka gostota poškodb v mole-kulah, ki so kritične za celično preživetje, vodi v celično okvaro in/ali smrt celice. Predvsem kritične so enojne ali dvojne prekinitve vijačnice DNK, ki so lahko posledica ne-posrednega učinka na nukleinske kisline ali pa gre za po-sredne učinke sevanja zaradi tvorbe radikalov, npr. hidrok-silnega radikala ( $\text{OH}^\bullet$ ) ob interakciji z molekulami vode, ki nadalje reagirajo z DNK. Ključna je torej uporaba radionu-klidov, ki pri radioaktivnem razpadu izsevajo delce z visokim linearnim prenosom energije (LET, *linear energy transfer*),

### ALI STE VEDELI?

- Izraz »teranostika« združuje »terapijo« in »diagno-stiko«, kar v nuklearni medicini predstavlja revolu-cionaren pristop, ki omogoča hkratno diagnostiko in zdravljenje rakavih bolezni.
- Translacijske raziskave so raziskovalni pristopi, ki pretvarjajo znanstvena spoznanja, pridobljena na predkliničnem nivoju, v nove metode za prepreče-vanje, diagnozo in zdravljenje bolezni. Cilj translacij-skih raziskav je torej »prevesti« osnovne znanstvene raziskave v konkretne, uporabne zdravstvene rešitve za paciente.
- Fibroblaste aktivirajoči protein (FAP), ki se preko-merno izraža pri več kot 90 % epiteljskih tumorjev, kot so rak dojke, debelega črevesa in trebušne sli-navke, je ključna tarča za slikovno diagnostiko in ci-ljano terapijo raka. Zaradi omejene izraženosti FAP v normalnih tkivih je bil prepoznan kot »pan-tumorska« tarča za molekularno slikanje in ciljano terapijo raka.





**Slika 1:** Glede na izbrani radionuklid uporabljamo radiofarmak za diagnostične (uporaba sevalcev žarkov gama in delcev  $\beta^+$ ) ali terapevtske namene (uporaba sevalcev delcev  $\beta^-$ , delcev  $\alpha$  ali Augerjevih elektronov). Prodorno sevanje diagnostičnih radionuklidov v končni fazi zaznavamo zunaj telesa z uporabo različnih nuklearno-medicinskih modalitet (levo), kot sta enofotonska izsevna tomografija (SPECT, single photon emission computed tomography) ali pozitronska izsevna tomografija (PET, positron emission tomography). Učinek radioterapevtikov temelji na neposrednih ali posrednih učinkih ionizirajočega sevanja, ki povzroča nepopravljive poškodbe DNK v tumorskih celicah, kar lahko v končni fazi privede do celične smrti. Gostota poškodb in njihov doseg pa sta neposredno povezana z naravo in energijo sevanja, pri čemer imajo sevalci delcev  $\beta^-$  najdaljši, Augerjevi elektroni pa najkrajši doseg.

**Figure 1:** Depending on the radionuclide radiopharmaceuticals can be used either for diagnostic (use of gamma and  $\beta^+$  emitters) or therapeutic purposes (use of  $\beta^-$ ,  $\alpha$ -particle, or Auger electron emitters). Penetrating radiation of diagnostic radionuclides is in the final stage detected outside the body using various nuclear medicine modalities (left), e.g. SPECT (single photon emission computed tomography) or PET (positron emission tomography). On the other hand, the effect of radiotherapeutics is based on the direct or indirect effects of ionizing radiation, which causes irreversible DNA damage in tumor cells, that can ultimately lead to cell death. The extent of damage and its range are directly related to the nature and energy of the radiation, with  $\beta^-$  particle emitters having the longest and Auger electrons the shortest range.

ki zagotavljajo lokalno omejeno delovanje v obolelem organu ali tumorju ter v čim manjšem obsegu poškodujejo netaična tkiva (slika 1, desno).

V preglednici 1 so navedeni najpogostejši radionuklidi, ki jih kot radioaktivno komponento uporabimo bodisi pri radiofarmakih za diagnostiko bodisi pri radiofarmakih, ki jih uporabljamo pri zdravljenju.

## 1.2 RADIOFARMAKI V DIAGNOSTIKI

Radiofarmake v več kot 95 % uporabljamo v diagnostične namene. Za pripravo **radiodiagnostikov** so zaradi visoke prodornosti in majhne obremenitve z radioaktivnim seva-

njem za preiskovanca primerni sevalci žarkov gama in pozitronski sevalci. Po aplikaciji radiodiagnostika se le-ta porazdeli po telesu. Fotone, ki pridejo iz preiskovančevega telesa, zaznavamo z ustreznimi detektorskimi sistemi, SPECT in PET, kot opisano zgoraj in prikazano na sliki 1. V diagnostične namene uporabljamo različne radioaktivne izotope. V klasični nuklearno-medicinski diagnostiki je daleč najpogosteje uporabljen izotop tehnečij-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ).  $^{99m}\text{Tc}$  pridobimo iz molibden-99 ( $^{99}\text{Mo}$ )/ $^{99m}\text{Tc}$  radionuklidnega generatorja. Takšen generator imamo ves čas na voljo v radiofarmaceutski lekarni, tako da je  $^{99m}\text{Tc}$  ves čas dostopen in priprava radiofarmakov, označenih s  $^{99m}\text{Tc}$ , lahko poteka praktično kadarkoli. Razpadni razpolovni čas  $^{99m}\text{Tc}$  je 6 ur,

**Preglednica 1:** Primeri radionuklidov, ki jih v nuklearni medicini najpogosteje uporabljamo za namene diagnostike ali terapevtske namene oz. zdravljenje.

**Table 1:** Examples of radionuclides most commonly used in nuclear medicine for diagnostic or therapeutic purposes.

	Radionuklid	$t_{1/2}$	Tip sevanja	Pridobivanje
Diagnostika	jod-123 ( $^{123}\text{I}$ )	13,2 h	$\gamma$	ciklotron
	fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ )	110 min	$\beta^+$ (97 %)	ciklotron
	tehnecij-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )	6,0 h	$\gamma$	generator
	indij-111 ( $^{111}\text{In}$ )	67,9 h	$\gamma$	ciklotron
	galij-68 ( $^{68}\text{Ga}$ )	67,6 min	$\beta^+$ (89 %)	generator
Terapija	jod-131 ( $^{131}\text{I}$ )	8 dni	$\beta^-$	fisija
	lutecij-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )	6,71 dni	$\beta^-$	reaktor
	itrij-90 ( $^{90}\text{Y}$ )	64,0 h	$\beta^-$	generator
	astat-211 ( $^{211}\text{At}$ )	7,2 h	$\alpha$	ciklotron

kar nam omogoča enostavno pripravo radiofarmaka, izvedbo kontrole kakovosti, aplikacijo radiofarmaka preiskovancu in zajem podatkov za slikovno preiskavo ter hkrati nizko sevalno obremenitev.

Po drugi strani pozitronske sevalce najpogosteje pridobivamo v ciklotronih, tako da proizvodnja radiofarmakov, označenih z različnimi pozitronskimi sevalci, kot so fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), ogljik-11 ( $^{11}\text{C}$ ), dušik-13 ( $^{13}\text{N}$ ), in kisik-15 ( $^{15}\text{O}$ ) poteka v PET centrih v neposredni bližini ciklotrona. Izjema je galij-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), ki ga podobno kot  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , pridobimo iz radionuklidnega germanij-68 ( $^{68}\text{Ge}$ )/ $^{68}\text{Ga}$  generatorja, kar nam omogoča pripravo radiofarmakov označenih z  $^{68}\text{Ga}$  v okviru radiofarmaceutске lekarnе. Kot radioaktivno komponento radiofarmakov za PET diagnostiko sicer največ uporabljamo  $^{18}\text{F}$  (razpolovni čas 108 min), saj imajo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  in  $^{15}\text{O}$  prekratko razpolovno dobo (20 min, 10 min in 3 min), da bi bili primerni za uporabo na nuklearno-medicinskih oddelkih, kjer nimajo/mo lastnega ciklotrona in PET centra.

### 1.3 RADIOFARMAKI V TERAPIJI

Radiofarmake za uporabo v terapiji imenujemo radioterapevtiki. V ta namen uporabljamo predvsem sevalce delcev  $\beta^-$ . V dnevni klinični praksi kot radioaktivno komponento radioterapevtikov najpogosteje uporabljamo jod-131 ( $^{131}\text{I}$ ), lutecij-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) in itrij-90 ( $^{90}\text{Y}$ ). V zadnjih letih poteka veliko predkliničnih in kliničnih raziskav z radiofarmaki, označenimi s sevalci delcev alfa, npr. astatom-211 ( $^{211}\text{At}$ ) in aktinijem-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ).

Zaradi visoke gostote poškodb (visokega LET-a) je pri slednjih pomembna dobra opredelitev ne samo kopičenja ra-

dioaktivnosti v tarčnem tkivu ampak tudi porazdelitev radioaktivnosti v netaščnih področjih. Tako poleg sistemske, intravenske aplikacije, uporabljamo tudi principe lokalne in lokoregionalne aplikacije radiofarmakov.

Najpogosteje uporabljan radioterapevtik je [ $^{131}\text{I}$ ]-natrijev jodid, ki se aktivno kopiči v celicah ščitnice. Zdravljenje z [ $^{131}\text{I}$ ]-natrijevim jodidom je bilo prvič izvedeno že v 40-ih letih prejšnjega stoletja, ko je Saul Hertz na ta način zdravil hipertiroidizem, kasneje pa tudi rak ščitnice. To je bilo tudi prvo radioaktivno zdravilo, ki je s strani FDA prejelo dovoljenje za promet (1).

## 2 TERANOSTIKA V NUKLEARNI MEDICINI

Teranostika se nanaša na področje medicine, ki združuje terapevtske in diagnostične tehnike. Izraz izhaja iz združitve besed »terapija« in »diagnostika«. Glavni cilj teranostike je razvijanje personaliziranih in usmerjenih pristopov k zdravljenju z integracijo diagnostičnih orodij s terapevtskimi posegi. Termin teranostika je sicer prvi uporabil John Funkhouser leta 1998 (2), vendar sami principi teranostike segajo v čas uvedbe diagnostike in terapije z  $^{131}\text{I}$  (glej zgoraj).

Pri teranostiki diagnostične metode uporabljamo za oceno individualnih značilnosti pacientovega stanja, kot je npr. prisotnost specifičnih makromolekularnih tarč na celicah tumorja. Te informacije nato izkoristimo za oblikovanje personalizirane strategije zdravljenja. Ideja je optimizirati učinkovitost

zdravljenja, hkrati pa zmanjšati neželene učinke s prilagajanjem terapije na osnovi značilnosti posameznega pacienta. Eno izmed osrednjih vlog pri takšnem načinu obravnave pacienta ima tudi nuklearna medicina, ki je personalizirano medicino implementirala s povezovanjem slikovne diagnostike (SPECT in PET) in ciljanega radionuklidnega zdravljenja. Ta v splošnem vključuje diagnostične metode, namenjene sprva napovedi odziva posameznika na terapijo, nato pa tudi oceni učinkovitosti zdravljenja. V ožjem smislu koncept teranostike v nuklearni medicini, t. i. radioteranostika, zajema uporabo iste ali zelo podobne vektorske molekule tako za diagnostiko kot tudi terapijo ter tako omogoča, da pred ciljanim radionuklidnim zdravljenjem natančno opredelimo mesto delovanja terapevtskega radionuklida ter prejet odmerik sevanja v tumorskem tkivu in tudi netarčnih tkivih in organih. V idealnem primeru se radiofarmaka za diagnostiko in terapijo razlikujeta zgolj po radioaktivni komponenti. Za radiooznačevanje lahko uporabimo radioaktivne

izotope istega kemijskega elementa (npr. jod-123 ali jod-124 ( $^{123,124}\text{I}$ )/jod-131 ( $^{131}\text{I}$ )), ali pa uporabimo tako imenovane teranostične pare radionuklidov, kot so galij-68 ( $^{68}\text{Ga}$ )/lutecij-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ), galij-68 ( $^{68}\text{Ga}$ )/itrij-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) ali indij-111 ( $^{111}\text{In}$ )/lutecij-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ), ki zaradi podobnih kemijskih lastnosti minimalno spreminjajo strukturo uporabljene bifunkcionalnega kelatorja in posledično biološke lastnosti celotne molekule (3–5).

Med najuspešnejše primere uporabe teranostičnega koncepta v nuklearni medicini spadata scintigrafija peptidnih receptorjev in peptidno-receptorska radionuklidna terapija (PRRT) za diagnostiko in zdravljenje neuroendokrinih tumorjev v poznih 80. letih in zgodnjih 90. letih 20. stoletja. Osnova takšnega principa je povečano izražanje molekularne tarče na rakavih celicah in hkrati minimalno izražanje na zdravih celicah. V optimalnem primeru je takšna tarča enostavno dostopna na celični membrani oz. ima zunaj-celično enoto. Med takšne molekularne tarče spadajo npr.

**Preglednica 2:** Izbrani primeri tarčnih tumorskih proteinov – receptorskih sistemov (SSTR 1–5, CCK<sub>2</sub>R in PSMA) ali proteinov, izraženih v tumorskem mikrookolju (FAP), skupaj s spojino vodnico, izraženostjo pri najpogostejših rakavih obolenjih in pripadajočim primerom teranostičnim parom radiofarmakov (8–10).

**Table 2:** Selected examples of target tumor proteins – receptor systems (SSTR 1–5, CCK<sub>2</sub>R and PSMA) or proteins expressed in the tumor microenvironment (FAP), together with the lead compound, expression in the most common cancers and the example of corresponding theranostic pair of radiopharmaceuticals (8–10).

Tarča	Spojina vodnica	Tumorji (incidenca)	Teranostični par
<b>SSTR 1–5</b> (somatostatin receptors) Somatostatinski receptorji podtipov 1–5	somatostatin-14	neuroendokrini tumorji (NET), gastroenteropankreatični tumorji (> 50 %), ne-Hodgkingov limfom, paragangliom (85 %), melanom (83 %), drobnocelični rak pljuč (71 %)ª	[ <sup>68</sup> Ga]Ga- DOTATATE/[ <sup>177</sup> Lu] Lu-DOTATATE
<b>PSMA</b> (prostate-specific membrane antigen) Prostatični specifični membranski antigen	spojine z motivom glutamat-sečninaz- lizin	rak prostate (>80 %)	[ <sup>68</sup> Ga]Ga- PSMA11/[ <sup>177</sup> Lu]Lu- PSMA I&T
<b>CCK<sub>2</sub>R</b> (cholecystokinin/gastrin-2 receptor) Receptor za holecistokinin 2	CCK/(mini)gastrin	medularni karcinom ščitnice (92 %), drobnocelični rak pljuč (57 oz. 89 %), astrocitom (65 %), stromalni rak jajčnikov (100 %)	[ <sup>111</sup> In]In- CP04/[ <sup>177</sup> Lu]Lu- PP-F11N
<b>FAP</b> (fibroblast activation protein) Fibroblaste aktivirajoči protein	zaviralci FAP z N- (4-kinolinoil)-Gly-(2- cianopirolidin)skim ogrodjem	karcinomi (> 90 %): rak dojk, kolorektalni rak, rak pankreasa, rak pljuč, rak mehurja, rak jajčnikov	[ <sup>68</sup> Ga]-FAPI- 04/[ <sup>90</sup> Y]Y-FAPI-46

ª Incidenca se nanaša na izraženost podtipa 2 (SST<sub>2</sub>R)

antigenski transmembranski glikoproteini in receptorji, ki so izraženi na celični površini (6). V zadnjih dveh desetletjih se je naše razumevanje biologije raka znatno izboljšalo, tako da pristopamo k zdravljenju raka kot k izrazito heterogeni patologiji, z intra- in inter-tumorskimi razlikami. Dojemanje raka se je torej spremenilo iz celično osredotočenega pogleda, kjer so tumorji sestavljeni le iz malignih celic, v bolj celovit, tkivno usmerjen pogled, ki vključuje tudi celice strome in sestavo zunajceličnega matriksa, ki predstavlja več kot 90 % mase tumorja in tvori t. i. tumorsko mikrookolje (TME) (7). V nadaljevanju prispevka se bomo seznanili s tremi primeri izražanja tarč na tumorskih celicah – somatostatinski receptor (SSTR), prostatični specifični membranski antigen (PSMA) in receptor za holecistokinin-2 (CCK<sub>2</sub>R), dotaknili pa se bomo tudi zelo aktualnega področja, ki počasi prehaja v klinično okolje, kjer pa je tarča vezana na TME in ne na samo rakavo celico, tj. fibroblaste aktivirajoči protein (FAP) (preglednica 2).

## 2.1 SOMATOSTATINSKI RECEPTOR (SSTR)

Somatostatin (SSA) je regulatorni peptidni hormon neuroendokrinega sistema z obsežno vlogo pri regulaciji različnih fizioloških procesov, kot so izločanje hormonov, proliferacija in rast celic. Svoje učinke poseduje preko vezave in aktivacije 5 različnih tipov somatostatinskih receptorjev (SSTR) (SSTR 1–5), ki se sicer fiziološko izražajo na celicah neuroendokrinega sistema, pogosto pa so (prekomerno) izraženi tudi na celicah neuroendokrinih tumorjev (NEN), adenoma hipofize in nekaterih drugih rakih, npr. hepatocelularni karcinom, limfomi, drobnocelični rak pljuč itd. (preglednica 2, slika 3). Četudi gre za heterogeno skupino rakavih obolenj, prav izražanje SSTR predstavlja dobro osnovo za razvoj radiooznačenih analogov SSA, ki se specifično vežejo na te receptorje, kar lahko izkoristimo tako pri diagnozi kot tudi v terapiji teh tumorjev (11, 12).

V farmakološkem zdravljenju lokalno napredovale ali metastatske bolezni tako uporabljamo dolgodelujoče analoge SSA, kot sta denimo oktreotid in lanreotid, ki zavreta rast tumorjev in omilita simptome, pomembno vlogo pri obravnavi bolnikov z gastroenteropankreatičnimi NEN pa predstavljajo tudi radioaktivno označeni analogi SSA. Z indijem-111 (<sup>111</sup>In) radiooznačen oktreotid (<sup>111</sup>In-pentetreotid) je bil prvi registriran diagnostični radiofarmak za planarno scintigrafijo ali SPECT/CT SSTR, ki pa mu je zaradi slabih sevalnih lastnosti indija-111 (<sup>111</sup>In) in posledično suboptimalnih kakovosti slik, omejene dostopnosti in relativno visokih učinkovitih doz, sledil razvoj s tehnecijem-99m (<sup>99m</sup>Tc) označenih analogov, npr.

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-EDDA/HYNIC-TOC (<sup>99m</sup>Tc-etilendiamin-N,N'-diacetna kislina/hidrazinonikotinamid-Tyr<sup>3</sup>-oktreotid). Razvoj makrocikličnih kelatorskih sistemov, ki tvorijo stabilne komplekse z mnogimi kovinskimi ioni v oksidacijskem stanju +2 ali +3, kot je denimo DOTA (1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-tetraacetna kislina), je nadalje omogočil radiooznačevanje analogov SSA s sevalci PET in posledično izvedbo PET/CT, ki trenutno predstavlja funkcijsko molekularno slikovno modaliteto izbire v diagnostiki NEN. V klinični uporabi trenutno prevladujejo z galijem-68 označeni analogi SSA [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-oktreotid [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-oktreotid ([<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTATOC), [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-oktreotat ([<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTATATE) (slika 2) in [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-1-NaI<sup>3</sup>-oktreotid ([<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTANOC) (11–14).

Z uvedbo <sup>111</sup>In-pentetreotida se je začel tudi hkraten razvoj terapevtskih radiooznačenih analogov SSA, ki je temeljil na visokem privzemu in zadrževanju v tumorskih tkivih in celicah. Že uporaba indija-111 (<sup>111</sup>In) – sevalca Augerjevih elektronov – je imela spodbudne učinke na omilitev kliničnih simptomov, izločanje hormonov in velikost tumorjev, a je bil omejujoč dejavnik pri doseganju izboljšanih kliničnih rezultatov omejen doseg Augerjevih elektronov. Druga generacija terapevtskih analogov SSA je tako temeljila na <sup>90</sup>Y ([<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Oktreotid ([<sup>90</sup>Y]Y-DOTATOC)), sevalcu delcev β<sup>-</sup>, ki zaradi večjega dosega posredno in neposredno poškodujejo tarčne celične organele, predvsem jedro in jedro DNK. Zaradi potencialne nefrotoksičnosti pri uporabi z <sup>90</sup>Y označenih analogov SSA, je bila tretja generacija razvita na osnovi <sup>177</sup>Lu, ki izkazuje ugodnejše sevalne lastnosti – predvsem nekoliko nižjo energijo delcev β<sup>-</sup> in delež sevanja žarkov gama, ki omogoča simultano izvedbo dozimetrije. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE (slika 2) pripravljamo kot magistralno zdravilo v radiofarmaceutki lekarni, na trg pa prihaja registrirano zdravilo, namenjeno za uporabo pri visoko diferenciranih, neoperabilnih ali metastatskih, napredovalih NET (15, 16).

Trenuten razvoj radiooznačenih spojin, ki se specifično vežejo na SSTR, je sicer usmerjen v področje antagonistov SSTR. Prehod z analogov SSA na antagoniste SSTR je osnovan na opažanju, da imajo antagonisti SSTR na voljo več vezavnih mest na receptorju, kar ima za posledico večji privzem v tumor. Trenutno najobetavnejši teranostični par antagonistov SSTR v razvoju je [<sup>68</sup>Ga]Ga-NODAGA-JR11/[<sup>177</sup>Lu]Lu-NODAGA-JR11 (17).

## 2.2 PROSTATIČNI SPECIFIČNI MEMBRANSKI ANTIGEN (PSMA)

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v Evropi in tudi v Sloveniji (preglednica 2, slika 3). V Sloveniji je bilo



leta 2020 na novo odkritih 1.460 bolnikov z rakom prostate. Za leto 2020 je bila ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja v Evropi 103 zboleli na 100.000 prebivalcev. Rak prostate spada med bolezni z dobrim preživetjem, pri čemer je najpomembnejši prognoistični dejavnik stadij ob odkritju bolezni. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je več kot 95 %, pri tistih z razsejano boleznijo pa komaj 29 % (18).

V zadnjih letih v klinični obravnavi raka prostate vse bolj v ospredje vstopajo možnosti, ki jih ponuja nuklearna medicina, tako pri slikovni diagnostiki kot ciljanem radionuklidnem zdravljenju. Pri tem pristopu uporabljamo radiofarmake, ki se vežejo na prostatični specifični membranski antigen (PSMA). PSMA je antigenski transmembranski glikoprotein z veliko zunajcelično komponento. Zaradi prekomerne izraženosti na celicah raka prostate ter relativno nizke izraženosti v netarčnih tkivih, je PSMA ustrezna tarča za radiofarmake. Večina danes najpogosteje uporabljenih radiofarmakov, npr. [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 (slika 2), v klinični obravnavi raka prostate so derivati sečnine, ki jih lahko radiooznačimo bodisi s sevalci žarkov gama ali  $\beta^+$  za slikovno diagnostiko (<sup>68</sup>Ga, <sup>18</sup>F ter <sup>99m</sup>Tc) ali s sevalci delcev  $\beta^-$  (<sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y) oz. sevalci delcev alfa (<sup>225</sup>Ac, <sup>213</sup>At) za ciljano radionuklidno zdravljenje. Dva najpogosteje uporabljana radiofarmaka za ciljano radionuklidno terapijo bolnikov z rakom prostate sta [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T (slika 2) ter [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (19).

[<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T (slika 2) v Sloveniji v klinični praksi pripravljamo kot magistralno zdravilo v radiofarmaceutski lekarni, [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 pa ima dovoljenje za promet z zdravilom ter bo dostopno na tržišču.

## 2.3 HOLECISTOKININ-2/GASTRINSKI RECEPTOR (CCK<sub>2</sub>/GASTRINSKI RECEPTOR)

Kot naslednji primer tarčnega sistema, ki se izraža na sami celici, si pogledjmo sistem, kjer kot tarčo ponovno definiramo s proteinom G sklopljeni receptor, in sicer holecistokinin-2/gastrinski receptor (CCK<sub>2</sub>R). CCK<sub>2</sub>R izkazuje visoko izražanje in incidenco pri različnih rakih, vključno z medularnim rakom ščitnice (preglednica 2, slika 3).

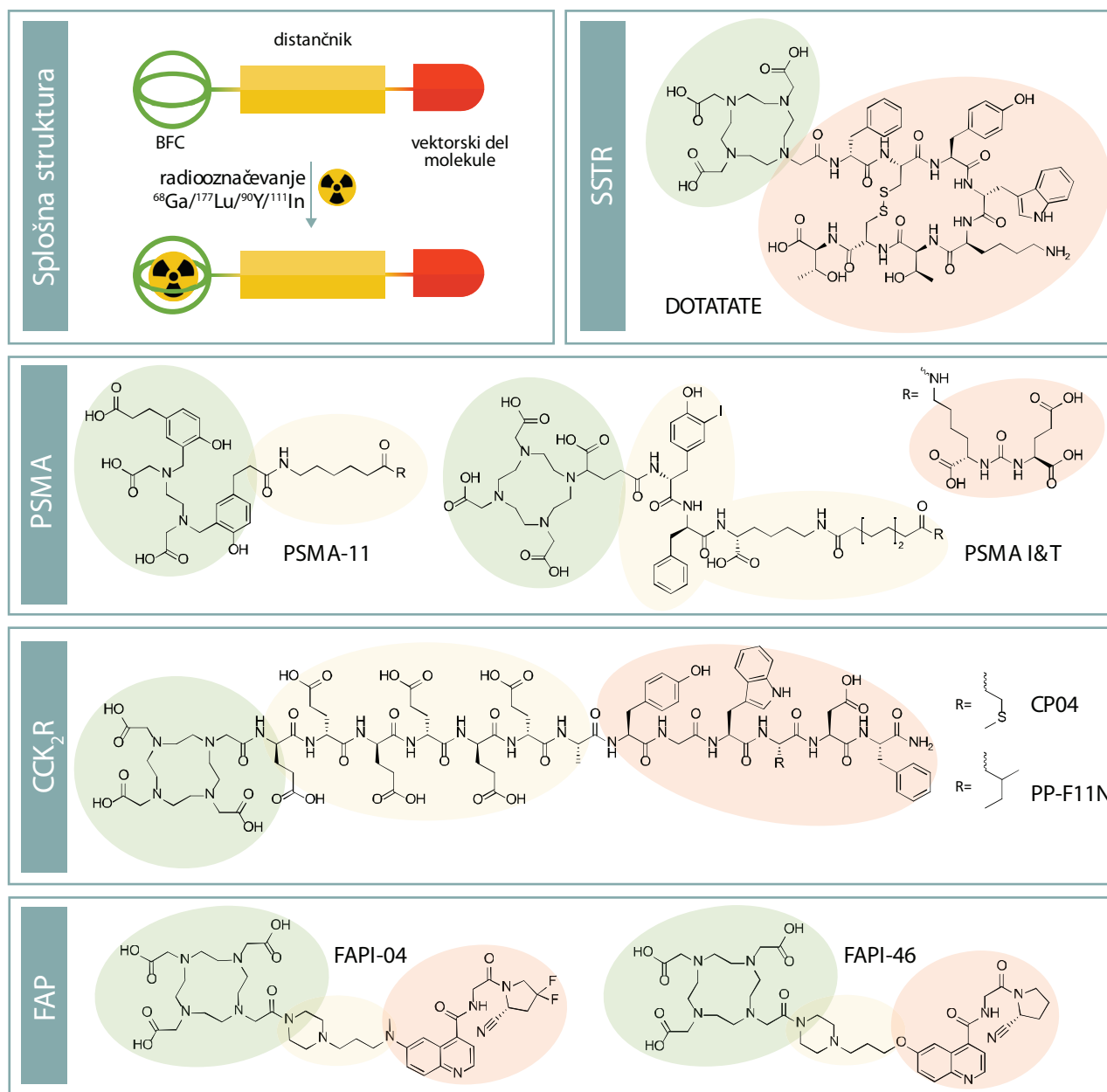
Radiofarmaki za ta tarčni sistem (še) niso na voljo v redni klinični praksi. Smo pa kot del raziskovalnega konzorcija povečano izražanje receptorjev izkoristili v okviru translacijske raziskave, kjer smo za selektivno ciljanje tarče/receptorja v okviru t. i. COST akcije Targeted Radionuclide Therapy (ciljana radionuklidna terapija), zasnovali razvoj novih, iz-

boljšanih analogov (mini)gastrina. V primerjalni raziskavi, kjer smo sodelovali različnih evropski laboratoriji, smo na osnovi predkliničnih *in vitro* ter *in vivo* testiranj izbrali najprimernejšo spojino, kandidatko za nadaljnji razvoj in translacijo v kliniko. Predklinična testiranja so v prvi fazi zajemala *in vitro* preverjanja jakosti vezave, obsega internalizacije v izbranih celičnih linijah AR4-2J in/ali A431-CCK<sub>2</sub>R ter raziskavo *in vivo* optimalne biodistribucije na živalskem modelu miši BALB/c s subkutanim tumorjem, induciranim z inokulacijo celične linije A431-CCK<sub>2</sub>R. Na osnovi rezultatov testiranj smo kot najobetavnejši analog minigastrina izbrali radiopeptid [<sup>111</sup>In]In-CP04 (CP04 = PP-F11 = DOTA-(DGLu)<sub>6</sub>-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>) (slika 2). V nadaljevanju smo v okviru projekta »Prva faza klinične študije z uporabo **novega radiooznačenega peptida za lociranje CCK<sub>2</sub>/gastrinskih receptorjev z namenom individualne diagnostike in terapije pri bolnikih s progresivnim ali metastatskim medularnim karcinomom ščitnice**« z izbranim radiopeptidom izvedli razširjeno raziskavo biodistribucije za namen ocene dozimetrije. S samo nosilno molekulo (CP04) smo v skladu s smernicami ICH M3 (R2) začrtali raziskavo toksičnosti na podganah. Na osnovi dobljenih rezultatov (NOAEL, *no observed adverse effect level*) in dozimetrične ocene smo zasnovali in razvili ustrezno formulacijo, primerno za uporabo v klinični raziskavi (20, 21).

Rezultati vseh predkliničnih testiranj, vključno s podatki, vezanimi na razvoj formulacije, so nam služili za pripravo dosjeja o zdravilu (IMPD). Ključni dokumenti, kot so klinični protokol, IMPD, pozitivna ocena etičnosti raziskave posameznih držav, članic konzorcija, obrazec pisne privolitve preizkušanca in nekatere drugi, so nam omogočili prijavo klinične raziskave na posamezne nacionalne agencije za zdravila, pod skupno EudraCT številko 2015-000805-38 (22). Po odobritvi raziskave in iniciaciji posameznih kliničnih centrov, smo akademsko klinično raziskavo faze I izvedli na Poljskem, v Avstriji, na Nizozemskem in v Sloveniji in tako prispevali k razvoju področja nuklearno-medicinske teranostike (23). Trenutno poteka klinično preskušanje z naraščajočimi odmerki radioaktivnosti [<sup>177</sup>Lu]Lu-PP-F11N (pod imenom Lumed), kjer ugotavljajo varnost in učinkovitost radionuklidnega zdravljenja z izbranim analogom minigastrina (24)

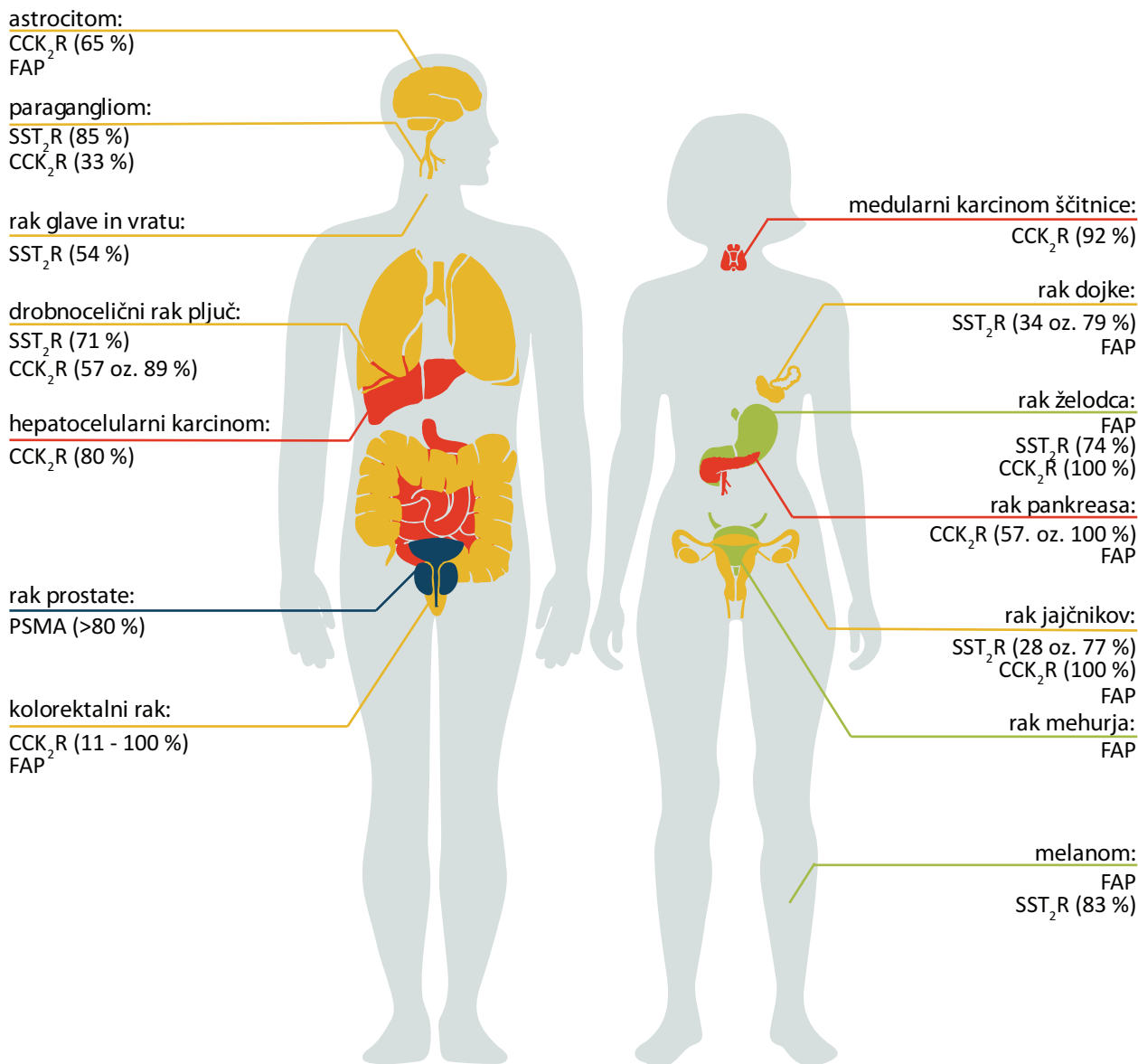
## 2.4 FIBROBLASTE AKTIVIRAJOČI PROTEIN (FAP)

Kot zadnji primer si pogledjmo tarčo, katere izražanje ni vezana na rakavo celico, ampak na tumorsko mikrookolje. Fibroblasti se v zdravem tkivu nahajajo po celotnem telesu in so na splošno biološko neaktivni. Aktivirajo se pri celjenju



**Slika 2:** Shematski prikaz klasične strukture radiofarmaka in procesa radiooznačevanja (zgoraj, levo), ki navadno predstavlja zadnjo stopnjo v pripravi radiofarmakov. Na sliki so predstavljene strukturne formule neoznačenih molekul teranostičnih parov za izbrane tumorske tarče (somatostatinski receptor (SSTR), prostatični specifični membranski antigen (PSMA), holecistokinin-2/gastrinski receptor (CCK<sub>2</sub>R) in fibroblaste aktivirajoči protein (FAP)). Kot prikazano skrajno levo zgoraj, v procesu radiooznačevanja spojine označimo z ustreznimi radionuklidi: galijem-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), indijem-111 ( $^{111}\text{In}$ ), lutecijem-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) ali itrijem-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).

**Figure 2:** Schematic representation of a radiopharmaceutical and the radiolabeling process (above, left), which usually represents the last step in the preparation of radiopharmaceuticals. The figure shows the structural formulas of unlabeled molecules of the theranostic pairs for the selected tumor targets (somatostatin receptor (SSTR), prostate-specific membrane antigen (PSMA), cholecystokinin-2/gastrin receptor (CCK<sub>2</sub>R) and fibroblast-activating protein (FAP)). As shown in the top left, in the radiolabeling process, the compound is labeled with the appropriate radionuclides: gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ), lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) or yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).



**Slika 3:** Shematski prikaz prisotnosti opisanih tarčnih proteinov pri posameznih tumorjih . Za opisane receptorske sisteme – somatostatinski receptor (SST<sub>2</sub>R), prostatični specifični membranski antigen (PSMA) in receptor za holecistokinin-2 (CCK<sub>2</sub>R) je podana tudi pogostost izražanja oz. izraženosti tarče (8–10).

**Figure 3:** Schematic representation of the presence of the described target proteins in different tumors. The incidence of expression is also given for the described receptor systems (SST<sub>2</sub>R, PSMA and CCK<sub>2</sub>R) (8–10).

ran, vnetjih in tkivni fibrozi. Aktivirani fibroblasti izločajo izvenscelični matriks (kolagenska, retikulinska in elastična vlakna ter proteoglikane) in spodbujajo celično proliferacijo. Prav tako pa se fibroblasti aktivirajo pri kancerogenezi, saj rast tumorskih celic predstavlja »ponavljajočo« poškodbo tkiva. Ti, s tumorskimi celicami povezani aktivirani fibroblasti, so poznani tudi pod kratico CAF (*cancer-associated fibroblast*) in so najpogostejše celice tumorskega mikrookolja pri zelo različnih vrstah tumorjev (preglednica 2, slika 3). Prav njihova številčnost v primerjavi z normalnim tkivom je z vidika razvoja novih radiofarmakov zelo zanimiva (8).

Fibroblaste aktivirajoči protein (FAP oz. FAP alfa) je serinska proteaza, ki se nahaja na membrani CAF. Je ena trenutno

najbolj zanimivih tarč za razvoj novih učinkovin, saj je povišano izražena pri 90 % vseh človeških vrstah rakov (npr. rak jajčnikov, dojk, pankreasa, kolorektalnem itd.). Uporabnost zaviralcev FAP, radiooznačenih z  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAPi-04) (slika 2), so raziskovalci prikazali kar pri 28 različnih vrstah raka (25). V primerjavi z zgoraj omenjenimi radiofarmaki, ki specifično ciljajo določen receptor/encim, imajo zaviralci FAP potencial, da postanejo prvi široko uporabljeni teranostični radiofarmaki za različne vrste rakov. Posledično je v zadnjih letih narastlo tudi število predkliničnih in kliničnih preskušanj, s katerimi raziskovalci preiskujejo možnosti uporabe teh radiofarmakov. V zgodnjih kliničnih preskušanjih so za ciljano radionuklidno zdravljenje uporabili zaviralce FAP, radiooznačene z  $^{90}\text{Y}$  ter  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{90}\text{Y}$ ]Y-FAPi-46,  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-FAPi-46) (slika 2), vendar zaenkrat še ni optimalnega radiofarmaka, saj so rezultati kliničnih preskušanj še nejasni (19).

Z napredkom pri razumevanju delovanja tumorskega mikrookolja, bioloških značilnosti aktiviranih fibroblastov in optimizacijo radiofarmakov lahko v prihodnosti nedvomno pričakujemo klinično uporabo radiofarmakov, ki ciljajo te proteine, tako v slikovni diagnostiki kot ciljanem radionuklidnem zdravljenju (26).

## 3 SKLEP

V članku smo predstavili hitro razvijajoče se področje nuklearno-medicinske teranostike, ki povezuje slikovno diagnostiko in ciljano radionuklidno zdravljenje različnih vrst rakov z uporabo radiofarmakov. Molekularno osnovo uporabe radiofarmakov predstavlja (prekomerna) izraženost tarč na površini rakavih celic ali v tumorskem mikrookolju, kamor se radioaktivno označene spojine vežejo ter nam tako omogočijo diagnostično opredelitev stanja posameznika z namenom optimalnega izbora nadaljnje terapije.

Področje teranostike predstavlja inovativno ter personalizirano orodje v boju proti raku. To potrjuje tudi aktualen hiter razvoj tega področja, kar omogoča poglobitev razumevanja molekularnih mehanizmov rakavih obolenj, izboljšanje in razširitev tako diagnostičnih kot tudi terapevtskih možnosti. Prenos znanja in prehod novih radiofarmakov iz predkliničnega okolja v klinično prakso v okviru translacijskih raziskav predstavlja ključni proces za učinkovito uporabo teranostike v korist bolnikov. Prav nenehno raziskovanje in sodelovanje med različnimi strokovnjaki bosta bistvenega

pomena tudi za nadaljnji napredek in uresničevanje polnega potenciala (radio)teranostike v klinični praksi.

## 4 LITERATURA

- Hertz B. A tribute to Dr. Saul Hertz: The discovery of the medical uses of radioiodine. *World J Nucl Med.* 2019;18(1):8-12.
- Kelkar SS, Reineke TM. Theranostics: Combining Imaging and Therapy. *Bioconjugate Chem.* 2011;22(10):1879-903.
- Mikolajczak R, van der Meulen NP, Lapi SE. Radiometals for imaging and theranostics, current production, and future perspectives. *J Label Compd Radiopharm.* 2019;62(10):615-34.
- Fani M, Peitl PK, Veliky I. Current Status of Radiopharmaceuticals for the Theranostics of Neuroendocrine Neoplasms. *Pharmaceuticals-Base.* 2017;10(1).
- Müller C, van der Meulen NP, Benesová M, Schibli R. Therapeutic Radiometals Beyond  $^{177}\text{Lu}$  and  $^{90}\text{Y}$ : Production and Application of Promising  $\alpha$ -Particle,  $\beta$ -Particle, and Auger Electron Emitters. *J Nucl Med.* 2017;58:91s-6s.
- Boonstra MC, de Geus SW, Prevoo HA, Hawinkels LJ, van de Velde CJ, Kuppen PJ, et al. Selecting Targets for Tumor Imaging: An Overview of Cancer-Associated Membrane Proteins. *Biomark Cancer.* 2016;8:119-33.
- Henke E, Nandigama R, Ergun S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Front Mol Biosci.* 2019;6:160.
- Kelly T, Huang Y, Simms AE, Mazur A. Fibroblast activation protein-alpha: a key modulator of the microenvironment in multiple pathologies. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;297:83-116.
- Roy J, Putt KS, Coppola D, Leon ME, Khalil FK, Centeno BA, et al. Assessment of cholecystokinin 2 receptor (CCK2R) in neoplastic tissue. *Oncotarget.* 2016;7(12):14605-15.
- Priyadarshini S, Allison DB, Chauhan A. Comprehensive Assessment of Somatostatin Receptors in Various Neoplasms: A Systematic Review. *Pharmaceutics.* 2022;14(7).
- Ambrosini V, Zanoni L, Filice A, Lamberti G, Argalia G, Fortunati E, et al. Radiolabeled Somatostatin Analogues for Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Cancers.* 2022;14(4).
- Fani M, Mansi R, Nicolas GP, Wild D. Radiolabeled Somatostatin Analogs-A Continuously Evolving Class of Radiopharmaceuticals. *Cancers (Basel).* 2022;14(5).
- Chin RI, Wu FS, Menda Y, Kim H. Radiopharmaceuticals for Neuroendocrine Tumors. *Semin Radiat Oncol.* 2021;31(1):60-70.
- Del Olmo-Garcia MI, Prado-Wohlwend S, Andres A, Soriano JM, Bello P, Merino-Torres JF. Somatostatin and Somatostatin Receptors: From Signaling to Clinical Applications in Neuroendocrine Neoplasms. *Biomedicines.* 2021;9(12).
- Park S, Parihar AS, Bodei L, Hope TA, Mallak N, Millo C, et al. Somatostatin Receptor Imaging and Theranostics: Current Practice and Future Prospects. *J Nucl Med.* 2021;62(10):1323-9.
- Ahmadi Bidakhvidi N, Goffin K, Dekervel J, Baete K, Nackaerts K, Clement P, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Targeting the Somatostatin Receptor: Basic Principles, Clinical Applications and Optimization Strategies. *Cancers.* 2021;14(1).
- Imperiale A, Jha A, Meuter L, Nicolas GP, Taieb D, Pacak K. The Emergence of Somatostatin Antagonist-Based Theranostics:



- Paving the Road Toward Another Success? J Nucl Med.* 2023;64(5):682-4.
18. Mencinger M, Bokal U, Kovač A. Šola raka prostate:[strokovno srečanje]; Sekcija za internistično onkologijo SZD, Onkološki inštitut; 2023.
  19. Lepareur N, Ramée B, Mougin-Degraef M, Bourgeois M. *Clinical Advances and Perspectives in Targeted Radionuclide Therapy. Pharmaceutics.* 2023;15(6):1733.
  20. Maina T, Konijnenberg MW, Kolenc Peitl P, Garnuszek P, Nock BA, Kaloudi A, et al. Preclinical pharmacokinetics, biodistribution, radiation dosimetry and toxicity studies required for regulatory approval of a phase I clinical trial with (111)In-CP04 in medullary thyroid carcinoma patients. *Eur J Pharm Sci.* 2016;91:236-42.
  21. Pawlak D, Rangger C, Kolenc Peitl P, Garnuszek P, Maurin M, Ihli L, et al. From preclinical development to clinical application: Kit formulation for radiolabelling the minigastrin analogue CP04 with In-111 for a first-in-human clinical trial. *Eur J Pharm Sci.* 2016;85:1-9.
  22. Kolenc Peitl P, Rangger C, Garnuszek P, Mikolajczak R, Hubalewska-Dydejczyk A, Maina T, et al. Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples. *J Label Compd Radiopharm.* 2019;62(10):673-83.
  23. Lezaic L, Erba PA, Decristoforo C, Zaletel K, Mikolajczak R, Maecke H, et al. [111In]In-CP04 as a novel cholecystokinin-2 receptor ligand with theranostic potential in patients with progressive or metastatic medullary thyroid cancer: final results of a GRAN-T-MTC Phase I clinical trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(3):892-907.
  24. Rottenburger C, Nicolas G, McDougall L, Fürstner M, Hentschel M, Kaul F, et al. The CCK-2 receptor agonist Lu-177-PP-F11N for PRRT of medullary thyroid cancer – Recent results of the phase 1 “LUMED” Study. *Nuklearmedizin.* 2021;60(02):L15.
  25. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(6):801-5.
  26. Chakravarty R, Song W, Chakraborty S, Cai W. Fibroblast activation protein (FAP)-targeted radionuclide therapy: which ligand is the best? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(10):2935-9.



# SUBKUTANA DOSTAVA TERAPEVTSKIH PROTEINOV IN PEPTIDOV

## SUBCUTANEOUS DELIVERY OF THERAPEUTIC PROTEINS AND PEPTIDES

AVTORICI / AUTHOS:

doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, mag. farm.

izr. prof. dr. Pegi Ahlin Grabnar, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: pegi.ahlingrabnar@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Začetki subkutane aplikacije segajo več kot 150 let nazaj, ko so jo sredi 19. stoletja uporabili za dostavo morfina z namenom lokalnega zdravljenja nevralgije. Kmalu so opazili sistemske učinke in tako se je njena uporaba še pred za-

## POVZETEK

Intenziven razvoj na področju učinkovin biološkega izvora, za katere je značilna visoka specifičnost, izboljšana terapevtska učinkovitost ter manj neželenih učinkov, se odraža v hitro naraščajočem številu bioloških zdravil na trgu. V zadnjem obdobju je subkutana aplikacija bioloških zdravil postala dragocena alternativa intravenski aplikaciji pri številnih boleznih. Razlogi so večplastni in primarno vezani na številne prednosti tako za bolnika kot zdravstveni sistem, med njimi pa je ključna možnost samoinjiciranja v domačem okolju. V prispevku so predstavljena biološka zdravila s terapevtskimi peptidi in proteini z vidika subkutane aplikacije. Tako na področju terapevtskih peptidov razvoj poteka v smeri dostavnih sistemov za subkutano aplikacijo (polimerni mikrodenci, implantati ter polimerne raztopine in tekoči kristali, ki gelirajo *in situ*), ki omogočajo podaljšano sproščanje zdravilne učinkovine tudi do nekaj mesecev. Subkutano injiciranje visokih odmerkov monoklonskih protiteles pa je možno doseči s pomočjo visokokonzentriranih formulacij z ustrezno viskoznostjo ali z aplikacijo večjega volumna raztopine s pomočjo sodobnih vsebnikov/naprav. Vzporedno je bil velik napredek dosežen z uporabo rekombinantne človeške hialuronidaze, ki prehodno lokalno spremeni podkožje in s tem omogoči aplikacijo večjega volumna raztopine.

## KLJUČNE BESEDE:

biološka zdravila, monoklonska protitelesa, peptidi, subkutana aplikacija

## ABSTRACT

The intensive development in the field of biological active substances, which are characterized by high specificity, improved therapeutic efficiency and fewer adverse effects, is reflected in the rapidly growing number of biological medicinal products on the market. Recently, the subcutaneous application of biological medicines has become a valuable alternative to intravenous administration for many diseases. The reasons for this are manifold and are primarily related to the numerous benefits for both the patient and the healthcare system, with the possibility of self-injection in the home environment being one of the most important. The article pres-

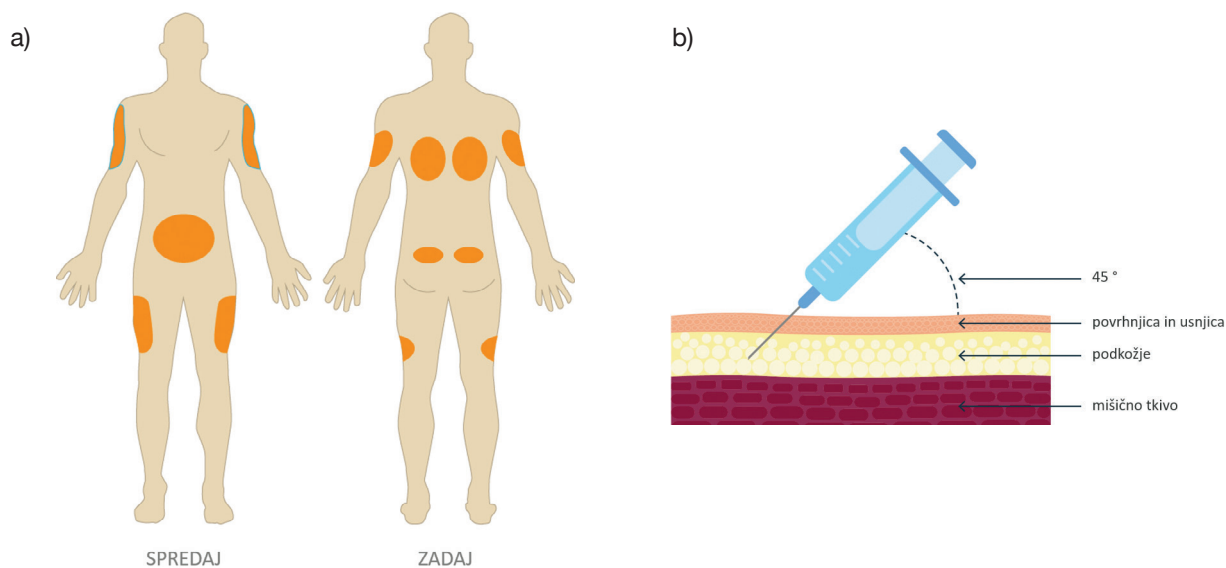
ents biological medicinal products with therapeutic peptides and proteins from the point of view of subcutaneous application. Thus, the development in the field of therapeutic peptides is moving towards delivery systems for subcutaneous application (polymeric microparticles, implants, and *in situ* gelling polymer solutions and liquid crystals), that allow sustained release for up to several months. Subcutaneous injection of high doses of monoclonal antibodies can be achieved by highly concentrated formulations with appropriate viscosity or by applying a larger volume of solution using modern containers/devices. In parallel, great progress has been made in the use of recombinant human hyaluronidase, which temporarily modifies the subcutaneous tissue so that a larger volume of solution can be applied.

#### KEY WORDS:

biological medicinal products, monoclonal antibodies, peptides, subcutaneous application

Dandanes je subkutana aplikacija uveljavljena pot vnosa zdravilnih učinkovin, tako sintezno pridobljenih kot molekul biološkega izvora, z namenom doseganja sistemskega delovanja, in je poleg intravenske ter intramuskularne aplikacije najpogosteje zastopana parenteralna pot dostave v klinični praksi. Pri subkutani aplikaciji zdravilo injiciramo v medcelični prostor podkožja (*subcutis*), ki leži pod povrhnjico in usnjico ter nad mišičnim tkivom, in ga tvori maščobno tkivo, prepredeno s krvnimi in limfnimi žilami ter ohlapnim vezivnim tkivom glikozaminoglikanov, kolagenskih in elastičnih vlaken. Debelina podkožnega tkiva se razlikuje glede na predel telesa, spol in starost in tudi sicer med posamezniki, kar lahko do določene mere upoštevamo pri aplikaciji, npr. z dolžino igle. Zdravila subkutano dajemo na zunanjem predelu nadlahti, trebuhu, sprednjem predelu stegen, zgornjem delu hrbta in zgornjem delu zadnjice (slika 1), navadno pod kotom 45° v kožno gubo za igle dolžine 8–12,7 mm, v primeru uporabe krajših igel dolžine 4–5 mm pa pod kotom 90°. Učinkovina se nato absorbira bodisi v krvne kapilare bodisi v limfni sistem, če njena molekulska masa presega 16 kDa. Medtem ko pri intravenski aplikaciji pride zelo hitro do terapevtskega učinka, po subkutani aplikaciji zdravilna učinkovina počasneje prehaja iz podkožja v krvni obtok, zato učinek navadno nastopi po 15 do 30 minutah. S subkutano aplikacijo formulacij za podaljšano sproščanje učinkovin pa lahko vzdržujemo te-

četkom 20. stoletja razširila na širok nabor učinkovin od morfina oz. opija, atropina, kloroforma, strihnina, kinina in celo olj (1).



Slika 1: Subkutana aplikacija: a) predeli telesa, primerni za subkutano aplikacijo (označeno z oranžno) in b) shematski prikaz injiciranja v podkožje; povzeto po (4, 5).

Figure 1: Subcutaneous application: a) body areas suitable for subcutaneous administration (indicated in orange) and b) schematic representation of injection into the subcutaneous tissue; adapted from (4, 5).

### ALI STE VEDELI?

- Da je možnost samoinjiciranja ena izmed glavnih prednosti zdravil za subkutano aplikacijo tako za bolnika kot zdravstveni sistem.
- Da je okvirno 18 % zdravil z dovoljenjem za promet v Evropi namenjenih za subkutano aplikacijo, od tega glavnino predstavljajo biološka zdravila.
- Da je klinični uporabi terapevtskih peptidov na stežaj odprla vrata inzulin, ki je pred sto leti diagnozo sladkorne bolezni iz smrtne obsodbe spremenil v kronično bolezen. Leta 1982 je nato FDA odobrila uporabo inzulina, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA, in sicer kot zdravilo Humulin® (Eli Lilly in Company) za subkutano aplikacijo, ki je bilo pet let zatem odobreno tudi v Evropi.
- Da je leta 1986 FDA odobrila prvo zdravilo z mAb (Orthoclone OKT3®, Janssen-Cilag), ki je vsebovalo muromonab-CD3 in je bilo namenjeno preprečevanju zavrnitve ledvičnega presadka.
- Da je leta 2019 EMA odobrila prvo podobno biološko zdravilo z mAb za subkutano aplikacijo, to je zdravilo Remsima® (Celltrion), ki vsebuje infliksimab.

rapevtski učinek od nekaj dni do tednov. V primerjavi s spodaj ležečim mišičjem vsebuje podkožje manj krvnih žil, zato je perfuzija krvi manjša in absorpcija v primerjavi z intramuskularno aplikacijo počasnejša. Pregloboka aplikacija se tako lahko odraža v spremenjenem terapevtskem odzivu (npr. povečano nihanje glukoze v krvi in tveganje za hipoglikemijo pri intramuskularni napram subkutani dostavi inzulina) (1–3).

Pomen zdravil za subkutano aplikacijo je čedalje večji, predvsem zaradi številnih prednosti, ki jih ta način apliciranja ponuja tako za bolnika kot zdravstveni sistem. Raziskava iz leta 2022 podaja celovit pregled odobrenih zdravil za subkutano aplikacijo na evropskem trgu, v Kanadi in Združenih državah Amerike (ZDA); tako je v Evropi okvirno 18 % zdravil z dovoljenjem za promet namenjenih za subkutano aplikacijo, od tega glavnino predstavljajo biološka zdravila. Dobra tretjina bioloških zdravil za subkutano aplikacijo vsebuje eritropoetin, inzulin ali darbepoetin alfa. Delež odobrenih bioloških zdravil v obdobju zadnjih dvajsetih let bistveno presega klasična zdravila in ta trend se bo po pričakovanjih nadaljeval. Aktualnost subkutane aplikacije je tako neločljivo, čeprav ne izključno, povezana z biološkimi zdravili. Pri slednjih je parenteralna aplikacija pogojena z učinkovinami biološkega izvora, ki zaradi nestabilnosti v gastrointestinalnem traktu ter slabe permeabilnosti pogo-

sto niso primerne za peroralno aplikacijo. Za večino bioloških zdravil, namenjenih subkutani aplikaciji (66 %), je to edina odobrena pot aplikacije, preostali delež zdravil ima hkrati odobreno obliko za intravensko (34 %) ali intramuskularno aplikacijo (0,5 %) (1).

Ključna prednost subkutane aplikacije v primerjavi z intravensko ali intramuskularno je možnost samoinjiciranja, saj omogoča bolniku lažje usklajevanje protokola zdravljenja z vsakodnevnimi obveznostmi. V tej luči je tudi zdravstveno osebje oz. celoten zdravstveni sistem manj obremenjen, kar se kaže v administrativnih oz. ekonomskih koristih, vezanih na nižje stroške zdravljenja, saj v tem primeru ni potrebe po hospitalizaciji in bolnišnični oskrbi. Slednje prispeva tudi k manjšemu izpadu delovnih dni s strani bolnika. Določeni bolniki sicer težko premagajo strah pred iglami in/ali samoinjiciranjem ali se počutijo varnejše (sploh starejši), če zdravilo prejmejo s strani zdravstvenega osebja, prav tako je na mestu premislek glede samoinjiciranja pri bolnikih, ki se težje držijo postavljenega protokola zdravljenja. Če je vseeno potrebno posredovanje zdravstvenega osebja, je potreben čas značilno krajši. Prav tako s subkutanimi formulacijami, ki omogočajo podaljšano sproščanje učinkovine, dosežemo manj pogosto odmerjanje, kar predstavlja bolniku prijaznejše zdravljenje in njegovo izboljšano sodelovanje v procesu zdravljenja. Subkutana aplikacija kljub še vedno invazivni poti vnosa velja za relativno nebolečo, zlasti v primerjavi z intramuskularno, pa tudi intravensko dostavo (2, 3, 6). Glavna omejitev subkutane aplikacije je volumen injiciranja. Če je dolgo časa veljalo, da lahko s pomočjo injekcijskih peresnikov injiciramo največ 1 mL raztopine v manj kot 10–15 sekundah, zdravila registrirana v zadnjem obdobju dokazujejo uspešno dostavo do 2 mL raztopine, v razvoju pa so že injekcijski peresniki z volumnom 10 mL (7). Pri hitrem injiciranju večjih volumnov lahko nastopi neprijeten občutek ali celo bolečina na mestu injiciranja. Zaznava bolečine je pogojena tudi z značilnostmi injekcijske igle (premer in dolžina igle ter oblika konice igle), mesta injiciranja ter lastnostmi formulacije. Izmed slednjih na zaznavo bolečine vpliva tako sestava (vrsta vehikla, prisotnost konzervansa ipd.), osmolarnost, viskoznost, vrednost pH kot tudi temperatura ob injiciranju. Z namenom zmanjšanja upora med injiciranjem in s tem bolečine sta pogosto tako zunanja površina igel kot notranja stena injekcijskih brizg prevlečeni s silikonskim oljem, in zlasti premaz v notranjosti brizge je lahko problematičen zaradi indukcije agregacije bioloških učinkovin. Aplikacija v stegno velja za najbolj bolečo, v predel trebuha pa najmanj, pri manjših volumnih injiciranja (< 0,8 mL) pa je injiciranje na katerokoli mesto praviloma neboleče. Z vidika prijaznosti do bolnika



je predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (kroničnih) bolezni ugodno, da lahko zdravilo apliciramo izmenično na različnih predelih telesa. Neželeni učinki subkutane aplikacije so redki in lokalizirani na mesto injiciranja (npr. okužba, edem, eritem, bolečina ali ekhimoza na mestu injiciranja) (3).

V nadaljevanju prispevka so predstavljeni dostavni sistemi in formulacijski pristopi pri bioloških molekulah, in sicer peptidih (1–10 kDa) in monoklonskih protitelesih (mAb, *monoclonal antibodies*) (150 kDa) kot mejnima skupinama glede na molekulsko maso.

## 2 SUBKUTANA DOSTAVA PEPTIDOV

### 2.1 STANJE NA TRGU

Terapevtski peptidi so uveljavljena skupina učinkovin za širok nabor terapevtskih indikacij, kot so metabolne bolezni in endokrine motnje, onkološka obolenja, kardiovaskularne bolezni, vnetne črevesne bolezni, multipla skleroza, ter druge (okužba z virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), kronična bolečina ...). Terapevtske peptide definiramo kot skupino učinkovin, sestavljenih iz zaporedja štirih do 100 aminokislinskih ostankov, ki s svojim delovanjem posnemajo endogene peptide, vpletene v številne fiziološke procese v telesu. Večina jih deluje kot agonisti signalnih poti in predstavljajo 5 % vseh registriranih zdravil. Odlikuje jih visoka selektivnost in učinkovitost z minimalnimi neželenimi učinki zaradi visoke vezavne afinitete do tarčnih receptorjev. Slednje jih povezuje z biološkimi makromolekulami, kot so mAb, istočasno pa z vidika raznovrstnih sinteznih možnosti in stroškov proizvodnje izkazujejo nekatere prednosti, sicer značilne za manjše sintezno pridobljene molekule (8–11). Kljub določenim razlikam v tržnih poročilih je vrednost svetovnega trga zdravil s terapevtskimi peptidi v letu 2023 ocenjena na 45,7 milijard USD, v obdobju do leta 2032 pa naj bi dosegla okrog 76,8 milijard USD s predvideno 5,9 % letno rastjo, pri čemer ocene temeljijo na predvideni povečani pogostosti presnovnih in rakavih obolenj (12). Največji delež ustvarjajo zdravila z inzulinom in njegovimi analogi (36 % v l. 2022) (12), tudi glavnina ostalih, ki se po deležu uvrščajo v sam vrh takoj za inzulinom, je namenjena zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 ali obvladovanju prekomerne telesne mase z agonisti receptorjev GLP-1 (glukagonu podobni peptid 1), kot so dulaglutid, liraglutid in semaglutid (13). Za ta zdravila je značilna subkutana dostava, je pa

semaglutid od l. 2020 na voljo tudi v obliki tablet za peroralno uporabo (14).

Če topnost peptidov ni problematična ali je rešljiva s klasičnimi kemijskimi modifikacijami, pa zaradi hidrofilnega značaja izkazujejo slabo permeabilnost, poleg tega pa so v velikem obsegu podvrženi encimski razgradnji (razpolovni čas endogenih peptidov je v območju minut), zaradi česar je njihova peroralna dostava problematična, kratek razpolovni čas pa zahteva pogostejšo aplikacijo in visoke odmerke za doseganje želenega terapevtskega učinka. Dandanes so na voljo številni sintezni pristopi, ki omogočajo kemijsko modifikacijo za izboljšanje stabilnosti peptidov, a vendar glavnino (65 %) registriranih zdravil s terapevtskimi peptidi apliciramo parenteralno. Sledi ji peroralna dostava, ki obsega zgolj 12 %, ostali načini so vezani na specifično lokalno dostavo (npr. nazalno, dermalno) (9). Podoben trend s še večjim poudarkom na parenteralni dostavi je značilen tudi za zdravila v fazi razvoja, kar se odraža v kar 81 % registriranih zdravil za parenteralno aplikacijo, upošteva zadnje razpoložljive podatke, in sicer za l. 2022 (9, 12). V sklopu zdravil za parenteralno aplikacijo je polovica le-teh na voljo v obliki intravenske infuzije ali injekcije (53 %), četrtina kot subkutana in petina kot intramuskularna injekcija. Medtem ko za zdravila v razvoju intravenska aplikacija sicer ostaja primarna pot vnosa v primeru specifičnega akutnega zdravljenja (npr. v sklopu radioterapije), pa je zlasti v primeru peptidov za zdravljenje kroničnih bolezni očiten trend v smeri subkutane aplikacije (41 %) zaradi številnih prednosti, kot je možnost samoinjiciranja v domačem okolju in posledično nižji stroški zdravljenja (9).

Glavnina zdravil s terapevtskimi peptidi je bila najprej registrirana v ZDA, ki imajo tudi največji svetovni tržni delež (46 % glede na podatke za leto 2022), kar korelira s pojavnostjo sladkorne bolezni in debelosti. V obdobju od 2014 do 2019 je bilo zgolj eno zdravilo najprej registrirano v državah Evropske unije (EU). Implantat za subkutano aplikacijo vsebuje učinkovino afamelanotid in je bil kot zdravilo sirota odobren pod posebnimi pogoji (s strani Ameriškega vladnega urada za zdravila in prehrano (FDA, *U. S. Food and Drug Administration*) leta 2019) (9, 12, 14). V zadnjem petletnem obdobju je FDA odobrila 23 zdravil na osnovi terapevtskih peptidov, leta 2019 in 2020 po tri, leta 2021 kar osem in zadnji dve leti štiri oz. pet, od tega osem za subkutano aplikacijo (15–19). V enakem obdobju je v EU dobilo dovoljenje za promet z zdravilom pet zdravil s terapevtskimi peptidi za subkutano aplikacijo, in sicer vseh pet v obdobju zadnjih treh let, tj. od 2021 do 2023 (preglednica 1) (14).



**Preglednica 1:** Zdravila s terapevtskimi peptidi za subkutano aplikacijo, ki jih je EMA odobrila v zadnjih treh letih (14).

**Table 1:** Medicinal products with therapeutic peptides for subcutaneous administration approved by EMA in the last three years (14).

Peptid	Zdravilo	Terapevtska indikacija	Proizvajalec	Leto odobritve
Zilukoplan	Zilbrysq® (*, #)	kot dodatek standardnemu zdravljenju za zdravljenje generalizirane miastenije gravis pri odraslih bolnikih, ki so pozitivni na protitelesa proti acetilholinskemu receptorju	UCB Pharma S. A.	2023
Tirzepatid	Mounjaro®	za zdravljenje odraslih z nezadostno nadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2 poleg priporočene diete in telesne aktivnosti	Eli Lilly Nederland B. V.	2022
Setmelanotid	Imcivree® (*,##)	za zdravljenje debelosti in nadzor lakote, povezane z genetsko potrjenim bialelnim pomanjkanjem proopiomelanokortina z izgubo funkcije, vključno s PCSK1 ali z bialelnim pomanjkanjem receptorja za leptin pri odraslih in otrocih, starih šest let in več	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B. V.	2021
Vosoritid	Voxzogo® (*,##)	za zdravljenje ahondroplazije pri bolnikih, starih 4 mesece in več, pri katerih epifize niso zaprte	BioMarin International Limited	2021
Pegcetakoplan	Aspaveli® (*,+)	za zdravljenje odraslih bolnikov s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo, ki so po zdravljenju z zaviralcem C5 vsaj 3 mesece slabokrvni	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)	2021

\* Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti

# Julija 2022 opredeljeno kot zdravilo sirota, umaknjen s seznama oktobra 2023 na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ob izdaji dovoljenja za promet z zdravilom

## Zdravilo sirota

+ Subkutana infuzija s sistemom infuzijske črpalke z brizgo, ki je na voljo na trgu in lahko dovede odmerke do 20 mL

## 2.2 DOSTAVNI SISTEMI ZA PODALJŠANO SPROŠČANJE TERAPEVTSKIH PEPTIDOV PO SUBKUTANI APLIKACIJI

V primerjavi s peroralno aplikacijo so peptidi po subkutani aplikaciji manj izpostavljeni učinku peptidaz, pa vendar je zagotavljanje stabilnosti izziv, ki ga rešujemo tako s sintezniimi modifikacijskimi postopki (npr. ciklizacijo, konjugacijo in številnimi drugimi) kot tudi s formulacijskimi pristopi. Interakcije peptidov z zunajceličnim ogrodjem vodijo v po-

časnejšo absorpcijo, zaradi agregacije manjših terapevtskih peptidov ali njihove vezave na intersticijski albumin pa lahko dosežemo prednostno absorpcijo v limfni sistem, kar je sicer značilno za večje biološke molekule. V tem okviru lahko torej z načrtovanjem sinteze, npr. vezavo lipidne komponente (kot v primeru liraglutida) ali aciliranjem (kot za inzulin degludek ali semaglutid) in tako induciranim samoasociranjem ter vezavo na albumin in povečano odpornostjo proti peptidazam dosežemo podaljšan razpolovni čas terapevtskega peptida (9, 10).

Dostavni sistemi za subkutano aplikacijo, ki omogočajo podaljšano sproščanje peptidne učinkovine, vzdržujejo te-

rapevtsko plazemsko koncentracijo preko daljšega časovnega obdobja od nekaj tednov do nekaj mesecev. S tem se zmanjša pogostost aplikacije, dosežemo manjše nihanje plazemskih koncentracij, kar prispeva k manjši pojavnosti neželenih učinkov, in tako celokupno izboljšamo sodelovanje bolnikov in klinične izide zdravljenja. Kljub upravičenosti razvoja takih formulacij, ki se v končni fazi odražajo tudi v finančnih koristih za zdravstveni sistem, pa je zaradi višjih finančnih vložkov razvoj primarno večinoma usmerjen v formulacijo s takojšnjim sproščanjem. Navadno se šele po njeni uspešno zaključeni klinični fazi III oz. registraciji proizvajalec odloči za razvoj oblike s podaljšanim sproščanjem (npr. formulacija s podaljšanim sproščanjem eksekatida je bila odobrena sedem let kasneje kot formulacija s takojšnjim sproščanjem). Zdravila za subkutano injiciranje temeljijo na štirih **formulacijskih pristopih** za doseganje podaljšanega sproščanja vgrajenih peptidov, in sicer *i) polimernih mikrodelcih* (npr. eksenatid za enkrat tedensko aplikacijo za izboljšanje urejenosti glikemije v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje koncentracije glukoze v krvi); *ii) implantatih* (npr. za aplikacijo posameznega implantata z afamelanotidom vsaka dva meseca pred in med pričakovano povečano izpostavljenostjo sončni svetlobi za preprečevanje fototoksičnosti pri odraslih bolnikih z eritropoetsko protoporfirijo ali implantata z goserelinom v napolnjeni injekcijski brizgi za injiciranje na vsakih 28 dni za zdravljenje raka prostate, dojke ter endometriozе med ostalimi indikacijami, ali na 12 tednov za zdravljenje raka prostate) *iii) polimernih raztopinah, ki gelirajo in situ* (npr. raztopina levprorelinijevega acetata, ki tvori depo zdravilne učinkovine in zagotavlja konstantno sproščanje za zdravljenje raka prostate v času enega, treh ali šestih mesecev); ter *iv) tekočih kristalnih* (npr. formulacija z vgrajenim lanreotidom za zdravljenje ali lajšanje simptomov akromegalije ali neuroendokrinih tumorjev z začetno aplikacijo na vsakih 28 dni, ki pa se v primeru dobro nadzorovane bolezni lahko podaljša celo na 42 ali 56 dni) (9, 20).

Polimerni mikrodelci in implantati so pogosto izdelani iz biorazgradljivih polimerov, največkrat kopolimera mlečne in glikolne kisline (PLGA, *poly (lactic-co-glycolic acid)*), sproščanje vgrajenega peptida pa je nadzorovano z razgradnjo polimernega ogrodja. Princip podaljšanega sproščanja je v osnovi podoben tako za polimerne raztopine kot tekoče kristale. Oboji po injiciranju nizkoviskozne raztopine v podkožje gelirajo *in situ*, nastali gel pa predstavlja depo za podaljšano sproščanje zdravilne učinkovine. Kot polimer lahko uporabimo PLGA, medtem ko v primeru tekočih kristalov injiciramo zmes lipidov in površinsko aktivnih snovi, ki v podkožju tvorijo visoko viskozen gel z značilno

mikrostukturo heksagonalnih ali kubičnih tekočih kristalov (9, 21). Trenutno na področju tekočih kristalov veliko obeta tehnologija FluidCrystal® v lasti švedskega farmacevtskega in biotehnološkega podjetja Camurus. Kot prvo registrirano zdravilo, pri katerem so uporabili tehnologijo FluidCrystal®, je bilo v Evropi leta 2018 odobreno zdravilo s podaljšanim sproščanjem buprenorfina za zdravljenje kronične bolečine in odvisnosti od opioidov, to tehnološko platformo pa intenzivno vrednotijo tudi za podaljšano sproščanje peptidov (npr. oktreetida (v teku je klinična faza III za zdravljenje akromegalije) oz. setmellanotida (pridobili so prve rezultate klinične faze III)) (22).

## 3 SUBKUTANA DOSTAVA MONOKLONSKIH PROTITELES

### 3.1 STANJE NA TRGU

Monoklonska protitelesa so v primerjavi s klasičnimi zdravilnimi učinkovinami velike molekule z molekulsko maso okrog 150 kDa. Hitro naraščajoče število zdravil z mAb je odraz njihove visoke specifičnosti, izboljšane terapevtske učinkovitosti ter manj neželenih učinkov v primerjavi z majhnimi učinkovinami (23). Med najpogostejšimi indikacijami mAb so maligne in avtoimunske bolezni, kot so revmatoidni artritis, Crohnova bolezen, ulcerozni colitis, luskavica in multipla skleroza (24). Trenutno je približno 60 % zdravil z mAb v EU registriranih za intravensko aplikacijo, zelo hitro pa narašča delež zdravil za subkutano aplikacijo, ki dosega že 30 % (25). Prvo zdravilo z mAb za subkutano aplikacijo je Evropska agencija za zdravila (EMA, *European Medicines Agency*) odobrila leta 2003, in sicer zdravilo Humira® (adalimumab, AbbVie). V zadnjem petletnem obdobju od 2019 do 2023 pa je dovoljenje za promet z zdravilom v EU dobilo 19 originatorskih zdravil z mAb za subkutano aplikacijo (preglednica 2).

Farmacevtska podjetja navadno neposredno razvijajo zdravila z mAb za subkutano aplikacijo, le v določenih primerih pa razvijajo formulacijo za subkutano aplikacijo mAb šele po odobritvi zdravila z mAb za intravensko aplikacijo. Slednje je posledica kompleksnejšega in daljšega razvoja formulacij za subkutano aplikacijo, ki je posledica zahtevnejše izbire ustreznih pomožnih snovi in vsebnika/naprave za injiciranje. Zdravila z mAb, kot so rituksimab, trastuzumab, daratumumab, tocilizumab, infliksimab, so bila najprej na trgu na voljo izključno v obliki formulacij za intravensko



Preglednica 2: Originatorska biološka zdravila z mAb za subkutano (SC) aplikacijo, ki jih je EMA odobrila v zadnjih petih letih (14).

Table 2: Original biological medicinal products with mAb for subcutaneous administration approved by EMA in the last five years (14).

mAb	Zdravilo	c <sub>mAb</sub> (mg/mL)	V <sub>raztopine</sub> (mL)	Vsebnik	Terapevtska indikacija	Proizvajalec	Leto odobritve SC oblike
Ravulizumab	Ultomiris®	70	3,5	OBDS	paroksizmalna nočna hemoglobinurija	Alexion	2023
Lebrikizumab	Ebglyss®	125	2	PFS	atopični dermatitis	Almirall	2023
Epkoritamab	Tepkinly®	60	0,8	viala	difuzni velikocelični limfom B	AbbVie	2023
Mirikizumab	Omvoh®	100	1	PFS, peresnik	ulcerozni kolitis	Eli Lilly	2023 2023*
Teclistamab	Tecvayli®	90	1,7	viala	diseminiran plazmocitom	Janssen-Cilag	2022
Tezepelumab	Tezspire®	110	1,91	PFS, peresnik	astma	AstraZeneca	2022
Bimekizumab	Bimzelx®	160	1	PFS, peresnik	psoriza	UCB Pharma	2021
Tralokinumab	Adtralza®	150	2	PFS, peresnik	atopični dermatitis	Leo Pharma	2021
Natalizumab	Tysabri®	150	1	2× PFS	multipla skleroza	Biogen	2021 2006*
Casirivimab + imdevimab	Ronapreve®	120	2 x 2,5	2× viala	covid-19	Roche	2021 2021*
Ofatumumab	Kesimpta®	50	0,4	PFS, peresnik	multipla skleroza	Novartis	2021
Satralizumab	Enspryng®	120	1	PFS	optični nevromielitis	Roche	2021
Pertuzumab, Trastuzumab, hialuronidaza	Phesgo®	120	15	viala	rak dojk	Roche	2020
Daratumumab, hialuronidaza	Darzalex®	120	15	viala	diseminiran plazmocitom	Janssen-Cilag	2020 2016*
Vedolizumab	Entyvio®	158,8	0,68	PFS, peresnik	ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen	Takeda Pharma	2020 2014*
Fremanezumab	Ajovy®	150	1,5	PFS, peresnik	migrena	Teva	2019
Risankizumab	Skyrizi®	150	2,4	OBDS, PFS	psoriza, psoriatični artritis	AbbVie	2019 2022*
Romozosumab	Evenity®	90	1,17	PFS	osteoporoza	UCB Pharma	2019

\* Leto izdaje dovoljenja za promet za intravensko obliko

Legenda: PFS – napolnjena injekcijska brizga (pre-filled syringe); OBDS – injektor, ki se pritrdi na telo (on-body delivery system)



aplikacijo, kasneje pa so razvili in odobrili tudi formulacije za subkutano aplikacijo.

Na področju zdravil z mAb za subkutano aplikacijo so na trgu tudi že podobna biološka zdravila, torej zdravila, ki so v smislu varnosti in učinkovitosti zelo podobna že odobrenim referenčnim (originatorskim) zdravilom v EU in sicer z učinkovinami, kot so adalimumab, etanercept, tocilizumab in infliksimab. Prvo podobno biološko zdravilo z mAb je bilo odobreno s strani EMA leta 2013, in sicer zdravilo Remsima<sup>®</sup> z učinkovino infliksimab proizvajalca Celltrion. Infliksimab uporabljamo za zdravljenje nekaterih revmatoloških, gastroenteroloških in dermatoloških bolezni (npr. revmatoidnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa ter psoriaze oz. psoriatičnega artritisa). Referenčno zdravilo Remicade<sup>®</sup> (Janssen) z dovoljenjem za promet od leta 1999, dajemo intravensko, zato je tudi biološko podobno zdravilo Remsima<sup>®</sup> prišlo na trg najprej v obliki za intravensko aplikacijo. Leta 2019 pa je bila odobrena še oblika za subkutano aplikacijo, proizvajalca biološko podobnega zdravila (Celltrion), kar je trenutno edini primer, da je proizvajalec podobnega biološkega zdravila prehitel originatorja s pripravo oblike za subkutano aplikacijo. Sprememba zdravila zaradi spremembe načina aplikacije namreč ne zahteva več dokazovanja podobnosti z osnovnim referenčnim zdravilom, temveč samo še z zdravilom za intravensko aplikacijo istega proizvajalca (26).

### 3.2 VISOKOKONCENTRIRANE FORMULACIJE Z USTREZNO VISKOZNOSTJO

Terapevtski odmerki mAb so zelo visoki (150 mg do 1,2 g) (27), hkrati pa subkutano aplikacijo pogojuje majhen volumen injiciranja (običajno do 2 mL). Posledično morajo biti formulacije visokokonzentrirane, tako da njihova koncentracija pogosto presega 100 mg/mL (28). Razvoj zdravil z mAb za subkutano aplikacijo je zato zelo zahteven. Dva glavna izziva pri razvoju visokokonzentriranih formulacij z mAb sta *visoka viskoznost* in *povečano nagnjenje k združevanju molekul mAb*, kar vodi v fizikalno-kemijske nestabilnosti raztopine mAb (28). Povečana viskoznost v prvi vrsti povzroča težave z vidika razvoja in proizvodnje takšnih formulacij, kot npr. odmerjanje raztopine, izvedba sterilizacije z membransko filtracijo, omejen pretok tekočine v proizvodni opremi in polnjenje v vsebnike. Nadalje je povečana viskoznost omejujoč dejavnik z vidika aplikacije zdravila, saj poveča upor tekočine in posledično sile, potrebne za injiciranje (29–31). S povečevanjem koncentracije

postanejo interakcije med molekulami mAb bolj izražene, kar vodi do eksponentno povišane viskoznosti, zato dodajamo *specifične pomožne snovi za zniževanje viskoznosti*, ki vplivajo na interakcije (predvsem ionske in hidrofobne) med molekulami mAb in na ta način preprečijo združevanje molekul in povišanje viskoznosti formulacije. Pogosto uporabljamo aminokisliline, kot sta arginin in prolin, ali soli (natrijev klorid), hkrati pa na raziskovalnem nivoju poteka intenzivno iskanje novih še bolj učinkovitih spojin (31).

V razvoju so še druge tehnologije za izdelavo visokokonzentriranih formulacij z ustrezno viskoznostjo, npr. tehnologija Xeriject<sup>™</sup> za izdelavo formulacije v obliki brezvodne suspenzije ali pa tehnologije Elektroject<sup>™</sup>, Microglassification<sup>™</sup> in Crystalomics<sup>®</sup> za izdelavo formulacij v obliki mikrokrodelcev, mikrokroglic ali kristalov mAb za subkutano aplikacijo (32).

### 3.3 TEHNOLOGIJA, KI OMOGOČA APLIKACIJO VEČJEGA VOLUMNA RAZTOPINE

Subkutano apliciranje visokih terapevtskih odmerkov mAb je možno doseči tudi **s povečanjem volumna raztopine za injiciranje**. Velik napredek v smislu dajanja večjih volumnov raztopine so dosegli s pomočjo tehnologije, ki začasno spremeni podkožje na mestu aplikacije in s tem omogoča aplikacijo večjega volumna raztopine (32).

Hialuronidaza je encim, ki katalizira razgradnjo hialuronske kisline. To je naravno prisotnen glikozaminoglikan v zunajceličnem ogrodju vezivnega tkiva podkožja. Če skupaj z mAb subkutano injiciramo **rekombinantno človeško hialuronidazo (rHuPH20)**, pride zaradi razgradnje hialuronske kisline na mestu injiciranja do začasne lokalno omejene spremembe podkožja (razrahljanje zunajceličnega ogrodja in povečanje kapacitete za sprejem tekočine), kar omogoči injiciranje večjih volumnov raztopine. Tehnologija Enhance<sup>®</sup> tako omogoča injiciranje večjih volumnov raztopine v obliki injekcij (5 do 15 mL) in infuzij (do 600 mL) za subkutano aplikacijo ter istočasno poveča biološko uporabnost mAb in zmanjša farmakokinetično variabilnost v kumulativni izpostavljenosti mAb. Na tehnologiji Enhance<sup>®</sup> temelji več zdravil, ki so odobrena v Evropi, ZDA in številnih drugih državah, in sicer z naslednjimi mAb: trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup> SC (Roche), 5 mL), rituksimab (MabThera<sup>®</sup> SC (Roche), 11,7 ali 13,4 mL), daratumumab (Darzalex<sup>®</sup> SC (Janssen-Cilag), 15 mL) ter kombinacija pertuzumaba in trastuzumaba (Phesgo<sup>™</sup> (Roche), 15 mL). Poleg tega je trenutno veliko število zdravil v različnih kliničnih fazah preskušanja (32).



### 3.4 VSEBNIKI/NAPRAVE, KI OMOGOČAJO APLIKACIJO RAZTOPIN Z VISOKO VISKOZNOSTJO ALI VEČJIH VOLUMNOV RAZTOPINE

Velik napredek v smislu dajanja večjih volumnov raztopine so dosegli tudi s pomočjo naprav, ki omogočajo aplikacijo večjih volumnov raztopine (> 3 mL) kot tudi raztopin z večjo viskoznostjo (32). Tradicionalno za subkutano aplikacijo raztopin z nizko viskoznostjo uporabljamo injekcijske brizge in napolnjene injekcijske brizge, ki omogočajo injiciranje do 2 mL formulacije. Injiciranje visokokonzentriranih raztopin proteinov zaradi povečane viskoznosti zahteva uporabo večje sile pri injiciranju, kar je za ročno injiciranje nesprejemljivo. Podaljša se tudi čas injiciranja, sama aplikacija pa je lahko boleča. Za obvladovanje večje sile pri injiciranju raztopin z visoko viskoznostjo so na voljo **injekcijski peresniki**, ki dosegajo silo injiciranja z močnejšo linearno vzmetjo. Injekcijski peresnik YpsoMate® 2.25 Pro omogoča injiciranje raztopin z viskoznostjo do 50 cP. Z njim injiciramo zdravilo Ajoyv® (fremanezumab, Teva) za profilakso migrene (slika 2a). Za injiciranje raztopin z višjo viskoznostjo so primerni tudi injekcijski peresniki, ki uporabljajo torzijske vzmeti in regulatorje za nadzor sile s časom (Rotaject® – za raztopine z viskoznostjo do 100 cP), peresniki, ki uporabljajo utekočinjen plin (Vapoursoft®) in peresniki z elektromehanskimi motorji. Predstavnik slednjih je injekcijski peresnik AutoTouch™ za večkratno uporabo, s katerim injiciramo zdravilo Enbrel® (etanercept, Pfizer), ki

ga uporabljamo enkrat ali dvakrat tedensko za zdravljenje revmatoidnega artritisa.

Podjetja, ki se ukvarjajo z razvojem naprav za injiciranje, so razvila tudi več vrst **inovativnih modelov igel**, ki omogočajo injiciranje večjih volumnov ali bolj viskoznih raztopin. Primeri vključujejo krajše igle, igle s tankimi/ultratankimi stenami ali igle s posebno geometrijo (zoženje proti konici). Večje volumne raztopine lahko injiciramo tudi s počasno subkutano infuzijo ali z uporabo **avtomatskih odmernikov** oz. **nosljivih naprav za injiciranje**, ki se pritrdijo na bolnikovo kožo na področju trebuha, zgornjega dela stegna ali nadlakti (slika 2b). Mehanizem injiciranja je lahko mehanski (na osnovi vzmeti/napetosti) ali elektromehanski, po aktivaciji se v kožo samodejno vstavi igla, injiciranje pa poteka z vnaprej določeno/nastavljivo hitrostjo, kar zmanjša nelagodje bolnika. S takšnimi napravami lahko injiciramo od 3 do 10 mL raztopine (32). Zdravilo Repatha® (evolokumab, Amgen), ki ga uporabljamo za zdravljenje hiperholesterolemije in dislipidemije, lahko poleg z napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom injiciramo tudi s pomočjo avtomatskega odmernika (West SmartDose® 3,5) za enkratno uporabo, v katerega vstavimo vložek z raztopino za injiciranje. Na ta način lahko subkutano injiciramo 3,5 mL raztopine s koncentracijo 120 mg/mL. Zdravilo Ultomiris® (ravulizumab, Alexion), ki ga uporabljamo za zdravljenje paroksizmalne nočne hemoglobinurije in atipičnega hemolitičnega uremičnega sindroma, lahko tedensko injiciramo s pomočjo dveh avtomatskih odmernikov za enkratno uporabo, v katera vstavimo vložek z raztopino za injiciranje s koncentracijo 70 mg/mL.



Slika 2: Naprave/vsebniki, ki omogočajo aplikacijo raztopin mAb z visoko viskoznostjo oz. večjih volumnov raztopin mAb: a) napolnjen injekcijski peresnik oz. b) nosljiv injektor, ki se pritrdi na telo (33, 34).

Figure 2: Devices/containers that enable the application of mAb solutions with high viscosity or larger volumes of mAb solutions: a) pre-filled pen or b) on-body delivery system (33, 34).

# 4 SKLEP

Biološka zdravila s terapevtskimi peptidi in proteini, ki jih odlikuje visoke terapevtska učinkovitost, so na področju farmakoterapije prinesla novo upanje za številne bolnike s kroničnimi neozdravljivimi boleznimi, če izpostavimo zgolj presnovne, onkološke in avtoimunske bolezni, poleg številnih drugih, nenazadnje tudi redkih bolezni. V zadnjem obdobju zelo hitro narašča število bioloških zdravil, ki jih dajemo subkutano, saj je takšen način parenteralne aplikacije za bolnika najbolj prijazen ob istočasno manjši obremenitvi zdravstvenega sistema. Nadaljnji razvoj bioloških zdravil za subkutano aplikacijo bo predvidoma vzporedna pot razvoja strukturnih modifikacij bioloških učinkovin z namenom optimizacije njihovih biofizikalnih lastnosti, različnih tehnoloških pristopov, ki bodo omogočali ali podaljšano delovanje ali dostavo visokokonzentriranih formulacij ter inovativnih naprav za aplikacijo večjih volumnov raztopine. Končni cilj pa je skupen in vedno enak: k bolniku usmerjeno in učinkovito zdravljenje.

# 5 IZJAVA

Delo je nastalo v okviru raziskovalnega programa (P1-0189) in raziskovalnega projekta (L1-3160), ki ju je sofinancirala Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije.

# 6 LITERATURA

1. Dubbelboer IR, Sjörgen E. Overview of authorized drug products for subcutaneous administration: Pharmaceutical, therapeutic, and physicochemical properties. *Eur J Pharm Sci.* 2022 Jun 1;173:106181.
2. Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs* 2018 Oct;32(5):425-40.
3. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris J-E. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther.* 2019 Nov;36(11):2986-96.
4. Wikipedia [Internet]. Subcutaneous-injection-sites. [cited 2024 February 15]. Available from: <https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Subcutaneous-injection-sites-274x300.png>
5. Pollard D, Chaplin S. Subcutaneous injection: learning from experience in other specialties. *The Journal of Haemophilia Practice* 2018 May;5(1):35-41.
6. Ridyard CH, Dawoud DMM, Tuersley LV, Hughes DA. A Systematic Review of Patients' Perspectives on the Subcutaneous Route of Medication Administration. *Patient* 2016 Aug;9(4):281-92.
7. Schneider A, Jost R, Jordi C, Lange J. Autoinjectors for large-volume subcutaneous drug delivery: a review of current research and future directions, *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2023 Jun;20(6):815-30.
8. Muttenthaler M, King GF, Adams DJ, Alewood PF. Trends in peptide drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Apr;20(4):309-25.
9. Ganesh AN, Heusser C, Garad S, Sánchez-Félix V. Patient-centric design for peptide delivery: Trends in routes of administration and advancement in drug delivery technologies. *Medicine in drug discovery.* 2021 Mar;9:100079.
10. Klepach A, Tran H, Mohammed FA, ElSayed MEH. Characterization and impact of peptide physicochemical properties on oral and subcutaneous delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022 Jul;186:114322.
11. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today.* 2015 Jan;20(1):122-8.
12. Precedence research [Internet]. Peptide Therapeutics Market Size 2023 To 2032 [cited 2024 January 31]. Available from: <https://www.precedenceresearch.com/peptide-therapeutics-market>
13. Barman P, Joshi S, Preet S, Sharma S, Saini A. Startegic Approches to Improvise Peptide Drugs as Next Generation Therapeutics. *Int J Pept Res Ther.* 2023 May;29(4):61.
14. European Medicines Agency [Internet]. Download medicine data [cited 2024 February 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#ema-inpage-item-38548>
15. Al Shaer D, Al Musaimi O, Albericio F, de la Torre BG. 2019 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Mar 5;13(3):40.
16. Al Musaimi O, Al Shaer D, Albericio F, de la Torre BG. 2020 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Feb 11;14(2):145.
17. Al Shaer D, Al Musaimi O, Albericio F, de la Torre BG. 2021 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022 Feb 13;15(2):222.
18. Al Musaimi O, Al Shaer D, Albericio F, de la Torre BG. 2022 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Feb 22;16(3):336.
19. Al Shaer D, Al Musaimi O, Albericio F, de la Torre BG. 2023 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals.* 2024 Feb 13;17(2):243.
20. Mediately [Internet; cited 2024 February]. Available at: <https://mediately.co/si>
21. Gonella A, Grizot S, Liu F, López Noriega A, Richard J. Long-acting injectable formulation technologies: challenges and opportunities for the delivery of fragile molecules. *Expert Opin Drug Deliv.* 2022 Aug;19(8):927-44.
22. Camurus [Internet]. Improving treatments for patients with severe and chronic diseases. Company Presentation May 2023 [cited 2024 February 10]. Available at:

- <https://www.camurus.com/files/Presentations/Camurus-Company-Presentation-May-2023-2.pdf>
23. Viola M, Sequeira J, Seiça R, Veiga F, Serra J, Santos AC, Ribeiro AJ. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: How do we get there? *J Control Release* 2018 Sep 28;286:301-14.
  24. Wei Wang, Satish Singh, David L. Zeng, Kevin King, Sandeep Nema. Antibody structure, Instability, and Formulation. *J Pharm Sci.* 2007 Jan;96(1):1-26.
  25. Ahlin Grabnar P, Prašnikar M, Gašperlin M. Subkutano apliciranje monoklonskih protiteles: pregled sestavin zdravil. *Zdrav Vestn.* 2023 Dec; DOI: 10.6016/ZdravVestn.3437.
  26. European Medicines Agency [Internet]. Extension of indication variation assessment report. Remsima. International non-proprietary name: infliximab [cited 2024 April 10]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remsimah-c-2576-x-0062-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remsimah-c-2576-x-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  27. Turner MR, Balu-Iyer SV. Challenges and Opportunities for the Subcutaneous Delivery of Therapeutic Proteins. *J Pharm Sci.* 2018 May;107(5):1247-60.
  28. Shire SJ, Shahrokh Z, Liu J. Challenges in the development of high protein concentration formulations. *J Pharm Sci.* 2004 Jun;93(6):1390-402.
  29. Garidel P, Kuhn AB, Schäfer LV, Karow-Zwick AR, Blech M. High-concentration protein formulations: How high is high? *Eur J PharmBiopharm.* 2017 Oct;119:353-60.
  30. Jezek J, Rides M, Derham B, Moore J, Cerasoli E, Simler R, Perez-Ramirez B. Viscosity of concentrated therapeutic protein compositions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011 Oct;63(13):1107-17.
  31. Li J, Cheng Y, Chen X, Zheng S. Impact of electroviscous effect on viscosity in developing highly concentrated protein formulations: Lessons from non-protein charged colloids. *Int J Pharm X.* 2018 Dec 24;1:100002.
  32. Badkar AV, Gandhi RB, Davis SP, LaBarre MJ. Subcutaneous Delivery of High-Dose/Volume Biologics: Current Status and Prospect for Future Advancements. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Jan 13;15:159-70.
  33. YPSOMED [Internet]. Teva launches AJOVY for the treatment of migraine with the Ypsomate autoinjector from Ypsomed [cited 2024 January 23]. Available from: <https://www.ypsomed.com/en/media/details/teva-launches-ajovy-for-the-treatment-of-migraine-with-the-ypsomate-autoinjector-from-ypsomed.html>
  34. MPR [Internet]. REPATHA PUSHTRONEX [cited 2024 January 23]. Available from: <https://www.empr.com/drug/repatha-pushtronex/>

# SODOBNI PRISTOP K ZDRAVLJENJU MULTIPLE SKLEROZE

## MODERN APPROACH TO TREATING MULTIPLE SCLEROSIS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Lina Savšek, dr. med., spec. nevro.<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,  
Oblakova ulica 5, 3000 Celje

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Fakulteta za zdravstvene vede v Celju,  
Mariborska cesta 7, 3000 Celje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lina.savsek@sb-celje.si

## 1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je kompleksna kronična neozdravljiva imunsko pogojena vnetna in neurodegenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽ), ki najpogosteje prizadene mlade odrasle v starosti od 20 do 40 let. Za MS so značilne vnetne demielinizacijske lezije, ki se pojavljajo na različnih delih OŽ (možgan in hrbtenjače) ob različnem času ter povzročijo raznolike nevrološke simptome. Vnetni in ne-

## POVZETEK

Bolezni proces multiple skleroze sestavljajo tesno povezano imunsko pogojeno vnetje, demielinizacija in propad živčnih celic, kar pomembno prispeva k napredujoči naravi bolezni in jo uvršča med vodilne vzroke invalidnosti pri mladih odraslih. Sodobni pristop k zdravljenju multiple skleroze zahteva dobro opredelitev oblike poteka bolezni, dejavnikov tveganja za težji potek in napredovanje bolezni ter čimprejšnjo personalizirano izbiro zdravljenja. Cilj zdravljenja je upočasnitev vnetnega in neurodegenerativnega procesa bolezni z namenom zmanjšanja invalidnosti in ohranjanja kvalitete življenja. Z zgodnjo uporabo učinkovitih zdravil se prognoza oseb z multiplo sklerozo pomembno izboljšuje, a so z njihovo uporabo lahko povezana tudi večja tveganja. Pri izbiri zdravljenja je potrebno upoštevati številne dejavnike, med drugim učinkovitost in varnostni profil zdravila, nevrološko prizadetost, klinično in radiološko aktivnost bolezni, bolnikove pridružene bolezni ter njegove želje, vključno z načrtovanjem družine. Dobro poznavanje mehanizmov delovanja zdravil in izdelane strategije spremljanja so ključne za uspešno obvladovanje tveganj, povezanih z zdravljenjem.

## KLJUČNE BESEDE:

zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, multipla skleroza, obvladovanje tveganj, personalizirana medicina, prognostični dejavniki

## ABSTRACT

The progression of multiple sclerosis is driven by the intertwined dynamics of immune-mediated neuroinflammation and neurodegeneration, making it the leading cause of nontraumatic neurological disability in young adults. A modern treatment approach necessitates a clear definition of the disease course, identification of prognostic factors, and early personalized intervention. The primary treatment goals focus on slowing neuroinflammation and neurodegeneration to reduce long-term disability and enhance quality of life. Although early use of high-efficacy disease-modifying treatments correlates with improved long-term outcomes, it poses higher safety risks. Factors influencing therapy choice include drug efficacy and safety, neurological disability,





clinical and radiologic disease activity, comorbidities, and patient preferences, including family planning. Comprehensive knowledge of disease-modifying treatment mechanisms and monitoring protocols is crucial to mitigate associated risks.

**KEY WORDS:**

disease-modifying treatments, multiple sclerosis, personalised medicine, prognostic factors, risk management

vrodegenerativni proces sta sicer prisotna že vse od pričetka MS, le da je sprva pogostejše v ospredju vnetni proces. Tako bolezen običajno sprva poteka z zagoni in izboljšani (recidivno remitentna MS, RRMS), pri 5–15 % oseb z MS (oMS) pa se že v začetku kaže z napredujočo nevrološko simptomatiko (primarno progresivna ali napredujoča MS, PPMS) (1, 2), pri kateri prevladuje nevrodegenerativni proces. Če je ne zdravimo, sčasoma (običajno po 10–20 letih) RRMS preide v sekundarno progresivno ali napredujočo obliko MS (SPMS), ki je posledica kopičenja nepovratnih okvar OŽ (1–4).

V praksi potek MS opredeljujemo tudi z vidika aktivnosti vnetnega procesa (aktivna/neaktivna MS) in prisotnosti napredovanja bolezni (2). Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike, podprte z radiološkimi (prikaz tipičnih lezij z magnetnoresonančno tomografijo (MR)) in laboratorijskimi (prisotnost oligoklonalnih trakov v likvorju) merili, ob skrbni izključitvi morebitnih posnemovalcev bolezni in upoštevanju McDonaldovih meril, nazadnje posodobljenih leta 2017 (5). Prvo zdravilo za zdravljenje MS je bilo odobreno leta 1993 (6), danes pa imamo na voljo več kot 15 učinkovin z različnimi mehanizmi delovanja (4,7). Prihod zdravil je pomembno izboljšal prognozo oMS (8). Cilj zdravljenja je doseganje odsotnosti znakov bolezenskega procesa (*no evidence of disease process*, NEDA). V preteklosti so za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja uporabljali Rio lestvico in njeno prilagojeno različico (9, 10), danes pa se v kliničnih raziskavah uporabljajo merila NEDA. Najpogosteje uporabljeno (tudi v klinični praksi) je merilo NEDA-3, ki odsotnost znakov bolezenskega procesa definira kot odsotnost kliničnih (zagonov in napredovanja invalidnosti) in radioloških (novih/povečanih lezij T2 in z gadolinijem obarvanih T1 lezij) znakov bolezni (1, 11). Ti predstavljajo nadomestne kazalnike vnetnega procesa. Merilo NEDA-4 dodatno vključuje še možgansko atrofijo, ki predstavlja nadomestni kazalnik nevrodegenerativnega procesa.

## 2 TERAPEVTSKI PRISTOP

Koncept zdravljenja MS je v zadnjem desetletju doživel pomemben preporod. S sodobnimi pristopi k zdravljenju želimo čimprej zavreti bolezenski proces in s tem dolgoročno preprečiti (pomembno) naraščanje invalidnosti. V ta namen danes pri zdravljenju recidivne MS (RMS) uporabljamo dva pristopa (1, 7, 8, 12, 13), indukcijski in stopenjski (eskalacijski). Prihod visokoučinkovitih zdravil je skupaj z izboljšano in zgodnješo diagnostiko prispeval k pomembnemu izboljšanju prognoze oMS (1, 7, 14). Podatki dolgoročnega spremljanja oMS kažejo, da zgodnje zdravljenje, zlasti z uporabo visokoučinkovitih zdravil, upočasnjuje napredovanje bolezni in preprečuje naraščanje invalidnosti (11, 12, 15), zato se v zadnjih letih vse bolj uveljavlja indukcijski pristop k zdravljenju. Uporabljamo ga pri oMS z visoko aktivno MS oz. slabimi prognostičnimi dejavniki, kjer že v začetku uporabimo zdravila visoke učinkovitosti s ciljem čimprejšnjega umirjanja bolezenske aktivnosti. Med kriterije za visoko aktivno MS spadajo število in teža zagonov v zadnjih 1–2 letih, število z gadolinijem obarvanih lezij T1 in novih in/ali povečanih lezij T2 ter neustrezen odziv na vsaj enoletno zdravljenje z zdravilom, ki spreminja potek bolezni (16).

Enotnega mnenja in dokazov, ki bi podpirali indukcijski pristop kot prvo izbiro pri vseh oMS, zaenkrat ni. Med možne razloge spadata dejstva, da visoko učinkovita zdravila nosijo višje tveganje za pojav neželenih učinkov (7, 11), ter da se resnost poteka bolezni pri posameznikih razlikuje (14). Zato je še vedno uveljavljen tudi stopenjski pristop, ki je nekoliko bolj konzervativen in temelji na varnosti. Pri njem izbiramo med zdravili zmerne učinkovitosti, ki pa so relativno dobro prenosljiva in imajo malo varnostnih tveganj. Zdravljenje skrbno spremljamo; v primeru pojava neželenih učinkov ali slabega sodelovanja oMS preidemo na drugo zdravilo iz iste skupine, v primeru neuspešnosti zdravljenja (klinična ali radiološka aktivnost bolezni) pa preidemo na visoko učinkovito zdravilo.

Sodobno zdravljenje oMS torej temelji na dobri opredelitvi posameznikovega poteka bolezni in prognostičnih dejavnikov (preglednica 1) ter natančnem spremljanju, pri čemer morajo odločitve o zdravljenju temeljiti na tehtanju koristi in tveganj zdravljenja (17). Ker gre za doživljenjsko bolezen z marsikdaj nepredvidljivim potekom in brez možnosti ozdravitve, je ključnega pomena aktivno vključevanje oMS v sprejemanje odločitev glede zdravljenja (18).

*Preglednica 1: Pomembnejši negativni prognostični dejavniki, ki napovedujejo napredovanje invalidnosti pri osebah z MS (12).*

*Table 1: Main negative prognostic factors predicting disability progression in people with MS (12).*

<i>Demografski in okoljski dejavniki</i>
Nekavkazijska rasa
Starejši
Moški
Debelost (zlasti v otroštvu ali najstništvu)
Kajenje
<i>Klinični dejavniki</i>
Pričetek z motoričnimi ali cerebelarnimi simptomi ali motnjami mokrenja/odvajanja blata
Multifokalni pričetek (sočasna zajetost najmanj 2 funkcionalnih sistemov)
Visoka pojavnost zagonov v prvih 2–5 letih od nastopa bolezni
Kratek čas med zagoni
Nepopolno okrevanje po zagonu
Teža zagonov
Hitro naraščanje invalidnosti v prvih 2–5 letih od nastopa bolezni
Vztrajanje bolezenske aktivnosti kljub zdravljenju z zdravili, ki spreminjajo potek bolezni
Hiter prehod v sekundarno napredujočo MS
Kognitivna oškodovanost
<i>Biokemični dejavniki</i>
Prisotnost oligoklonalnih trakov v likvorju
Višja raven nevrofilamentov lahkih verig
<i>Nevroradiološki dejavniki</i>
Večje število in volumen lezij T2
Lezije v možganskem deblu ali malih možganih
Hrbtenjačne lezije
Prisotnost T1-hipointenzivnih lezij (»črnih lukenj«)
Kortikalne lezije
Prisotnost z gadolinijem obarvanih lezij
Kronične aktivne lezije
Možganska atrofija (zlasti sive substance)
Aτροφija hrbtenjače

Zaradi staranja populacije in izboljšane prognoze MS danes obravnavamo velik delež starejših oMS. V petem desetletju življenja zaradi slabšanja popravljalnih mehanizmov in kopičenja okvar OŽ v ospredje navadno stopita neurodegenerativni proces in napredovanje MS, ne glede na predhodni potek MS. Sočasno se zaradi staranja poslabša delovanje imunskega sistema (imunosenescenca), ki po-

stane tudi manj odziven na okužbe, kar osebo z MS lahko izpostavi višjemu tveganju, povezanemu s prejetjem DMD. Spremeni se učinkovitost DMD, pogostejša pa so tudi sočasna obolenja, ki lahko prispevajo k invalidnosti. Zdravljenje oMS, starejših od 55 let, je zato potrebno skrbno pretehtati. V primeru večletnega stabilnega stanja (običajno vsaj 5 let) lahko razmišljamo bodisi o uporabi manj učinko-



vitega DMD (deeskalacija) ali prekinitvi terapije, a tudi tu ni enotnega pristopa, odločitve sprejemamo individualno (19).

### 3 ZDRAVILA, KI SPREMINJAJO POTEK BOLEZNI

Dandanes imamo v svetu na voljo že več kot 15 različnih zdravil, odobrenih za zdravljenje MS, v članku pa se bomo natančneje posvetili učinkovinam, ki so v uporabi v Sloveniji v času pisanja članka. Z DMD lahko zdravimo oMS s klinično izoliranim sindromom (*clinically isolated syndrome*, CIS), RRMS in aktivno potekajočima PPMS in SPMS (preglednica 2) (7, 20).

Glede na način delovanja zdravila delimo v tri skupine (1, 21):

- imunomodulatorna zdravila (interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid);
- imunosupresivna zdravila (dimetilfumarat, modulatorji receptorjev za sfingozin-1-fosfat (S1P) (fingolimod, siponimod, ponesimod), natalizumab, monoklonska protitelesa (mPt) proti CD20 (okrelizumab, ofatumumab));
- imunoobnovitvena zdravila (alemtuzumab, kladribin).

Večina zdravil, ki so bila sprva v uporabi za zdravljenje MS, je spadala bodisi v skupino zdravil, ki imunski sistem modulirajo ali zavirajo, pri čemer je za doseg učinka potrebno neprenehno odmerjanje zdravila. V zadnjem času pa se vse bolj uveljavlja zdravljenje na principu imunske obnove, pri katerem s kratkim obdobjem odmerjanja dosežemo dolgotrajne učinke na imunski sistem in s tem umirjamo

**Preglednica 2:** Zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, glede na terapevtske indikacije; prirejeno po (7).

**Table 2:** Disease modifying drugs according to therapeutic indications; adapted from (7).

	CIS	Recidivna MS (RMS)		Progresivna MS (PMS)		
		RRMS	SPMS	PPMS		
Zdravila, ki spreminjajo potek bolezni		visoko/zeilo aktiven potek (zdravila prvega in drugega reda) <sup>a</sup>	pulzno zdravljenje <ul style="list-style-type: none"> <li>• alemtuzumab</li> <li>• kladribin</li> <li>• okrelizumab</li> </ul> kontinuirana terapija <ul style="list-style-type: none"> <li>• natalizumab i. v./s. c.</li> <li>• ofatumumab</li> <li>• modulatorji receptorjev za S1P (fingolimod, ponesimod)</li> </ul>	z zagoni <ul style="list-style-type: none"> <li>• kladribin</li> <li>• interferon beta 1b s. c.</li> <li>• okrelizumab</li> <li>• ofatumumab</li> <li>• ponesimod</li> <li>• siponimod</li> </ul>	brez zagonov, z MR aktivnostjo <ul style="list-style-type: none"> <li>• siponimod</li> </ul>	s klinično in/ali MR aktivnostjo <ul style="list-style-type: none"> <li>• okrelizumab</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta 1a i. m.</li> <li>• interferon beta 1a s. c.</li> <li>• interferon beta 1b s. c.</li> </ul>	Blago/zmerno aktiven potek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dimetilfumarat</li> <li>• glatiramer acetat</li> <li>• interferoni<sup>b</sup></li> <li>• teriflunomid</li> </ul>			

Zdravila so navedena po abecednem vrstnem redu in ne po jakosti učinka.

<sup>a</sup> Odločitve o vrsti in režimu zdravljenja so odvisne od resnosti in aktivnosti vnetnega procesa, zato so skupaj navedena tako zdravila prvega kot drugega reda.

<sup>b</sup> Interferoni: interferon beta 1a i. m., interferon beta 1a s. c., interferon beta 1b s. c., pegiliran interferon beta 1a s. c./i. m.

Legenda: s. c. = subkutano, i. m. = intramuskularno, i. v. = intravensko

vnetno aktivnost (1, 21). Točnega odgovora, kakšen princip je bolje izbrati, zaenkrat še ni, za slednje bodo potrebni podatki dolgoročnega spremljanja oMS. Zdravila se med seboj razlikujejo tudi po uspešnosti zaustavljanja vnetnega procesa, načinu vnosa in profilu neželenih učinkov (preglednica 3) (1, 7, 8, 11, 21).

Zdravljenje pri posamezniku izbiramo individualno, pri čemer v obzir vzamemo demografske, okoljske in klinične značilnosti, trenutno veljavne smernice zdravljenja, pridružena obolenja, načrtovanje družine, breme bolezni, stroške zdravljenja in želje oMS (1, 12, 20).

Nabor zdravil, ki jih imamo na voljo za zdravljenje napredujočih oblik MS, je bistveno ožji. Zdravimo zgolj oMS, pri katerih dokažemo tudi znake aktivnosti vnetnega procesa (zagoni ali radiološka aktivnost bolezni). V zadnjih letih sta bili tako na podlagi kliničnih raziskav odobreni dve učinkovini, okrelizumab za zdravljenje aktivno potekajoče PPMS ter siponimod za zdravljenje aktivno potekajoče SPMS (4, 7, 22). Ne glede na to pa pri osebah s SPMS pomembno vlogo ponovno igra individualiziran pristop, saj pri njih v primeru potrebe uporabljamo tudi vsa ostala zdravila, sicer namenjena zdravljenju RMS (nenamenska uporaba).

Preglednica 3: Mehanizem delovanja, učinkovitost in neželeni učinki zdravil, ki spreminjajo potek bolezni.

Table 3: Mechanism of action, efficacy and side effects of disease modifying drugs.

		Mehanizem delovanja	Odmerjanje	Učinkovitost v kliničnih raziskavah	Učinki na imunski sistem in pomembnejši ostali neželeni učinki
Peroralna zdravila	kladribin	zaviranje adenozin deaminaze; selektivna izpraznitev limfocitov B in T	kumulativni odmerek 3,5 mg/kg v 2 letih: 4–5 dni v 1. in 2. mesecu 1. in 2. leta zdravljenja (skupno največ 20 dni)	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 55–58 % (23)	(želena) limfopenija, okužbe (zlasti herpes zoster)
	dimetilfumarat	pleiotropni učinek	240 mg 2-krat dnevno	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 48–53 % (24,25)	(želena) limfopenija, vročinska obilvanja in rdečica, gastrointestinalni neželeni učinki (dispepsija, krči, diareja), povišanje jetrnih encimov, proteinurija, PML
	fingolimod	funkcionalni modulator receptorjev za S1P; zadrževanje limfocitov v limfatičnih organih	0,5 mg dnevno	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 48–60 % (26, 27)	(želena) limfopenija, okužbe (herpesvirusi, zlasti herpes zoster), oportunistične okužbe (kriptokokni meningitis, PML), bradikardija (ob prvem odmerku), motnje srčnega prevajanja, arterijska hipertenzija, povišanje jetrnih encimov, makularni edem, bazalnocelični karcinom, posteriorna reverzibilna encefalopatija; nekoliko slabši odziv na cepljenje



	ponesimod	funkcionalni antagonist receptorjev za S1P; zadrževanje limfocitov v limfatičnih organih	20 mg dnevno (po 14-dnevnem titracijskem obdobju)	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s teriflunomidom: 30,5 % (28)	(želena) limfopenija, okužbe (zgornji respiratorni trakt, sečila, herpesvirusi), oportunistične okužbe (kriptokokni meningitis, PML), kožne tumorske spremembe; srčne aritmije (zlasti v primeru obstoječega srčnega obolenja), jetrna okvara, motnja delovanja pljuč, arterijska hipertenzija, makularni edem
	siponimod	funkcionalni modulator receptorjev za S1P; zadrževanje limfocitov v limfatičnih organih	1 ali 2 mg (odvisno od genotipa CYP2C9), po 5-dnevnem titracijskem obdobju	znižanje relativnega tveganja za napredovanje invalidnosti, ki vztraja 12 tednov, v primerjavi s placebom: 21 % (29)	(želena) limfopenija, okužbe (herpesvirusi, reaktivacija VZV), oportunistične okužbe (kriptokokni meningitis, PML), bazalnocelični karcinom, učinki na srčni prevodni sistem ob prvem odmerjanju; povišanje jetrnih encimov, makularni edem, kožni tumorji, arterijska hipertenzija, zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč; nekoliko slabši odziv na cepljenje
	teriflunomid	zaviranje DHO-DH; zaviranje proliferacije aktiviranih limfocitov	14 mg dnevno	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 32-36 % (30)	povišani jetrni encimi, tanjšanje las, periferna nevropatija, gastrointestinalni učinki (navzeja, diareja), levko/limfopenija
Injekcijska zdravila	glatiramer acetat	imunomodulatorni in pleiotropni učinki	20 mg s. c. dnevno ali 40 mg s. c. 3-krat tedensko	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 29 % (31)	lokalna vbodna reakcija, lipoatrofija, levkopenija, levkocitoza, trombocitopenija



	interferon beta 1a in 1b (tudi pegilirana oblika)	imunomodulatorni in pleiotropni učinki	odvisno od formulacije, i. m. ali s. c.	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 31–39 % (6, 32, 33)	lokalna vbodna reakcija, gripi podobni simptomi, levkocitoza, levkopenija, trombocitopenija, depresija, motnja delovanja ščitnice
	ofatumumab	monoklonsko protitelo proti CD20	20 mg s. c. v tednih 0, 1 in 2, nato enkrat mesečno s pričetkom v 4. tednu zdravljenja	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s teriflunomidom: 54 % (34)	reakcije, povezane z vbodom, (želena) limfopenija B celic, okužbe (zgornji respiratorni trakt, sečila, oralni herpes), reaktivacija hepatitisa B
Zdravila za infundiranje	alemtuzumab	monoklonsko protitelo proti CD52	12 mg i. v. 5 dni zaporedoma v prvem letu in 3 dni zaporedoma v drugem letu zdravljenja	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi z IFN beta 1a: 49–69 % (35–37)	infuzijska reakcija, okužbe, oportunistične okužbe, (željena) levkopenija/limfopenija, sekundarna avtoimuna obolenja (ščitnica, ledvica, ITP in ostalo), kardiovaskularna tveganja (miokardni infarkt, disekcije vratnih arterij, pljučna embolija in krvavitve, vaskulitis)
	natalizumab	monoklonsko protitelo proti integrinu $\alpha 4\beta 1$	300 mg i. v. ali s. c. vsake 4 tedne	znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi s placebom: 68 % (38)	infuzijska reakcija, preobčutljivost, PML
	okrelizumab	monoklonsko protitelo proti CD20	300 mg i. v. v prvem in tretjem tednu zdravljenja, nato 600 mg i. v. vsakih 6 mesecev	RMS: znižanje relativnega tveganja za ARR v primerjavi z IFN beta 1a: 47 % (39) PPMS: znižanje relativnega tveganja za napredovanje invalidnosti, ki vztraja 12 tednov, v primerjavi s placebom: 24 % (40)	infuzijska reakcija, okužbe, (želena) limfopenija B-celic, znižanje serumskih IgG, okužbe (zgornji respiratorni trakt, sečila, oralni herpes), reaktivacija hepatitisa B, PML; nekoliko slabši odziv na cepljenje

Legenda: ARR = letno število zagonov (annualized relapse rate), CD = označevalec celične pripadnosti CD (cluster of differentiation), CYP2C9 = citokrom P450 2C9, DHO-DH = dihidroorotat dehidrogenaza, DNA = deoksiribonukleinska kislina, IFN = interferon, ITP = idiopatska trombocitopenična purpura, IgG = imunoglobulin G, i. m. = intramuskularno, i. v. = intravensko, PML = progresivna multifokalna levkoencefalopatija, s. c. = subkutano, S1P = sfingozi-1-fosfat (sphingosine-1-phosphate), VZV = virus varičele zoster

# 4 OBVLADOVANJE TVEGANJ

Poleg visoke zmožnosti zaustavljanja vnetnega procesa in napredovanja bolezni sodobna visokoučinkovita DMD spremlja tudi večja možnost zapletov in neželenih učinkov zdravljenja. Zato je za čimboljše obvladovanje tveganj pomembno dobro poznavanje mehanizma delovanja zdravil, uveljavljeni pa so tudi dobro definirani protokoli priprave oMS na zdravljenje in kasnejše spremljanje, ki pa se razlikujejo glede na posamezno učinkovino (7, 8, 11, 16, 41).

## 4.1 PRIPRAVA NA ZDRAVLJENJE

V okviru izhodiščnih laboratorijskih preiskav običajno pridobimo podatke o kompletni krvni sliki, jetrni in ledvični funkciji, dodatno pa z ozirom na učinkovino pridobimo še podatek o nivojih serumskih imunoglobulinov, opravimo presejanje na kronične okužbe (*Mycobacterium tuberculosis*, HIV, hepatitis B, hepatitis C) ali opravimo test nosečnosti. Pridobiti je potrebno nedaven MR posnetek glave in podatke o cepilnem statusu. Po potrebi opravimo tudi dodatna cepljenja (zlasti cepljenje proti virusu varičele zoster, v kolikor še niso preboleli noric).

## 4.2 OBVLADOVANJE NEŽELENIH UČINKOV OB VNOSU

Zdravila, ki se vnašajo v obliki injekcij (interferoni, glatiramer acetat, ofatumumab), lahko povzročijo lokalno vbodno reakcijo in blage simptome, podobne gripi, ki jih lajšamo z antipiretikom. Modulatorji receptorjev za S1P ob prvem vnosu vplivajo na srčni prevodni sistem, zato je potrebna posebna previdnost pri izbiri in kliničnem pregledu oMS, pri fingolimodu pa je potrebno tudi nekajurno spremljanje (11). Ob vnosu alemtuzumaba ali okrelizumaba lahko pride do infuzijske reakcije. Ta nastopi kot posledica njenega mehanizma delovanja, ki preko obsežne aktivacije levkocitov privede do močnega sproščanja vnetnih citokinov (11, 16). To imenujemo sindrom sproščanja citokinov in obsega vse od blagih simptomov (utrujenost, glavobol, slabost, slabo počutje, mrzlica, povišana temperatura, izpuščaji, bolečine v mišicah) do težjih zapletov (padec krvnega tlaka, motnje srčnega ritma). Preprečujemo ga s premedikacijo z metilprednizolonom, antihistaminikom in antipiretikom (11, 16, 41, 42). V obdobjih imunodeplecije in zgodnje repopulacije imunskih celic, ki sta del mehan-

izma delovanja imunoobnovitvenih oblik zdravil, obstaja tveganje za reaktivacijo herpetičnih okužb ali pojav oportunističnih okužb (listerioza) (11). Imunoobnovitvena zdravila sicer različno vplivajo na imunski sistem, sestavljen iz prirojene in pridobljene imunosti, zato so tudi z njimi povezana tveganja in ukrepi različni. Tveganje za okužbo z listerijo je prisotno pri zdravljenju z alemtuzumabom, ki neselektivno deluje na imunski sistem, preprečujemo pa jo bodisi z ustrezno dieto ali medikamentozno profilakso (trimetoprim/sulfametoksazol) najmanj dva tedna pred, med in še vsaj mesec dni po infuziji zdravila (41). Prav tako je pri vseh oMS, zdravljenih z alemtuzumabom, potrebno preprečevanje okužbe ali reaktivacije herpes virusa z aciklovirjem že med zdravljenjem in še najmanj mesec dni po infuziji zdravila (41), medtem ko je pri zdravljenju s kladribinom to svetovano le v primeru pojava limfopenije tretje ali četrte stopnje (7).

## 4.3 SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA

Z rednimi kliničnimi pregledi, laboratorijskimi preiskavami in obdobjnimi MR slikanji tekom zdravljenja preverjamo uspešnost zdravljenja ter iščemo morebitne neželene učinke. Posebno pozornost namenjamo pojavu pogostejših, resnih ali oportunističnih okužb, sekundarnih avtoimunih ter malignih obolenj (11). Zelo pogost neželen učinek zdravljenja z alemtuzumabom je pojav sekundarnih avtoimunih obolenj, od katerih so najpogostejše pojavijo motnje delovanja ščitnice (35 %), redkeje pa se pojavljajo idiopatska trombocitopenična purpura (2 %) in druge citopenije ter ledvična obolenja (0,3 %) (11, 16). Dodaten problem predstavlja možnost kardiovaskularnih zapletov in drugih resnih neželenih učinkov (11, 16), zaradi česar se danes alemtuzumab redko uporablja.

Limfopenija je zaradi mehanizma delovanja IMZ zelo pogost in pričakovan učinek zdravljenja, vendar lahko v primerih, ko vztraja dalj časa, pomembno poviša tveganje za okužbe, zlasti z oportunističnimi povzročitelji (43). Pojav progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), oportunistične okužbe z virusom John Cunningham (JCV), nastopi kot redek in resen zaplet nekaterih stanj in zdravljenj, ki oslabijo imunski sistem, med drugimi tudi zdravljenja z natalizumabom (11, 16). PML je bila sicer opisana tudi pri posameznih oMS, zdravljenih z dimetilfumaratom (v povezavi z dalj časa trajajočo limfopenijo), fingolimodom in okrelizumabom (43). Dejavniki tveganja za pojav PML ob zdravljenju z natalizumabom so prisotnost protiteles proti JCV, trajanje zdravljenja z natalizumabom (zlasti daljše od dveh let) in uporaba imunosupresivov pred pričetkom zdravljenja. Z določitvijo

koncentracije protiteles proti JCV (JCV-indeks) lahko izračunamo tveganje za PML pri posamezniku. Tveganje za PML zmanjšujemo s skrbno izbiro oMS, natančno izdelanim protokolom sledenja, ki temelji na sledenju JCV-indeksa in rednih usmerjenih MR preiskavah, ter s podaljšanim intervalom odmerjanja (na 6 tednov) (11, 16, 41).

## 4.4 CEPLJENJE

Nalezljive bolezni lahko poslabšajo zdravstveno stanje oMS, zato cepljenje predstavlja pomemben del obvladovanja tveganj. Vsem oMS se priporoča, da imajo opravljena vsa osnovna cepljenja, dodatno pa je smiselno cepljenje proti pogostim sezonskim obolenjem, kot sta gripa in novi koronavirus. Cepljenje je varno in ne poslabša poteka MS, zaradi različnega vpliva DMD na imunski sistem pa se pri-

poročila glede časa cepljenja nekoliko razlikujejo glede na vrsto cepiva (preglednica 4) (44). Cepljenje z inaktiviranimi/neživimi cepivi, med katere spada tudi cepljenje proti novi koronavirusni okužbi, je možno kadarkoli ne glede na vrsto DMD, optimalno pa je cepljenje najmanj 2 tedna pred pričetkom zdravljenja. Cepljenje z živimi ali živimi oslABLJENIMI cepivi je pri večini DMD potrebno opraviti najmanj 4 tedne pred pričetkom zdravljenja ter je kontraindicirano tekom zdravljenja in večinoma tudi po zaključku zdravljenja, dokler trajajo učinki DMD na imunski sistem (preglednica 4). Upoštevati je potrebno tudi dejstvo, da lahko nekatera DMD (zlasti modulatorji receptorjev za S1P in mPt proti CD20, pa tudi imunoobnovitvena zdravila) v času zdravljenja oslabijo imunski odgovor na cepljenje. V primeru zdravljenja z okrelizumabom lahko ta učinek poskusimo omiliti s cepljenjem najmanj 3 mesece po zadnjem

**Preglednica 4:** Priporočila glede cepljenja glede na DMD, vrsto cepiva in čas cepljenja; prirejeno po (44).

**Table 4:** Vaccination recommendations according to DMD, type of vaccine and time of vaccination; adapted from (44).

Učinkovina	Cepljenje pred pričetkom zdravljenja	Cepljenje med zdravljenjem	Cepljenje po prekinitvi zdravljenja
Interferon beta / glatiramer acetat	ni omejitev	ni omejitev	ni omejitev
Teriflunomid	ni omejitev <sup>a</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	3,5 meseca do 2 leti ali z uporabo protokola hitrega izplavljanja <sup>c</sup>
Dimetilfumarat	ni omejitev <sup>a</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	brez omejitev za inaktivirana cepiva ali v odsotnosti limfopenije <sup>b</sup>
Fingolimod	4 tedne pred uvedbo zdravljenja <sup>b</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	> 2 meseca <sup>b</sup>
Ponesimod	4 tedne pred uvedbo zdravljenja <sup>b</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	2 tedna <sup>b</sup>
Siponimod	4 tedne pred uvedbo zdravljenja <sup>b</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	4 tedne <sup>b</sup>
Alemtuzumab	6 tednov pred uvedbo zdravljenja <sup>b</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	po obnovitvi števila limfocitov (običajno 12 mesecev) <sup>b</sup>
Natalizumab	4 tedne pred uvedbo zdravljenja <sup>b</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	> 3 mesece <sup>b</sup>
Ofatumumab	4 tedne pred uvedbo zdravljenja <sup>b</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	po obnovitvi limfocitov B (običajno 40 tednov) <sup>b</sup>
Okrelizumab	4-6 tedne pred uvedbo zdravljenja <sup>b</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	po obnovitvi limfocitov B (> 18 mesecev) <sup>b</sup>
Kladribin	4-6 tednov pred uvedbo zdravljenja <sup>b</sup>	kontraindicirano za živa in živa oslABLJENA cepiva	po obnovitvi števila limfocitov (30–90 tednov od zadnjega odmerjanja) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Optimalno najmanj 2 tedna pred pričetkom zdravljenja.

<sup>b</sup> Velja za živa in živa oslABLJENA cepiva

<sup>c</sup> 1,5 meseca po znižanju plazemske koncentracije zdravila pod 0,02 mg/L



odmerjanju in ne kasneje kot 4–6 tednov pred naslednjim odmerjanjem (44).

## 5 SIMPTOMATSKA TERAPIJA

MS spremljajo številni simptomi, ki nastopijo kot posledica okvare živčevja. Med pogoste spremljajoče simptome spadajo spastičnost, bolečina, utrudljivost, motnje hoje, razpoloženja, kognitivnih funkcij, spanja ter motnje odvajanja vode in blata (1, 8). Simptome lajšamo s kombinacijo farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov. Zdravila, ki jih pri tem uporabljamo, večinoma niso specifična za MS in izhajajo iz številnih terapevtskih področij. Pogosto so v uporabi antiholinergiki, antidepresivi, zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine in mišični relaksanti. Doslej sta bili za simptomatsko zdravljenje MS odobreni le dve učinkovini, nabiksimol za spastičnost in fampridin za motnje hoje (1), od česar je trenutno v Sloveniji na voljo le fampridin. Običajno pa je za uspešno lajšanje simptomov MS pomemben celosten pristop, ki vključuje tudi rehabilitacijske ukrepe. Za dobro obvladovanje simptomov je ključno tudi poznavanje in izogibanje dejavnikom, ki simptome poslabšajo. Eden takih je Uthoffov fenomen (prehodno poslabšanje znanih simptomov v toplem okolju, ki nastopi zaradi nižje hitrosti prevajanja signalov po živčevju).

Spastičnost se pojavlja pri več kot 80 % oMS in se kaže kot zvišanje mišičnega tonusa, ki ga lahko spremljajo krči in bolečine. Poleg zdravljenja s peroralnimi zdravili, od katerih najpogosteje uporabljamo baklofen, tizanidin in benzodiazepine, obstajata tudi možnosti zdravljenja z botulin toksinom ali baklofensko črpalko, nepogrešljiva pa je tudi fizioterapevtska obravnava. Utudljivost je simptom, ki najbolj ovira oMS in lahko vodi v izgubo zaposlitve in slabšo kvaliteto življenja. Vzroki zanjo so kompleksni, lahko se pojavi kot direktna posledica MS ali pa zaradi sočasnih motenj razpoloženja, spanja, obolenj ščitnice ali neželenih učinkov zdravil. Zdravljenje z zdravili (amantadin, modafinil) običajno ne zadošča za omilitev težav, pomembni so tudi vedenjsko-kognitivni ukrepi, redna (aerobna) vadba in tehnike sproščanja. Zelo pogoste so tudi motnje mokrenja, ki se lahko kažejo bodisi v obliki hitrih in pogostih pozivov k mokrenju ter inkontinenco kot posledica prekomerne aktivnosti sečnega mehurja ali v obliki nezmožnosti odvajanja urina. Slednje rešujemo z učenjem intermitentne čiste samokateterizacije, prekomerno aktivnost pa lajšamo farma-

kološko (oksibutinin, tolterodin, mirabegron, botulin toksin) (8).

V zadnjih letih tudi na področju simptomatskega zdravljenja MS narašča priljubljenost kanabinoidov, predvsem zaradi njihovega protivnetnega delovanja. Zaradi genetskih razlik v kanabinoidnih receptorjih in presnovnih encimih pri posameznikih pa je njihovo delovanje precej variabilno, uporabo pa omejujejo tudi možni neželeni učinki (45). Tako je na podlagi nedavnega Cochranovega pregleda podatkov zaenkrat možno zaključiti le, da pri oMS v primerjavi s placebom nabiksimol verjetno kratkoročno zniža spastičnost, medtem ko zanesljivih podatkov o vplivu kanabinoidov na konično nevropatsko bolečino ali kakovost življenja ni (46). Podrobnejši opis zdravljenja preostalih simptomov presega vsebino prispevka.

## 6 ZDRAVLJENJE PRIDRUŽENIH BOLEZNI

Pri oMS se pogosteje pojavljajo depresija, anksioznost, možgansko- in srčnožilna obolenja ter nekatere avtoimune bolezni, kot so sladkorna bolezen, motnje delovanja ščitnice in kronična vnetna črevesna bolezen. Pridružene bolezni lahko vplivajo na klinično sliko MS ter igrajo pomembno vlogo pri izbiri zdravil, bolnikovem sodelovanju in izidu zdravljenja (47). Znano je, da življenjski slog (kajenje, prekomerna telesna masa, pomanjkanje gibanja) in pridružena obolenja (sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kronična obstruktivna pljučna bolezen) zvišujejo tveganje za napredovanje bolezni in posledično invalidnost (1, 8, 47). Depresija (37–45 %) in anksioznost (16,5–35,6 %) sta najpogostejši psihiatrični komorbidnosti oMS (8), ki se pogosto prepletata s kognitivnim upadom. Ta je zelo pogost (70 %), a marsikdaj skrit in neprepoznan simptom MS (48, 49). Vzrok za pojav razpoloženskih motenj in kognitivnega upada pri oMS so večplastni, saj nanje vplivajo tako biološki (genetika, ženski spol, utrudljivost) kot psihosocialni dejavniki, odziv na stres, povezan s kronično boleznijo, pa tudi sam bolezenski proces (možganske lezije in atrofija, motnje delovanja možganskih povezav) (8, 48). Kognitivne motnje pri oMS lahko najdemo že na samem pričetku bolezni, stopnjujejo pa se s trajanjem bolezni in starostjo, medtem ko zaščitno vlogo igra kognitivna rezerva (rezerva, ki si jo možgani ustvarijo preko mentalnih aktivnosti) (48, 49). Ustrezno prepoznavanje in zdravljenje pridruženih obolenj ter zdrav življenjski slog izboljšujejo izid zdravljenja in kakovost življenja oMS (8).

# 7 ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE V NOSEČNOSTI

Med nosečnostjo je verjetnost remisije zvečana, zlasti v zadnjem trimestru, a se tveganje za zagon pomembno poviša že v prvem trimestru po porodu. V preteklosti so zaradi običajno ugodnega vpliva hormonskih sprememb na bolezensko aktivnost med nosečnostjo in pomanjkanja podatkov o morebitnem škodljivem vplivu DMD na plod zdravljenje pred zanositvijo odložili ali prekinili.

Vseeno pa zgolj nosečnost pogosto ne zadošča za dobro kontrolo bolezenske aktivnosti. Med dejavnike, ki vplivajo

na tveganje za zagon med in po zaključku nosečnosti spadajo število zagonov pred in med nosečnostjo, stopnja nevrološke prizadetosti in učinkovina, s katero je bolnica zdravljena (50). Nekatera zdravila (natalizumab, fingolimod) lahko namreč zaradi mehanizma delovanja ob prekinitvi zdravljenja povzročijo povišanje vnetne aktivnosti, kar se kaže kot nove lezije in/ali zagon bolezni, določena zdravila pa so zaradi možnega teratogenega učinka ali delovanja na plod tekom nosečnosti in dojenja kontraindicirana (50, 51). Ker pa je v zadnjem obdobju večinski delež (80 %) bolnic z zgodnjo MS zdravljen in se približno polovica nosečnosti zgodi nenačrtovano (50), pa imamo danes na voljo tudi podatke dolgoročnega spremljanja poteka nosečnosti in njenih izidih pri zdravljenih bolnicah, na podlagi

**Preglednica 5:** Priporočila za uporabo DMD pred nosečnostjo, v času nosečnosti in po porodu.

**Table 5:** Recommendations for the use of DMD before pregnancy, during pregnancy and postpartum.

Učinkovina	Kontracepcija	Opustitev zdravljenja pred nosečnostjo	Uporaba v nosečnosti	Dojenje
Interferoni beta	ni potrebna	ni potrebna	da <sup>a</sup>	da
Glatiramer acetat	ni potrebna	ni potrebna	da <sup>a</sup>	da
Teriflunomid	da	postopek pospešenega izplavljanja, dokler plazemska koncentracija ni nižja od 0,02 mg/L	ne	ne
Dimetilfumarat	ni potrebna	ni potrebna <sup>b</sup>	ne	ne
Fingolimod	da	2 meseca	ne	ne
Ponesimod	da	10 dni	ne	ne
Siponimod	da	7 dni	ne	ne
Natalizumab	da	0–1 mesec	ne <sup>c</sup>	ne <sup>d</sup>
Alemtuzumab	da	4 mesece	ne	ne (≤ 4 mesece po zadnji infuziji)
Okrelizumab	da	6–12 mesecev <sup>e</sup>	ne	ne (≤ 6 mesecev po zadnji infuziji)
Ofatumumab	da	6 mesecev	ne	ne <sup>f</sup>
Kladribin	da <sup>g</sup>	6 mesecev	ne	da <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Če koristi zdravljenja presegajo tveganje

<sup>b</sup> Zdravljenje z dimetilfumaratom opustimo ob potrditvi nosečnosti

<sup>c</sup> V primeru visoko aktivne MS in ob skrbnem tehtanju med prednostmi in tveganji se lahko natalizumab ob privolitvi bolnice uporablja do 32.–34. tedna nosečnosti

<sup>d</sup> V primeru visoko aktivne MS in ob skrbnem tehtanju med prednostmi in tveganji se lahko natalizumab ob privolitvi bolnice uporablja v času dojenja

<sup>e</sup> V primeru visoko aktivne MS in ob skrbnem tehtanju med prednostmi in tveganji se lahko nosečnost načrtuje že 3–4 mesece po zadnji infuziji okrelizumaba

<sup>f</sup> V primeru visoko aktivne MS in ob skrbnem tehtanju med prednostmi in tveganji se lahko ofatumumab ob privolitvi bolnice uporablja v času dojenja

<sup>g</sup> Moški in ženske v rodni dobi naj še 6 mesecev od zadnjega odmerjanja kladribina uporabljajo učinkovito kontracepcijo

<sup>h</sup> Dojenje je kontraindicirano še teden dni od zadnjega odmerjanja kladribina





## ALI STE VEDELI?

- Stopenjski in indukcijski pristop se razlikujeta glede na učinkovitost in varnost uporabljenih zdravil.
- Dolgoročno spremljanje oMS nam daje pomembne podatke o učinkovitosti in prenosljivosti zdravil v klinični praksi, farmakoeconomijskih kazalnikih in s strani bolnika poročanih izidov (kakovost življenja, zadovoljstvo z zdravljenjem).
- Povprečna starost oMS narašča, zahvaljujoč podaljševanju življenjske dobe in učinkovitemu zdravljenju, skladno s tem pa tudi pri njih narašča delež spremljajočih obolenj. Na klinično sliko lahko marsikdaj vpliva tudi polipragmazija.
- Multipla skleroza ne vpliva na plodnost ali rodnost oseb z MS. Večina oMS v rodni dobi prejema DMD, zato je načrtovanje družine pomemben dejavnik pri izbiri in načrtovanju zdravljenja.

katerih temeljijo sodobna priporočila o obravnavi nosečnic in doječih mater (50, 51). O načrtovanju družine je potrebno spregovoriti že čimprej ob sami postavitvi diagnoze in ga upoštevati pri izbiri zdravljenja (20, 51). Nosečnost načeloma načrtujemo v obdobju, ko je bolezen stabilna najmanj leto dni (51), od vrste zdravljenja pa je odvisno, ali bolnica prejema zdravilo tudi tekom nosečnosti ali dojenja (preglednica 5) (16, 50, 51). Bolezenska aktivnost in ocena tveganja za ponovne zagone ali napredovanje bolezni narokujeta tudi odločitve glede časovnice nadaljevanja zdravljenja po porodu (50, 51).

## 8 SKLEP

Izboljšano razumevanje patološkega procesa in poteka MS je prispevalo k prihodu številnih novih in učinkovitih DMD, ki omogočajo izredno dober nadzor nad kliničnimi zagoni in žariščno vnetno aktivnostjo. Spremenil se je tudi pristop k zdravljenju, saj danes oMS zdravimo zgodaj in s čim učinkovitejšo terapijo, ki jo prilagajamo potrebam posameznika. Izbiramo med dvema pristopoma k zdravljenju, eskalacijskim, ki temelji na visoki učinkovitosti in večjim tveganjem za neželene učinke, ter stopenjskim, ki temelji na zmerni učinkovitosti in večji varnosti. Enotnega pristopa k zdravljenju ni, saj iz trenutno razpoložljivih podatkov iz literature ni jasno, kateri pristop je superioren. Izbira zdra-

vljenja je zato prilagojena posamezni oMS in temelji na vzajemnem sprejemanju odločitev bolnika in zdravnika.

## 9 LITERATURA

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Vol. 26, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819> PMID: 30300457
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. 2014;1–10. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
3. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. Vol. 97, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 378–88. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012323> PMID: 34088878
4. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Vol. 133, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1380-1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049> PMID: 32682869
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Position Paper Diagnosis of multiple sclerosis : 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*. The. 2018;17(February):162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
6. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655–61. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.655> PMID: 8469318
7. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Vol. 14, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd; 2021. <https://doi.org/10.1177/17562864211039648> PMID: 34422112
8. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021. p. 765–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858> PMID: 33620411
9. Río J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Castelló J, Auger C, et al. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(12):1602–8. <https://doi.org/10.1177/1352458514527863> PMID: 24622350
10. Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):605–12. <https://doi.org/10.1177/1352458512460605> PMID: 23012253
11. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. Vol. 12, *Therapeutic Advances in*

- Neurological Disorders. SAGE Publications Ltd; 2019. <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>
12. Filippi M, Amato MP, Centonze D, Gallo P, Gasperini C, Inglese M, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. *J Neurol*. 2022 Oct 1;269(10):5382–94. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11193-w> PMID: 35608658
  13. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. Vol. 26, *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications Ltd; 2020. p. 1045–63. <https://doi.org/10.1177/1352458520924595> PMID: 32530366
  14. Sorensen PS, Sellebjerg F, Hartung HP, Montalban X, Comi G, Tintoré M. The apparently milder course of multiple sclerosis: Changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. Vol. 143, *Brain*. Oxford University Press; 2020. p. 2637–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa145> PMID: 32710096
  15. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Vol. 18, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 973–80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30151-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30151-6) PMID: 31375366
  16. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, Mares J, Hartung HP. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. Vol. 19, *Neurotherapeutics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 753–73. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01224-9> PMID: 35378683
  17. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Vol. 15, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 287–300. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0170-8> PMID: 30940920
  18. Solari A, Tallantyre EC, Ubbink DUBbink DT. Shared decision-making in patients with multiple sclerosis [Internet].
  19. Macaron G, Larochelle C, Arbour N, Galmard M, Girard JM, Prat A, et al. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2023;14(July):1–17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1197212>
  20. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2018 Feb 1;24(2):96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
  21. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: A new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):233–43. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000561> PMID: 29634596
  22. Thompson A, Ciccarelli O. Towards treating progressive multiple sclerosis. Vol. 16, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2020. p. 589–90. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00421-4> PMID: 33024328
  23. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb;362(5):416–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533> PMID: 20089960
  24. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(12):1098–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287> PMID: 22992073
  25. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(12):1087–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328> PMID: 22992072
  26. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2010 Feb 4 [cited 2019 Jul 26];362(5):387–401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
  27. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):545–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3) PMID: 24685276
  28. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 May;78(5):558–67. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0405> PMID: 33779698
  29. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar;391(10127):1263–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-6) PMID: 29576505
  30. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct;365(14):1293–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656> PMID: 21991951
  31. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1268–76. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.7.1268> PMID: 7617181
  32. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7) PMID: 24794721
  33. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410390304> PMID: 8602746
  34. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 Aug 6 [cited 2022 Jan 12];383(6):546–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917246> PMID: 32757523
  35. Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early



- multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Oct;359(17):1786–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670> PMID: 18946064
36. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1829–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1) PMID: 23122650
  37. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1819–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3) PMID: 23122652
  38. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar;354(9):899–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397> PMID: 16510744
  39. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan;376(3):221–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277> PMID: 28002679
  40. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan;376(3):209–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468> PMID: 28002688
  41. Savsek L. Zdravljenje multiple skleroze z monoklonskimi protitelesi: obvladovanje tveganj. Zbornik prispevkov Srečanje z multiplo sklerozo 5 Medicinski razgledi. 2021 Sep;Suppl 2:5–10.
  42. Šega-Jazbec S, Barun B, Horvat Ledinek A, Fabekovac V, Krbot Skorić M, Habek M. Management of infusion related reactions associated with alemtuzumab in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Oct;17:151–3. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.019> PMID: 29055450
  43. Fischer S, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. Lymphocyte counts and multiple sclerosis therapeutics: Between mechanisms of action and treatment-limiting side effects. *Cells*. 2021;10(11). <https://doi.org/10.3390/cells10113177> PMID: 34831400
  44. Otero-Romero S, Lebrun-Fréney C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;904–25. <https://doi.org/10.1177/13524585231168043> PMID: 37293841
  45. Nouh RA, Kamal A, Abdelnaser A. Cannabinoids and Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Therapeutic Potentials and Safety Concerns. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1–18. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041151>
  46. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May;5(5):CD013444. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013444.pub2> PMID: 35510826
  47. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00851>
  48. Schreiner TG, Mihoc I, Grigore E, Schreiner OD. Risk Factors for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Patients. 2024;77–87.
  49. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(10):860–71. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5) PMID: 32949546
  50. Villaverde-González R. Updated Perspectives on the Challenges of Managing Multiple Sclerosis During Pregnancy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2022 Jan;Volume 12:1–21. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s203406>
  51. Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, Maillart E, Michel L, Leray E, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications Ltd; 2022. <https://doi.org/10.1177/13524585221129472> PMID: 36317497

# BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

## BIOLOGICALS FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko biologijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tomaz.bratkovic@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je neozdravljiva avtoimunska vnetna in neurodegenerativna bolezen z razmeroma slabo pojasnjeno etiologijo. Osrednji avtoantigen predstavlja komponenta mielinske ovojnice, lipidno-proteinske izolativne strukture, ki obdaja aksone in zagotavlja hitro prevajanje živčnih impulzov. Vnetne lezije v centralnem živčevju izzovejo demielinizacijo in vodijo v propadanje nevronov, kar se odraža v raznolikih simptomih (motoričnih, senzoričnih, kognitivnih motnjah, motnjah koordinacije in razpoloženja, utrujenosti ter postopni invalidnosti). Glede na potek bolezni razliku-

### POVZETEK

Multipla skleroza je neozdravljiva neurodegenerativna bolezen, za katero je značilna demielinizacija in propadanje nevronov, kar vodi v invalidnost. Z zgodnjim odkrivanjem in takojšnjim neprekinjenim zdravljenjem s sodobnimi zdravili, med katera sodijo tudi biološka zdravila, lahko spremenimo potek bolezni – zmanjšamo pogostost in jakost zagonov ter omejimo kopičenje demielinizacijskih plakov v centralnem živčevju, s čimer upočasnimo napredovanje bolezni. V prispevku povzemamo izsledke kliničnih vrednotenj učinkovitosti in varnosti bioloških zdravil za zdravljenje multiple skleroze. Zlasti monoklonska protitelesa (natalizumab, alemtuzumab, ofatumumab, okrelizumab in ublituximab) izkazujejo visoko učinkovitost, a jih povezujemo z nekaterimi resnimi neželenimi učinki, kot so sindrom sproščanja citokinov, (oportunistične) okužbe in avtoimunske bolezni.

### KLJUČNE BESEDE:

alemtuzumab, glatiramer, interferon beta, monoklonska protitelesa proti CD20, multipla skleroza, natalizumab

### ABSTRACT

Multiple sclerosis is an incurable neurodegenerative disease, characterized by demyelination and neurodegeneration, leading to disability. With early detection and immediate continuous treatment with modern disease-modifying drugs (including biological medicines), the relapse rate and intensity can be decreased, and the accumulation of demyelinating plaques in the central nervous system diminished, thereby slowing the disease progression. In this review, we summarize the results of clinical trials evaluating efficacy and safety of biological medicines for the treatment of multiple sclerosis. In particular, monoclonal antibodies (natalizumab, alemtuzumab, ofatumumab, ocrelizumab and ublituximab) display high efficacy, but are associated with certain serious adverse effects, such as cytokine release syndrome, (opportunistic) infections and autoimmune diseases.

### KEY WORDS:

alemtuzumab, anti-CD20 monoclonal antibodies, glatiramer, interferon beta, multiple sclerosis, natalizumab



## ALI STE VEDELI?

- Multipla skleroza (MS) je kronična vnetna in nevrodegenerativna bolezen. S sodobnimi zdravili, ki spremenijo potek bolezni (*disease-modifying drugs*), učinkovito preprečujemo oz. blažimo aktivno vnetje, ki prizadene centralno živčevje, žal pa na kronično vnetje, aktivacijo mikroglije in druge patološke spremembe, vključno z nevrodegeneracijo, nimajo učinka.
- Prve biološke učinkovine za zdravljenje MS so bili interferoni beta (IFN $\beta$ ), na voljo so vse od druge polovice devetdesetih let prejšnjega stoletja. Danes je uporaba IFN $\beta$  precej omejena, saj imamo na voljo učinkovitejša zdravila. IFN $\beta$  tako predpisujemo le še bolnikom, ki že dlje časa prejemajo interferonsko zdravljenje in se nanj dobro odzivajo.
- Monoklonska protitelesa za zdravljenje MS zavirajo migracijo limfocitov v centralno živčevje (natalizumab), izzovejo znižanje števila limfocitov T in B ter naknadno spremembo v deležih in lastnostih podskupin limfocitov (alemtuzumab) ali selektivno znižajo število limfocitov B (ofatumumab, okrelizumab in ublituksimab).
- Okrelizumab je prvo monoklonsko protitelo, indicirano tudi za zdravljenje primarne napredujoče MS z značilnostmi vnetne aktivnosti.
- Resni neželeni učinki monoklonskih protiteles za zdravljenje MS so predvsem povečano tveganje za (oportunistične) okužbe in sindrom sproščanja citokinov. Uporabo alemtuzumaba povezujemo tudi s kardiovaskularnimi zapleti in razvojem avtoimunskih bolezni.

jemo več oblik multiple skleroze (1). Pri t. i. klinično izoliranem sindromu (CIS) pride do vnetne demielinizacije, ki z veliko verjetnostjo nakazuje MS, a bolezen v tej fazi ne izpolnjuje kriterija razsoja demielinizacijskih plakov (lezij) v času. Kljub temu klinično izoliran sindrom obravnavamo kot del spektra MS. Pri recidivno-remitentni MS (RRMS; najpogostejša oblika z 80–85 % primerov) bolezen poteka v t. i. zagonih (tj. s pojavi novih ali pomembnimi poslabšanji že znanih simptomov, ki nastopijo v odsotnosti povišane telesne temperature ali okužbe kot posledica vnetne lezije v osrednjem živčevju in trajajo najmanj 24 ur). Med posameznimi zagoni se nevrološka prizadetost bolnika popolno ali delno izboljša. Sčasoma RRMS pri 50–70 % bolnikov postopoma preide v sekundarno napredujočo MS (*secondary progressive MS*, SPMS). Zanj je značilno napredovanje bolezni z ali brez zagonov in krajšimi obdobji remisije

ali stagniranja. Zaradi pomanjkanja ustreznih bioloških označevalcev ter jasnih kriterijev, kdaj se RRMS prevesi v SPMS, diagnozo SPMS postavimo retrospektivno. Pri SPMS je za razliko od RRMS vnetna komponenta bolezni manj izražena, prevladujejo nevrodegenerativni procesi. Pri bolnikih s primarno napredujočo MS (*primary progressive MS*, PPMS; 10–20 % primerov) bolezen ne poteka v zagonih, temveč se nevrološka prizadetost bolnika nenehno poslabšuje. Tudi pri PPMS prevladuje nevrodegeneracija, manj je vnetnih lezij. Bolnikova klinična slika se pri PPMS v splošnem slabša primerljivo hitro kot pri SPMS. Fenotipsko MS lahko opišemo tudi kot aktivno ali neaktivno (glede na pojav zagonov in oceno vnetnih lezij, opaznih z magnetno resonančnim slikanjem (MRI) glave) in napredujočo ali ne-napredujočo (glede na slabšanje klinične slike s časom neodvisno od zagonov). Napredovanje bolezni opišemo z razširjeno lestvico nevrološke prizadetosti (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) (2). Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in dokaza o razsoju bolezni v času in prostoru, zato pri vseh bolnikih opravimo slikovno (MRI) diagnostiko in praviloma tudi preiskavo likvorja (3). Vselej je potrebno izključiti morebitne druge vzroke vnetja v centralnem živčevju, ki se utegnejo kazati z enakimi ali podobnimi simptomi.

Težje zagone blažimo z infuzijami kortikosteroidov. Pomembno vlogo ima simptomatsko zdravljenje (npr. spastičnosti, nevropatske bolečine ali depresije), katerega cilj je izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja. Osrednji cilj farmakološkega zdravljenja s t. i. zdravili, ki spremenijo potek bolezni (*disease-modifying drugs*, DMD), je zmanjšati pogostost in intenzivnost zagonov ter omejiti kopičenje lezij v centralnem živčevju. S tem skušamo upočasniti napredovanje bolezni. V nadaljevanju za posamezna *biološka* DMD povzemamo rezultate tistih kliničnih raziskav, ki so predstavljale podlago za izdajo dovoljenj za promet za terapevtsko indikacijo MS.

## 2 PREGLED BIOLOŠKIH UČINKOVIN ZA ZDRAVLJENJE MS

### 2.1 INTERFERON $\beta$

Interferoni (IFN) tipa I, kamor uvrščamo IFN $\alpha$  in IFN $\beta$ , so kot morebitne učinkovine za zdravljenje MS sprva pritegnili pozornost raziskovalcev zaradi protivirusnega delovanja, saj so sumili, da utegne biti MS posledica virusne okužbe,





opazili pa so tudi, da okužbe pri bolnikih z MS pogosto sprožijo poslabšanja bolezni. Šele kasneje so odkrili imunomodulatorno in antiproliferativno delovanje IFN. Točen mehanizem delovanja IFN $\beta$  pri zdravljenju MS sicer ni znan, a verjetno je za terapevtski učinek odgovornih več procesov (4). IFN $\beta$  je citokin, ki z vezavo na pripadajoč receptor IFNAR izzove spremembe v izražanju številnih genov. Med drugim sproži znižanje izražanja pglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (MHC) razreda II na antigen-predstavitvenih celicah, spodbudi nastajanje protivnetnih citokinov (interlevkina (IL) 10, IL-4, IL-5, IL-13, IL-27 in transformirajočega rastnega dejavnika  $\beta$ ), zavira nastajanje vnetnih citokinov (IL-17, IFN $\gamma$ , dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )) ter tako povzroči pomik imunskih odzivov od Th1/Th17 v smeri protivnetnega odziva (Th2). Omeji tudi transmigracijo limfocitov T, saj zavira izražanje metaloproteaz in celičnih adhezijskih molekul.

Zaradi dostopnih učinkovitejših zdravil danes IFN $\beta$  v Sloveniji praviloma predpisujemo le še bolnikom, ki že daljši čas prejemajo interferonsko zdravljenje in se nanj dobro odzivajo. Poznamo sicer več zdravil z IFN $\beta$ , ki se razlikujejo po načinu dajanja in terapevtskem režimu (preglednica 1). IFN $\beta$ -1a izražamo v sesalski celični liniji CHO in nosi glikansko verigo na ostanku Asn80. IFN $\beta$ -1b ni glikozilirano, saj ga izražamo v bakteriji *Escherichia coli*, od različice IFN $\beta$ -1a pa se razlikuje še po odsotnosti N-končnega metioninskega ostanka in zamenjavi cisteinskega ostanka na položaju 17 za serin (5). Tako je različica 1a bolj podobna endogenemu človeškemu IFN $\beta$ . IFN $\beta$ -1b je bolj imunogen, kar je pomembno, saj nevtralizacijska protitelesa izrazito znižajo učinkovitost zdravljenja (6). PEGilacija pripomore k znižanju imunogenosti, kar je skladno z manjšo pojavnostjo nevtralizacijskih protiteles proti peginterferonu  $\beta$ -1a (4). Poleg nevtralizacijskih protiteles so za neodzivnost na IFN $\beta$  pri dobršnem delu bolnikov z MS (30–50 %) verjetno odgovorni tudi genetski in patogeni dejavniki (4).

IFN $\beta$  sodijo med prve biološke učinkovine za zdravljenje MS; uporabljamo jih že od sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, le PEGilirana različica IFN $\beta$ 1a je novejša (v EU odobrena leta 2014). Na predpisovanje IFN $\beta$  je močno vplival razvoj učinkovitejših zdravil in s tem povezane nove strategije in pristopi zdravljenja MS. Tako ne glede na terapevtske indikacije, navedene v povzetkih glavnih značilnosti zdravil (SmPC), na osnovi kliničnih izkušenj IFN $\beta$  danes predpisujemo bolnikom s CIS in RRMS, lahko tudi bolnikom, ki se jim je bolezen prevesila v SPMS (a ne za primarno zdravljenje). Zaradi neskladnosti terapevtskih indikacij, navedenih v SmPC, s sodobno uporabo IFN $\beta$ , kliničnih vrednotenj, ki so potekala tudi pred več kot 30 leti, podrobno ne opisujemo. V splošnem so IFN $\beta$  v primerjavi s placebom statistično značilno znižali letno stopnjo zagonov pri RRMS, zmanjšali breme vnetnih lezij in omejili napredovanje bolezni, ovrednoteno z oceno nevrološke prizadetosti po lestvici EDSS (npr. (7–10)). Pri bolnikih s CIS je takojšnji začetek zdravljenja z IFN $\beta$  pomembno znižal tveganje za razvoj MS v primerjavi s skupino, ki je pričela z zdravljenjem šele po zanesljivi postavitvi diagnoze MS (11). IFN $\beta$  veljajo za učinkovine z ugodnim varnostnim profilom. Najpogostejši neželeni učinki so eritem in bolečina na mestu injiciranja ter gripi podobni simptomi (vročina, glavobol, mialgija in mrzlica) (4). V začetni fazi zdravljenja je praviloma potrebno odmerke postopno zviševati, saj tako omejimo neželene učinke, ki so najbolj izraziti ravno na začetku zdravljenja. Pacientom svetujemo tudi jemanje antipiretikov. Redkeje se pojavita nespečnost in depresija, ki predstavlja tudi kontraindikacijo za jemanje IFN $\beta$ .

## 2.2 GLATIRAMER ACETAT

Glatiramer acetat (GA) je heterogena zmes acetatnih soli sinteznih polipeptidov, sestavljenih iz štirih  $\alpha$ -L-aminokisljin (glutamat, alanin, tirozin in lizin), ki jih najdemo v avtoanti-

**Preglednica 1:** Interferoni  $\beta$  za zdravljenje multiple skleroze.

**Table 1:** Interferons  $\beta$  in the management of multiple sclerosis.

	Odmerni režim (priporočen odmerek*)	Indikacije
IFN $\beta$ -1a za s. c. aplikacijo	44 $\mu$ g trikrat tedensko	IFN $\beta$ predpisujemo bolnikom s CIS in RRMS; prejemajo jih lahko tudi v obdobju SPMS, a ne kot primarno zdravljenje.
IFN $\beta$ -1a za i. m. aplikacijo	30 $\mu$ g enkrat tedensko	
pegilirano IFN $\beta$ -1a (s. c. ali i. m.)	125 $\mu$ g enkrat na dva tedna	
IFN $\beta$ -1b za s. c. aplikacijo	250 $\mu$ g vsaka 2 dni	

\*Odmerkov različic IFN $\beta$ -1 ni moč primerjati med seboj

Legenda: i. m. – intramuskularno; s. c. – subkutano

genu bazičnem mielinskem proteinu (MBP). V GA se aminokisljine nahajajo v množinskem razmerju 0,141 : 0,427 : 0,095 : 0,338 in tvorijo polipeptide s povprečno molekularno maso 5–9 kDa, kar ustreza 45–100 aminokisljinskim ostanom (12). GA je imunomodulator, ki z delovanjem na monocite in dendritične celice izzove premik imunskega odziva iz vnetnega (Th1) k protivnetnemu (Th2). Deluje tudi neposredno na celice pridobljene imunosti (12). Zavira aktivacijo limfocitov T, specifičnih za bazični mielinski protein, tako da izpodriva peptidne epitope MBP z MHC II na antigenpredstavitvenih celicah ter izzove indukcijo in aktivacijo regulatornih limfocitov T, specifičnih za peptide glatiramera, na periferiji, ki nato domnevno blažijo vnetje v centralnem živčevju. S spodbujanjem izražanja nevrotrofičnih dejavnikov, kot je rastni dejavnik možganskega izvora (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), dodatno deluje nevroprotektivno. Pri zdravljenju z GA sprva pride do indukcije protiteles razreda IgG1, usmerjenih proti peptidom glatiramera, ki pa jih sčasoma zamenjajo IgG4, kar nakazuje na pomik k imunskemu odzivu Th2.

Glatiramer acetat si bolniki samostojno injicirajo subkutano, vzpostavljena terapevtska režima sta 20 mg enkrat dnevno ali 40 mg trikrat na teden s posameznimi injekcijami v razmiku vsaj 48 ur. Po aplikaciji se učinkovina hitro absorbira, pri čemer že v podkožnem tkivu pride do obsežne razgradnje na manjše peptidne fragmente, ki se v krvnem obtoku vežejo na plazemske proteine (12).

Podobno kot IFN $\beta$  tudi uporaba GA v Sloveniji opuščamo. Predpisujemo ga pretežno le še ob CIS ali bolnicam z zelo nizko aktivno MS, ki želijo zanositi. Zaradi neaktualnosti terapevtskih indikacij, navedenih v SmPC, izsledkov kliničnih vrednotenj GA podrobneje ne opisujemo. V splošnem je GA pri bolnikih z MS v primerjavi s kontrolnimi skupinami, ki so prejele placebo, pomembno znižal letno stopnjo zagonov, manjši je bil tudi delež bolnikov, ki so doživeli poslabšanje nevrološke prizadetosti (npr. (13)). Pri preprečevanju napredovanja bolezni po CIS je zdravljenje z GA v primerjavi s placebo statistično značilno podaljšalo čas do klinično potrjene diagnoze MS z znižanjem tveganja za MS za 45 % (14).

GA v splošnem velja za varno učinkovino (12). Najpogostejši neželeni učinki so reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, bolečina, edem, vnetje, zatrdlina; redko se pojavita resnejša neželena učinka lipoatrofija in kožna nekroza). Lipoatrofijo skušamo omejiti s pravilnim injiciranjem in menjavo mest injiciranja. Takojšnje sistemske reakcije (rdečica, bolečine v prsnem košu, dispneja, palpitacije ali tahikardija) se lahko pojavijo v nekaj minutah po injiciranju zdravila in praviloma izzvenijo spontano. Razmeroma pogost neželen učinek je tudi limfadenopatija (povečanje bezgavk).

## 2.3 NATALIZUMAB

Natalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo (mAb) razreda IgG4, usmerjeno proti integrinu  $\alpha 4$ , izraženem na limfocitih, monocitih in eozinofilcih. Vnetni citokini izzovejo izražanje adhezijskih molekul, kot je VCAM-1 (adhezijska molekula 1 vaskularnih celic), na površini endoteljskih celic. Interakcija med integrinsko podenoto  $\alpha 4$  v heterodimernih receptorjih  $\alpha 4\beta 1$  ali  $\alpha 4\beta 7$  in VCAM-1 vodi v aktivacijo limfocitov ter omogoči kotaljenje in adhezijo levkocitov na žilni endotelij in sledečo transmigracijo na mesto vnetja. Natalizumab v kontekstu zdravljenja RRMS kot selektivni antagonist integrina  $\alpha 4$  preprečuje aktivacijo limfocitov in ovira dostop vnetnih celic prek krvno-možganske pregrade (15). Kot pripadnik IgG4 nima sposobnosti aktivacije kompleksa, proženja fagocitoze ali aktivacije celic NK.

Natalizumab uporabljamo za zdravljenje zelo aktivne RRMS pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenja z vsaj enim DMD, ali tistih s hitro razvijajočo boleznijo (opredeljeno z dvema ali več zagoni v enem letu oz. novimi lezijami ali povečanjem bremena lezij, zaznanega z MRI, glede na predhodno nedavno slikanje). Bolniki prejemajo intravenske infuzije s po 300 mg natalizumaba vsake 4 tedne, nedavno pa je Evropska agencija za zdravila (EMA) priporočila tudi odobritev subkutanih injekcij (300 mg vsake 4 tedne v obliki dveh prednapolnjenih brizg s po 150 mg učinkovine), saj z vidika učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike/farmakodinamike med obema načinoma aplikacije ni pomembnih razlik (16). V klinični raziskavi AFFIRM (17), v kateri je sodelovalo 942 bolnikov z RRMS z vsaj enim zagonom v zadnjem letu, randomiziranih v razmerju 2 : 1 za prejemanje natalizumaba ali placebo, so po enem letu pri prejemnikih natalizumaba zaznali 68-odstotno znižanje letne stopnje zagonov v primerjavi s kontrolno skupino, višji je bil tudi delež bolnikov brez zagona (77 % proti 56 % po enem in 67 % proti 41 % po dveh letih). V obdobju dveh let raziskave je skupina, zdravljena z natalizumabom, izkazovala za 83 % manj novih ali povečanih lezij v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. V raziskavo SENTINEL (18) so vključili 1171 bolnikov z RRMS, ki so doživeli vsaj en zagon bolezni v zadnjem letu kljub zdravljenju z IFN $\beta$ -1a. Bolniki so prejemali bodisi natalizumab (infuzijo 300 mg vsake 4 tedne) ali placebo v kombinaciji s po 30  $\mu$ g IFN $\beta$ -1a i. m. enkrat tedensko. V primerjavi s kontrolno skupino je bila letna stopnja zagonov med prejemniki kombinirane terapije po enem letu nižja za 54 %, po dveh letih pa za 55 %. V obdobju dveh let raziskave je skupina, zdravljena z natalizumabom, izkazovala za 83 % manj novih ali povečanih lezij v primerjavi z bolniki, ki so prejemali le IFN $\beta$ -1a. V pro-



spektivni odprti opazovalni raziskavi TOP (19) so spremljali več kot 6000 pacientov, ki so prejeli natalizumab. Mediani čas prejemanja natalizumaba je bil 3,3 leta (razpon 0–11,6 let), mediani čas spremljanja pa 5,2 leti (razpon 0–10,8 let). V času zdravljenja z natalizumabom je bila letna stopnja zagonov 0,15, kar ustreza 92,5-odstotnem znižanju glede na leto pred začetkom zdravljenja.

Najresnejši neželeni učinek, povezan s prejetjem natalizumaba, je progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), oportunistična okužba možganov, ki nastopi zaradi reaktivacije poliomavirusa JCV (virus John Cunningham) in je povezana z visoko smrtnostjo (20). JCV je latentno prisoten v velikem delu populacije, zadržuje se pretežno v limfoidnih organih. V redkih primerih postane nevtropičen in izzove lizo oligodendrocitov, ki proizvajajo mielin, kar sproži demielinizacijo aksonov. PML se tako manifestira v obliki simptomov, ki so podobni tistim, ki jih opažamo tudi pri MS. Natalizumab verjetno prispeva k tveganju za PML z zaviranjem vstopa limfocitov T in B, ki sicer zadržujejo množenje virusa, v centralno živčevje. V ZDA je natalizumab odobren tudi za zdravljenje trdovratnih oblik Crohnove bolezni, medtem ko je EMA ocenila, da pri tej indikaciji varnostno tveganje ne upravičuje uporabe. V raziskavi TOP (19), ki spremlja dolgoročno varnost natalizumaba, so poročali o pojavnosti PML pri 0,9 % zdravljenih. Bolnike je med zdravljenjem z natalizumabom potrebno spremljati v rednih intervalih (preglede z MRI izvajamo pred začetkom zdravljenja in nato vsaj enkrat letno oz. pogosteje, če je tveganje za PML visoko). Večje tveganje za PML je povezano s prisotnostjo protiteles proti JCV, uporabo imunosupresivnih učinkovin z dolgotrajnim delovanjem (mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosamid ali mikofenolat mofetil) pred začetkom prejemanja natalizumaba in daljšim zdravljenjem (>2 leti) z natalizumabom. Tveganje za z natalizumabom izzvano PML sicer zmanjšujemo s stratifikacijo bolnikov, rednimi obdobjimi slikovnimi preiskavami (MRI), z rednim sledenjem koncentracije protiteles, specifičnih za virus JCV, in s podaljšanjem odmernega intervala natalizumaba s 4 na (običajno) 6 tednov. Zdravljenje z natalizumabom poveča tudi verjetnost za druge oportunistične okužbe, kot sta herpetični encefalitis in meningitis. Po prekinitvi ali opustitvi zdravljenja z natalizumabom obstaja možnost hitre reaktivacije bolezni – govorimo o t. i. vnetnem sindromu imunske obnove, ki lahko privede do resnih nevroloških zapletov. Infuzije natalizumaba so povezane s preobčutljivostnimi reakcijami, tudi z resnimi sistemskimi, kot sta anafilaktična ali anafilaktoidna reakcija. Farmakovigilančno spremljanje zdravila je zaznalo primere hudih neželenih učinkov okvare jeter in trombociti-

topenije, vključno z imunsko trombocitopenično purpuro (21).

## 2.4 ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab je humanizirano mAb razreda IgG1, usmerjeno proti označevalcu celične pripadnosti CD52, ki je izražen na zrelih imunskih celicah, zlasti limfocitih. Krvotvorne matične celice ne izražajo CD52 oz. je ta prisoten le na linijsko usmerjenih predniških celicah. Biološka vloga CD52 ni povsem pojasnjena, a je domnevno vpleten v modulacijo aktivacije in proliferacije limfocitov T (22). Alemtuzumab z vezavo na CD52 izzove uničenje limfocitov B in T po mehanizmih s komplementom posredovane citotoksičnosti (CDC) in s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti (ADCC) ter neposrednega proženja apoptoze s premreženjem CD52 in posledično aktivacijo znotrajceličnih signalnih poti (23). Pri tem pride do znižanja števila limfocitov in dendritičnih celic (najnižje ravni so opazne en mesec po ciklu zdravljenja), čemur zaradi neobčutljivosti krvotvornih matičnih celic ter CD52+ nezrelih celic v kostnem mozgu in limfatičnih organih na alemtuzumab po zdravljenju sledi ponovna naselitev, a s spremembami v številu, deležih in lastnostih nekaterih podskupin limfocitov. Limfociti B se obnovijo v 6 mesecih, medtem ko število limfocitov T ne doseže izhodiščne vrednosti tudi po enem letu.

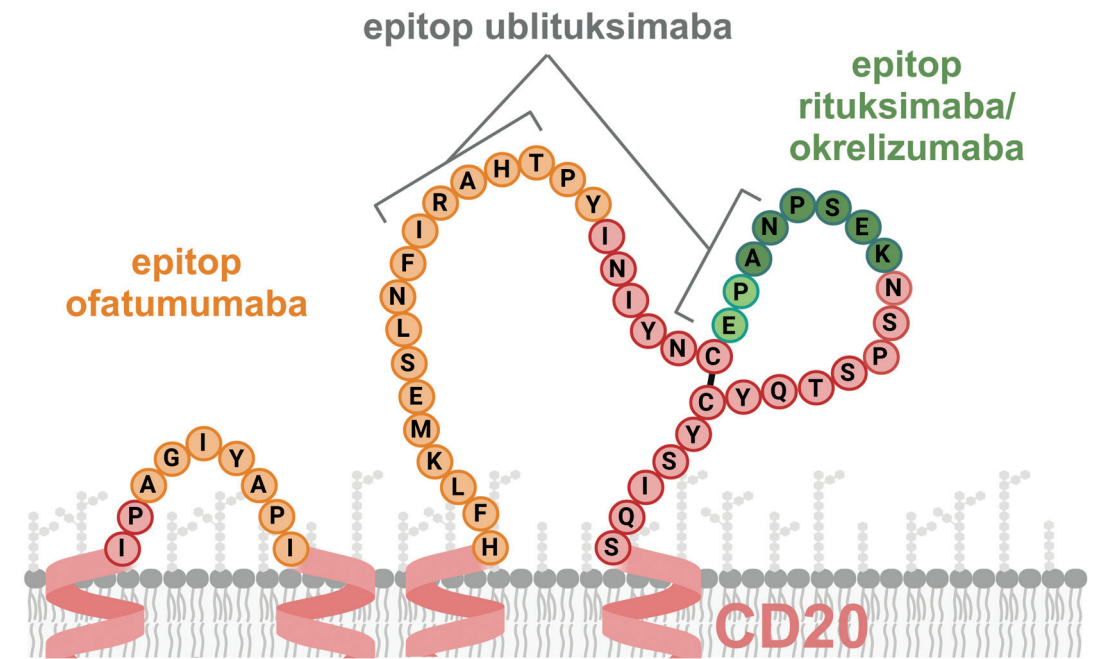
Z alemtuzumabom zdravimo odrasle bolnike z zelo aktivno RRMS (terapevtska indikacija je enaka tisti za natalizumab; podpoglavje 2.3). Pacienti prejmejo alemtuzumab v obliki intravenskih infuzij (po 12 mg) 5 zaporednih dni enkrat dnevno. Po 12 mesecih sledi nov tridnevni cikel zdravljenja. Morebitno dodatno zdravljenje po preteku novih 12 mesecev ali več izvedemo v primeru ponovne aktivnosti bolezni (ne glede na število limfocitov) v obliki tridnevnega cikla. Učinkovitost alemtuzumaba pri zdravljenju RRMS so potrdili v kliničnih raziskavah, ki so zajele tako naivne bolnike (CAMMS223 (24) in CARE-MS I (25)) kot paciente, ki so imeli aktivno bolezen kljub zdravljenju z IFN $\beta$  in/ali GA (ali natalizumabom, a ne v zadnjih 6 mesecih; CARE-MS II) (26). V vseh primerih so prejemniki alemtuzumaba v primerjavi s kontrolnimi skupinami, ki so prejemale IFN $\beta$ -1a, izkazovali nižjo letno stopnjo zagonov, manjše tveganje za napredovanje prizadetosti (opredeljeno kot dvig ocene po lestvici EDSS za  $\geq 1,0$  točke (oz.  $\geq 1,5$  točke pri bolnikih z izhodiščnim rezultatom EDSS 0) in manjše breme lezij). Povsod je bil delež pacientov, ki v obdobju spremljanja niso doživeli zagona, višji pri prejemnikih alemtuzumaba. V raziskavah CAMMS223 (24) in CARE-MS II (26) se je nevrološka prizadetost prejemnikov alemtuzumaba po treh

oz. dveh letih spremljanja v povprečju izboljšala (znižanje ocene EDSS za 0,32 oz. 0,17), v kontrolni skupini pa nekoliko poslabšala (zvišanje ocene EDSS za 0,38 oz. 0,24); v raziskavi CARE-MS I (25) so po dveh letih v obeh skupinah bolnikov poročali o primerljivem povprečnem izboljšanju nevrološke prizadetosti (znižanje ocene EDSS za 0,14). V nekaj urah po infuziji alemtuzumaba (zlasti v prvem ciklu zdravljenja) večina prejemnikov zdravila razvije vročino, slabost in glavobol, kar je posledica prehodnega porasta koncentracij vnetnih citokinov TNF $\alpha$ , IL-6 in IFN $\gamma$ , ki se sproščajo iz apoptotičnih tarčnih celic. Sindrom sproščanja citokinov blažimo s premedikacijo z intravenskimi kortikosteroidi. Kljub temu se resne z infuzijo povezane reakcije, med drugim atrijska fibrilacija in anafilaksija, pojavijo pri približno 3 % bolnikov. Zaradi dolgotrajnega znižanja števila limfocitov in posledične imunosupresije so prejemniki zdravila nagnjeni k oportunističnim okužbam respiratornega, gastrointestinalnega trakta, sečil ter žvekalnih mišic. Okužbe so večinoma blage do zmerne, kar pripisujemo neprizadetosti funkcije prirojene (nespecifične) veje imunskega odziva. Okužbe se pojavljajo zlasti v prvem mesecu zdravljenja, nato njihova pojavnost v obdobju 6 mesecev

upada. Prejemanje alemtuzumaba povezujemo tudi z večjo verjetnostjo avtoimunskih reakcij (običajno v prvem letu zdravljenja), domnevno zaradi obsežne obnovitve limfocitov B, ki poteka brez regulacije limfocitov T (ti se namreč obnovijo kasneje). Najpogosteje se pojavljajo avtoimunske bolezni ščitnice (v kliničnih raziskavah so o ščitničnih endokrinih motnjah poročali pri 36,8 % bolnikov z medianim trajanjem 6,1 leta od prve izpostavljenosti alemtuzumabu). Poročajo o primerih avtoimunske citopenije (nevtropenije, hemolitične anemije in pancitopenije), avtoimunskega hepatitisa ter imunske trombocitopenične purpore (21). Beležimo tudi kardiovaskularne zaplete (hipertenzivno krizo, disekcijo cervikalnih arterij, perikarditis, miokardni infarkt, pljučno alveolarno krvavitev) (27). Vse to je razlog za redko odločitev za zdravljenje z alemtuzumabom.

## 2.5 MONOKLONSKA PROTITELESA, USMERJENA PROTI CD20

Vloga limfocitov B v razvoju in napredovanju multiple skleroze ni povsem pojasnjena, a verjetno prispevajo k vnetju



*Slika 1: Epitopi CD20, ki jih prepoznajo različna terapevtska monoklonska protitelesa za zdravljenje MS – okrelizumab, ofatumumab, ublituksimab in rituksimab (prirejeno po (30)). Epitopa okrelizumaba in rituksimaba se v večjem delu prekrivata. Izrisano z BioRender.com.*

**Figure 1:** CD20 epitopes bound by different monoclonal antibodies used in the management of MS – ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab and rituximab (adapted from (30)). Epitopes recognized by ocrelizumab and rituximab overlap to a large extent. Created with BioRender.com.



s sproščanjem vnetnih citokinov in kot antigen predstavljene celice, ki na periferiji aktivirajo limfocite Th, ti pa se nato v centralnem živčevju odzovejo na pripadajoče avtoantigene. Predniške celice limfocitov B, zreli naivni limfociti B in spominske celice B (ne pa tudi plazmatke) na površini izražajo označevalec celične pripadnosti CD20, transmembranski protein, ki domnevno deluje kot kalcijev kanalček in je vpleten v aktivacijo in proliferacijo limfocitov B (28). Protitelesa, usmerjena proti CD20 (slika 1), izzovejo selektivno znižanje števila limfocitov B po mehanizmih ADCC, CDC in neposredne indukcije apoptoze. V manjši meri izraža CD20 tudi subpopulacija limfocitov T z izrazito aktivnostjo pri bolnikih z multiplo sklerozo. Verjetno zniževanje števila CD20+ limfocitov T predstavlja dodaten terapevtski mehanizem protiteles proti CD20 (29).

Pogost neželen učinek, povezan z zdravljenjem s protitelesi, usmerjenimi proti CD20, so infuzijske reakcije, ki so posledica sproščanja vnetnih citokinov iz apoptotičnih limfocitov B. Pogostost infuzijskih reakcij je praviloma višja po prvem odmerku in z nadaljnjimi običajno upade. Blažimo jih s premedikacijo z intravenskimi kortikosteroidi. Terapevtska monoklonska protitelesa, usmerjena proti CD20, kot imunosupresivne učinkovine povečajo dovzetnost do okužb. Nosečnicam in ženskam, ki načrtujejo nosečnost, prejetje te skupine učinkovin odsvetujemo (21).

### 2.5.1 Okrelizumab

Okrelizumab, humanizirano mAb razreda IgG1, je indicirano za zdravljenje MS z zagoni ter tudi zgodnje PPMS z značilnostmi vnetne aktivnosti pri odraslih bolnikih. Dajemo ga v obliki intravenske infuzije z začetnim odmerkom 600 mg (dve ločeni infuziji po 300 mg v razmiku dveh tednov), nadaljnji odmerki po 600 mg v enkratnih infuzijah si sledijo na 6 mesecev. Učinkovitost okrelizumaba za zdravljenje MS z zagoni so potrdili v dveh enako zasnovanih kliničnih raziskavah OPERA I in II (31), ki sta skupno zajeli 1656 bolnikov z oceno EDSS  $\leq 5,5$ . Udeleženci, randomizirani v razmerju 1:1, so prejeli bodisi okrelizumab ali IFN $\beta$ -1a (s. c.). Prejemniki okrelizumaba so imeli v obdobju dveh let za 45 % nižjo letno stopnjo zagonov v primerjavi s kontrolnima skupinama. Okrelizumab je upočasnil napredovanje bolezni in pri dodatni tretjini bolnikov v primerjavi s kontrolno skupino izzval potrjeno izboljšanje nevrološke prizadetosti, poročali pa so tudi o znatnem znižanju števila novih ali povečanih lezij. V triletni nadaljevalni odprti klinični raziskavi, v kateri so vsi udeleženci prejeli okrelizumab, so potrdili, da z zgodnjim začetkom in neprekinjenim zdravljenjem z okrelizumabom učinkoviteje zavremo napredovanje bolezni (32). Delež bolnikov, ki so doživeli potrjeno napredovanje

invalidnosti, je bil namreč po 5 letih za 24 % nižji v skupini, ki je od samega začetka prejela okrelizumab, v primerjavi s skupino, ki je prešla na zdravljenje z okrelizumabom šele po dveh letih prejemanja IFN $\beta$ -1a. Povečevanje števila lezij se je pri bolnikih iz prvotne kontrolne skupine skoraj popolnoma ustavilo. Okrelizumab je prva in trenutno edina učinkovina iz skupine DMD, ki se je izkazala kot razmeroma učinkovita tudi za zdravljenje aktivno potekajoče PPMS (33,34); tudi v tem primeru se je pokazalo, da zgodnejše in neprekinjeno zdravljenje z okrelizumabom učinkoviteje zavre napredovanje bolezni.

### 2.5.2 Ofatumumab

Ofatumumab je človeško mAb razreda IgG1, ki ga uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnima oblikama RRMS ali SPMS. Bolniki si ga lahko s. c. aplicirajo samostojno z injekcijskim peresnikom v 20-mg odmerkih (začetne odmerke prejmejo v tednih 0, 1 in 2, nato pa enkrat mesečno z začetkom v tednu 4). Za razliko od okrelizumaba injiciranje ofatumumaba povezujemo z manj sistemskimi neželenimi učinki. V enako zasnovanih kliničnih raziskavah ASCLEPIOS I in II (35), v katerih je sodelovalo skupaj 1882 prostovoljcev z MS (večina z RRMS, 107 (5,7 %) pa s SPMS) z oceno EDSS  $\leq 5,5$ , so udeleženci 30 mesecev prejeli ofatumumab (20 mg na teden s. c.) ali zaviralec dihidroorotat dehidrogenaze teriflunomid (14 mg peroralno vsak dan). Zdravljenje z ofatumumabom je vodilo do znižanja letne stopnje zagonov za približno 51 % oz. 58 % v primerjavi s kontrolno skupino. V analizi združenih podatkov obeh raziskav je ofatumumab je v primerjavi s teriflunomidom znižal tveganje za potrjeno napredovanje invalidnosti (opredeljeno kot zvišanje ocene EDSS  $\geq 1,5$  točke za bolnike z izhodiščno oceno 0; za  $\geq 1,0$  ob izhodiščni oceni 1–5; in za 0,5 ali več ob izhodiščni oceni  $\geq 5,5$ ) za 34 % s kriterijem vztrajanja ocene vsaj 3 mesece oz. za 32 % s kriterijem vztrajanja ocene vsaj 6 mesecev. Prejemniki ofatumumaba so izkazovali nižje število aktivnih in novih ali povečanih lezij.

### 2.5.3 Ublituksimab

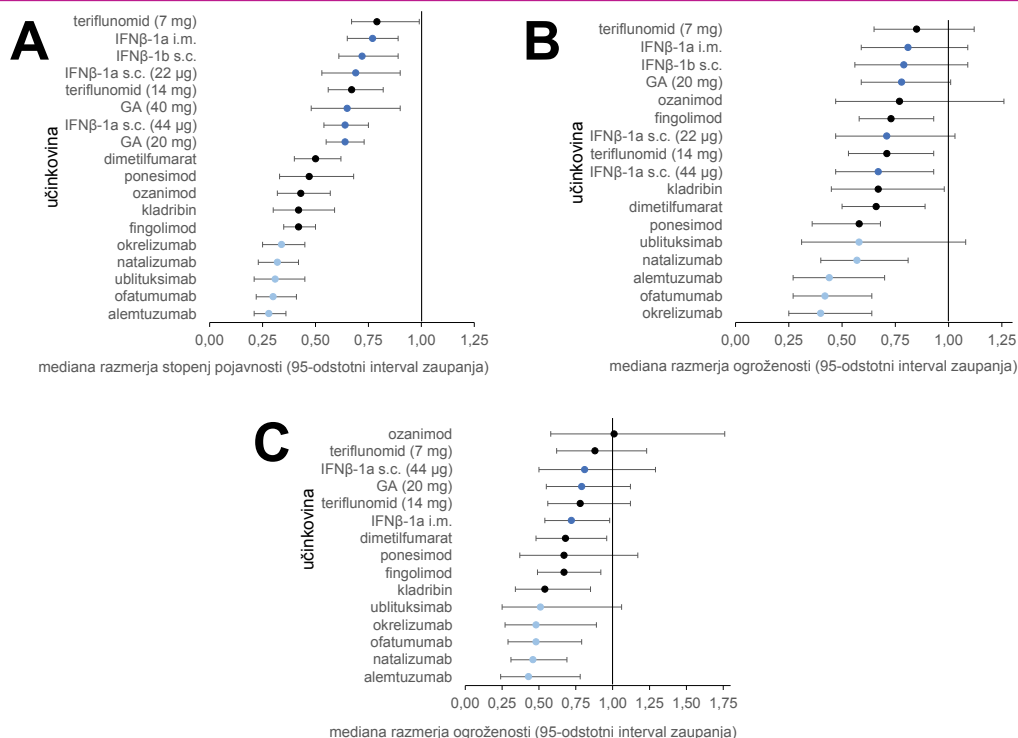
Ublituksimab, himerno mAb razreda IgG1 z znižano stopnjo fukozilacije, predpisujemo za zdravljenje aktivnih oblik RRMS in SPMS pri odraslih bolnikih. Primarni mehanizem delovanja ublituksimaba je uničenje limfocitov B po principu ADCC, ohranja pa tudi sposobnost aktivacije komplementa (CDC). Dajemo ga v obliki intravenskih infuzij; prvi odmerek znaša 150 mg, po dveh tednih pacienti prejmejo 450 mg učinkovine, nato pa po 450 mg vsakih 24 tednov. V Sloveniji zdravilo z ublituksimabom še ni na voljo. V enako



zasnovanih kliničnih raziskavah ULTIMATE I in II (36), v katerih je sodelovalo skupaj 1094 prostovoljcev z aktivno obliko MS in oceno EDSS  $\leq 5,5$ , so udeleženci 95 tednov prejeli ublituksimab (skupno 5 infuzij) ali teriflunomid (14 mg peroralno vsak dan), spremljali pa so jih še nadaljnjih 20 tednov. V primerjavi s kontrolno skupino so pri prejemnikih ublituksimaba poročali o 58-odstotnem oz. 50-odstotnem znižanju letne stopnje zagonov, nižja je bila tudi pojavnost novih lezij. V združeni analizi obeh raziskav so za večji delež prejemnikov ublituksimaba kot teriflunomida (12 % proti 6 %) poročali o trajnem (12-tedenskem) izboljšanju nevrološke prizadetosti v času spremljanja (opredeljeno kot znižanje ocene EDSS glede na izhodiščno vrednost za  $\geq 1$  točko (ali  $\geq 0,5$  točke pri izhodiščni oceni EDSS  $> 5,5$ )). Deleža udeležencev brez aktivne bolezni (od 24. do 96. tedna zdravljenja) sta v raziskavi ULTIMATE I znašala 44,6 % za prejemnike ublituksimaba in 15 % za prejemnike teriflunomida. Enaka kazalnika sta v raziskavi ULTIMATE II znašala 43 % proti 11,4 %.

## 2.5.4 Nenamenska uporaba rituksimaba za zdravljenje MS

Rituksimab, himerno mAb razreda IgG1, je indicirano za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma, kronične limfocitne levkemije, vaskulitsov in revmatoidnega artritisa, a ga v okviru neodobrene uporabe (*off-label use*) včasih predpisujejo tudi bolnikom z RRMS. Učinkovitost in varnost zdravljenja RRMS z rituksimabom so vrednotili v več manjših kliničnih raziskavah. Nedavna metaanaliza (37), ki je zajela 15 pretežno nenadzorovanih opazovalnih raziskav s skupno 946 udeleženci, je sicer potrdila, da zdravljenje z rituksimabom izzove izboljšanje nevrološke prizadetosti (znižanje ocene EDSS za 0,46 točke na osnovi 5 raziskav), zniža letno stopnjo zagonov (za 0,8 sodeč po le dveh raziskavah) in je povezano z nizkim, le 15-odstotnim tveganjem za zagon (sodeč po 11 raziskavah), a je bila heterogenost med raziskavami visoka, kar je otežilo neposredno primerjavo izidov. Učinkovitost rituksimaba pri zdravljenju RRMS (38, 39) in PPMS (40) so nakazale dvojno slepe s



**Slika 2:** Znižanje letne stopnje zagonov (relativno razmerje pojavnosti (A)) in podaljšanje časa do potrjenega napredovanja bolezni (ki nato vztraja 3 (B) ali 6 mesecev (C)); razmerje ogroženosti za posamezne DMD v primerjavi s placebo (prirejeno po (42)). Biološke učinkovine so označene z modro barvo, monoklonska protitelesa v svetlejšem odtenku.

**Figure 2:** Forest plots for individual DMDs in the management of MS compared with placebo for the (A) annualized relapse rate (rate ratio – median), (B) EDSS-aligned 3- and (C) 6-month confirmed disability progression (hazard ratios – median; adapted from (42)). Biologicals are denoted in blue with monoclonal antibodies in lighter tone.

placebom nadzorovane klinične raziskave druge faze, a bi bilo potrebno za bolj zanesljive zaključke opraviti obsežnejša klinična vrednotenja učinkovitosti, preferenčno v primerjavi z uveljavljenimi terapijami in optimizacijo terapevtskega režima (41).

## 3 SKLEP

MS ostaja neozdravljiva kronična vnetna in neurodegenerativna bolezen. Z zgodnjim odkrivanjem, sodobnimi zdravili in celovito oskrbo lahko razmeroma učinkovito zaviramo napredovanje bolezni ter tako izboljšamo kakovost bolnikovega življenja in zmanjšamo breme bolezni za družbo. Z razvojem monoklonskih protiteles za zdravljenje MS se je nabor DMD občutno razširil, a kar je še pomembneje, smo z njimi dobili najučinkovitejša zdravila doslej za preprečevanje oz. blaženje aktivnega vnetja, ki prizadene centralno živčevje (medtem ko na kronično vnetje, aktivacijo mikroglije in druge patološke spremembe, vključno z neurodegeneracijo, nimajo učinka). V obsežni metaanalizi (42), ki je zajela rezultate 41 kliničnih raziskav, so se alemtuzumab, ofatumumab, natalizumab, ublituksimab in okrelizumab med 15 primerjanimi učinkovinami izkazali kot najučinkovitejši pri zniževanju letne stopnje zagonov in upočasnjevanju bolezni (ocenjeno s podaljšanjem časa do potrjenega napredovanja bolezni (z dvigom ocene po lestvici EDSS, ki je nato stabilna vsaj 3 ali 6 mesecev)) (slika 2). Pri izbiri optimalne strategije zdravljenja za posameznega bolnika je sicer potrebno upoštevati še številne druge dejavnike, kot so tveganje (resnih) neželenih učinkov, način aplikacije, dostopnost zdravil in nenazadnje tudi njihova stroškovna učinkovitost.

Sistemske okužbe in vročična stanja lahko poslabšajo simptome MS, kar imenujemo psevdo zagoni (ti običajno obsegajo utrudljivost in mišično oslabelost), ali celo sprožijo prave zagone (43). Tudi cepiva zato sodijo med biološka zdravila, ki jih priporočamo bolnikom z MS. Z njimi preprečujemo nastop ali težji potek okužb. Posebnih varnostnih tveganj ob cepljenju bolnikov z MS ni (43), odsvetovano je le cepljenje z oslabiljenimi (živimi) cepivi 4–6 tednov pred načrtovanim zdravljenjem in v fazi zdravljenja z imunosupresivnimi učinkovinami (natalizumab, ofatumumab, ublituksimab, alemtuzumab; pri okrelizumabu ne cepimo pred obnovo limfocitov B). Nasploh je smiselno, da se bolniki cepijo pred pričetkom zdravljenja, saj nekatera DMD (zlasti

terapevtska mAb proti CD20) zmanjšajo učinkovitost cepljenja. V primeru aktivnega zagona ali okužbe cepljenje odložimo.

## 4 LITERATURA

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278-86.
2. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162-173.
4. Filipi M, Jack S. Interferons in the treatment of multiple sclerosis: a clinical efficacy, safety, and tolerability update. *Int J MS Care* 2020; 22(4): 165-72.
5. Deisenhammer F, Mayringer I, Harvey J, Dilitz E, Gasse T, Stadlbauer D, et al. A comparative study of the relative bioavailability of different interferon beta preparations. *Neurology* 2000; 54(11): 2055-60.
6. Giovannoni G, Munschauer 3rd FE, Deisenhammer F. Neutralising antibodies to interferon beta during the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(5): 465-9.
7. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57(12 Suppl 5): S25-S30.
8. PRISMS Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12): 1628-36.
9. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 657-65.
10. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1277-85.
11. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H-P, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370(9585): 389-97.
12. Messina S, Patti P. The pharmacokinetics of glatiramer acetate for multiple sclerosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9(10):1349-59.
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50(3): 701-8.
14. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carr A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated

- syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503-11.
15. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1691-702.
  16. Trojano M, Ramio-Torrenta L, Me Grimaldi L, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27(14): 2240-53.
  17. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miler DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910.
  18. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 911-23.
  19. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Chang I, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(6): 660-8.
  20. Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, et al. Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patient treated with natalizumab: a systematic review. *Cureus* 2021; 13(4): e14764.
  21. Costa GD, Comi G. A safety review of current monoclonal antibodies used to treat multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(11): 1011-24.
  22. Zhao Y, Su H, Shen X, Du J, Zhang X, Zhao Y. The immunological function of CD52 and its targeting in organ transplantation. *Inflamm Res* 2017; 66(7): 571-8.
  23. Kasarello K, Mirowska-Guzel D. Anti-CD52 therapy for multiple sclerosis: an update in the COVID era. *Immunotargets Ther* 2021; 10: 237-46.
  24. Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786-801.
  25. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-ting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819-28.
  26. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1829-39.
  27. Hartung H-P, Mares J, Barnett MH. Alemtuzumab: Rare serious adverse events of a high-efficacy drug. *Mult Scler* 2020; 26(6): 737-740.
  28. Mancinelli CR, De Rossi N, Capra R. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: safety, efficacy, and pharmacology. *Ther Clin Risk Manag* 2021; 17: 765-76.
  29. Von Essen MR, Ammitzbøll C, Hansen RH, Petersen ERS, McWilliam O, Marquart HV, et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142(1): 120-32.
  30. Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, Liu Y, Petracca M, Coccozza S, et al. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27(3): 420-9.
  31. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221-34.
  32. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 2020; 95(13): e1854-67.
  33. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3): 209-20.
  34. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung H-P, Montalban X, Naismith RT, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19(12): 998-1009.
  35. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 546-57.
  36. Steinman L, Fox E, Hartung H-P, Alvarez E, Qian P, Wray S, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2022; 387: 704-14.
  37. Hu Y, Nie H, Yu H-H, Qin C, Wu L-J, Tang Z-P, et al. Efficacy and safety of rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019; 18(5): 542-8.
  38. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 676-88.
  39. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology* 2010; 74(23): 1860-7.
  40. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66(4): 460-71.
  41. Ineichen BV, Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 26(2): 137-52.
  42. Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, Tiwari S, Brennan R, Boer I, et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2023; 12(7): e230016.
  43. Correale J, Fiol M, Gilmore W. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology* 2006; 67(4): 652-9.



# BIOLOŠKE UČINKOVINE PRI ALZHEIMERJEVI BOLEZNI

## BIOPHARMACEUTICALS FOR ALZHEIMER'S DISEASE

AVTORICA / AUTHOR:

prof. dr. Mojca Lunder, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko biologijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojca.lunder@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Alzheimerjeva bolezen (AB) je progresivna in ireverzibilna nevrodegenerativna bolezen, ki najpogosteje prizadene ljudi po 65. letu starosti (1). Povzroči upad kognitivnih sposobnosti, v pozni fazi pa tudi upad motoričnih funkcij ter vodi v prezgodnjo smrt. S histopatološkim pregledom možganskega tkiva opazimo nalaganje zunajceličnih plakov amiloida beta (A $\beta$ ) in znotrajceličnih depozitov proteina tau. Pride do aktivacije mikroglije, do vnetnega odziva v možganskem tkivu in do odmiranja nevronov ter atrofije možganskega tkiva (2).

## POVZETEK

Amiloidna hipoteza temelji na predpostavki, da je glavni vzrok Alzheimerjeve bolezni nalaganje zunajceličnih plakov amiloida beta v možganskem tkivu, čemur sledi naknadno pojavljanje znotrajceličnih depozitov proteina tau. Pri razvoju bioloških učinkovin za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni so se raziskovalci usmerili predvsem na tarče, povezane z nastankom plakov amiloida beta, nevrofibrilarnih pentelj in na tarče, povezane z aktivnostjo celic nevroglije ter vnetnim odzivom v centralnem živčevju. Največ uspeha so do sedaj dosegla monoklonska protitelesa, usmerjena proti komponentam amiloidne poti. Tako sta pred kratkim po postopku pospešene odobritve zdravila na podlagi doseganja nadomestnega končnega izida dovoljenje za promet v ZDA pridobila adukanumab in lekanemab. Skromen klinični učinek pri preprečevanju kognitivnega upada navkljub učinkovitemu odstranjevanju plakov amiloida beta, potrjuje da so v mehanizmu vpleteni še številni drugi dejavniki, kar bo potrebno upoštevati pri nadaljnjem razvoju zdravljenja, ki bo lahko ustavilo nevrodegeneracijo in spremenilo potek bolezni.

## KLJUČNE BESEDE:

Alzheimerjeva bolezen, adukanumab, biološka zdravila, lekanemab, monoklonska protitelesa

## ABSTRACT

According to the beta amyloid hypothesis the main cause of Alzheimer's disease is accumulation of amyloid plaques in the brain tissue and subsequent intracellular deposits of tau protein. In the development of biopharmaceuticals for treatment of Alzheimer's disease, researchers focused mainly on targets related to the formation of amyloid plaques, neurofibrillary tangles and on targets affecting the activity of glia cells and the inflammatory response in the central nervous system. Monoclonal antibodies directed against components of the amyloid pathway have achieved the most success thus far. Aducanumab and lekanemab have recently obtained marketing authorization in the USA via the expedited clearance pathway based on the achievement of a surrogate endpoint. The modest clinical effect in the prevention of cognitive decline, despite the effective removal of amyloid plaques, confirms



that many other factors are involved in the mechanism. This will need to be considered in further efforts to prevent neurodegeneration and develop disease modifying treatment.

#### KEY WORDS:

aducanumab, Alzheimer's disease, biological drugs, lecanemab, monoclonal antibodies

#### ALI STE VEDELI?

- Trenutno odobrena monoklonska protitelesa za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni ciljajo amiloid beta, ki igra pomembno vlogo pri nastanku amiloidnih plakov, značilnih za Alzheimerjevo bolezen.
- Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem Alzheimerjeve bolezni z monoklonskimi protitelesi proti amiloidu beta, lahko vključujejo edeme in mikrokrvavitve v možganih. Nadzor nad takšnimi dogodki je ključen med zdravljenjem.
- FDA je leta 2021 je odobrila adukanumab za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni po postopku pospešene odobritve zdravila, kljub kontroverznosti glede njegove učinkovitosti in podatkov iz kliničnih raziskav. Adukanumab je bilo prvo novo zdravilo za Alzheimerjevo bolezen, ki je bilo odobreno v skoraj 20 letih. Kljub dolgoletnemu vlaganju v razvoj je proizvajalec v začetku leta napovedal umik zdravila s tržišča in ustavitev klinične raziskave za oceno dolgoročne varnosti in klinične učinkovitosti v novembru 2024.
- Raziskovanje gre v smer kombinirane terapije s protitelesi, ki ciljajo različne tarče vpletene v proces neurodegeneracije: tarče, povezane z nastankom amiloidnih plakov, nevrofibrilarnih pentelj in tarče, povezane z aktivnostjo celic nevroglije ter vnetnim odzivom v centralnem živčevju.

Amiloidna hipoteza temelji na predpostavki, da je glavni vzrok AB nalaganje zunajceličnih plakov A $\beta$ , čemur sledi tudi naknadno pojavljanje znotrajceličnih depozitov proteina tau. A $\beta$  nastane ob proteolitični razgradnji amiloidnega prekurzorskega proteina. Ta cepitev, ki poteka s pomočjo encimov  $\beta$ - in  $\gamma$ -sekretaz, povzroči nastanek različno dolgih A $\beta$  (od 39 do 43 aminokislin) (3). Izstopata predvsem A $\beta$ 40 in A $\beta$ 42, pri čemer je A $\beta$ 42 najbolj nagnjen k tvorbi fibril in izkazuje toksičnost. Monomeri A $\beta$  lahko tvorijo topne oligomere in protofibrile ter netopne amiloidne fibrile. Slednje so večje in lahko tvorijo amiloidne plake (2, 4).

Tau je majhen protein, ki se veže na mikrotubule citoskeleta in jim zagotavlja stabilnost. V človeškem centralnem živčevju obstaja šest izooblik proteina tau, od katerih ima najdaljša 441 aminokislin (5). V nevronih bolnikov z AB prihaja do čezmerne fosforilacije proteina tau, kar povzroči okvaro citoskeleta in aksonskega transporta. Fosforilirani proteini tau inducirajo nenormalno zvitje drugih proteinov tau, ta patologija se širi znotraj nevrone in preko sinaps na sosednje nevrone (6). Filamenti čezmerno fosforiliranega proteina tau pa se sestavijo v parne vijačne filamente, ki se združujejo v nevrofibrilarne pentlje v telesih živčnih celic in proksimalnih dendritih (2). Povečane koncentracije fosforiliranega proteina tau so prisotne v cerebrospinalni tekočini in jih lahko zaznamo tudi v krvi že leta pred pojavom simptomov (7). Za razvoj bioloških učinkovin pri AB so raziskovalci ubrali različne strategije bodisi usmerjene proti komponentam amiloidne poti, bodisi proti agregacijski poti proteina tau. Peptidna cepiva, ki izhajajo iz strukture A $\beta$  in proteina tau so dosegla klinične raziskave, a zaenkrat brez potrjenih kliničnih koristi. Tudi protismiselni oligonukleotidi, ki zmanjšajo izražanje proteina tau, v začetnih fazah kliničnih raziskav niso bili učinkoviti. Največ uspeha so do sedaj dosegla monoklonska protitelesa, predvsem tista, ki so usmerjena proti različnim zvrstem A $\beta$ . Monoklonska protitelesa proti proteinu tau do sedaj niso izpolnila pričakovanj. Razvoj monoklonskih protiteles pa se usmerja tudi v tarče povezane s celicami nevroglije in vnetnim odzivom v možganskem tkivu. Veliko obeta razvoj agonističnih monoklonskih protiteles, ki aktivirajo receptor TREM2 na celicah nevroglije in s tem aktivirajo njihovo fagocitno aktivnost. Različni celični in živalski modeli AB kažejo obetavne rezultate. Dve takšni monoklonski protitelesi sta že vstopili v klinična preskušanja. Začetna klinična preskušanja pa so dosegla tudi nekatera druga monoklonska protitelesa usmerjena proti različnim tarčam imunskega odziva (CD38, semforin 4D, galactin 3, CD33), ki so vpletene v aktivacijo celic nevroglije in povezane z vnetnim odzivom (8). V nadaljevanju bomo podrobneje pogledali predvsem monoklonska protitelesa proti A $\beta$  in monoklonska protitelesa proti proteinu tau. Najbolj pa se bomo osredotočili na tista, ki so že pridobila dovoljenje za promet.

## 2 MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI AMILOIDU BETA

V zadnjem desetletju so III. fazo kliničnih raziskav dosegla številna monoklonska protitelesa, katerih tarča je A $\beta$ . Usmer-



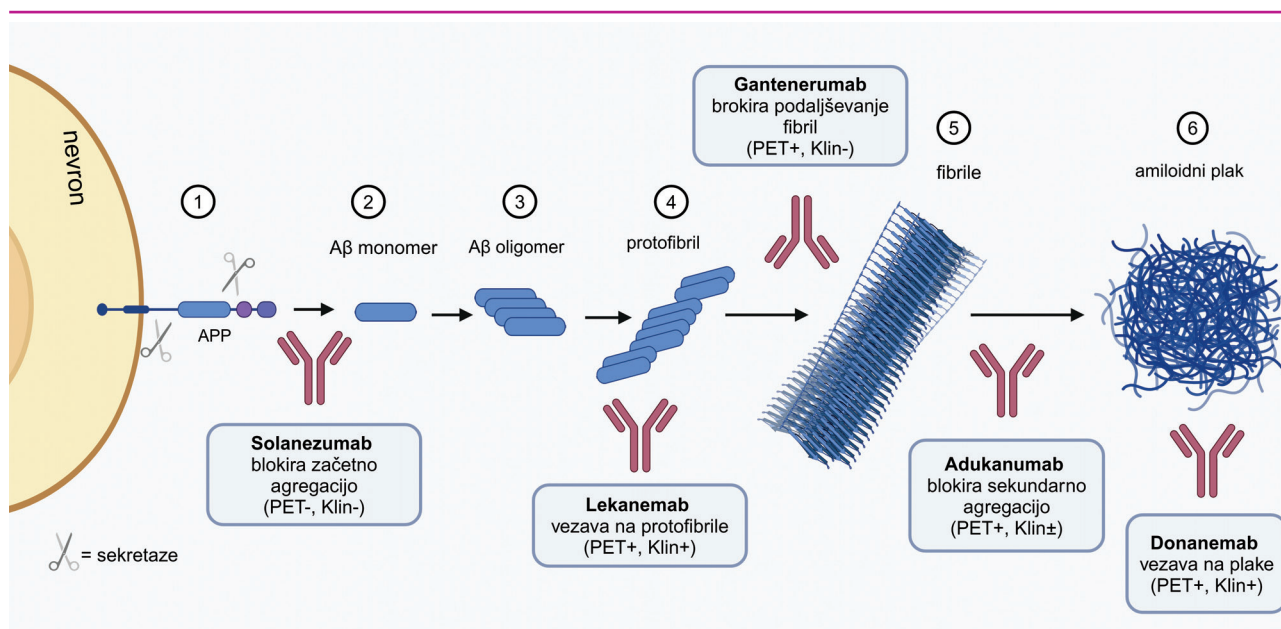


**Preglednica 1:** Monoklonska protitelesa proti Aβ v kliničnih preskušanjih III. faze (4).

**Table 1:** Anti-amyloid monoclonal antibodies in phase III clinical trials (4).

Monoklonsko protiteleso	Vrsta	Eepitop Aβ	Selektivnost		
			Monomeri	Oligomeri	Fibrile/plaki
Adukanumab	humano IgG1	3–7	-	+	+
Lekanemab	humanizirano IgG1	1–16	-	++	+
Donanemab	humanizirano IgG1	p3*–7	-	-	+
Crenezumab	humanizirano IgG4	13–24	-	+	+
Bapinezumab	humanizirano IgG1	1–5	+	+	+
Solanezumab	humanizirano IgG1	16–26	++	+	-
Gantenerumab	humano IgG1	2–11	-	+	-

\* Epitop sestavlja N-terminalni piroglutamat, ki se pojavlja le pri Aβ v plakih.



**Slika 1:** Amiloidna kaskada in mesta delovanja monoklonskih protiteles proti Aβ. Po proteolitični cepitvi amiloidnega prekursorskega proteina (APP) na celični površini (1), pride do nastanka peptidov Aβ (2), ki tvorijo oligomere (3) in nato protofibrile (4) in fibrile (5), ki se kopičijo v amiloidnih plakih (6). Prikazane so bistvene točke vzdolž amiloidne kaskade, na katerih delujejo adukanumab, solanezumab, lekanemab, gantenerumab in donanemab. Bapineuzimab in crenezumab, delujeta na več točkah vzdolž kaskade, kar ni prikazano. Protitelesa, ki učinkovito zmanjšajo odlaganje Aβ na podlagi slikanja s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), so označena z PET+. Prisotnost ali odsotnost kliničnega učinka je označena s Klin+ oziroma Klin– (pripravljeno z BioRender.com, prirejeno po (9)).

**Figure 1:** The amyloid cascade and anti-amyloid antibodies target sites. After proteolytic cleavage of the amyloid precursor protein (APP) at the cell surface (1), Aβ peptides are generated (2). Aβ readily oligomerizes (3), then forms proto-fibrils (4), which mature into fibrils (5) that accumulate in amyloid plaques (6). Shown are various points along the amyloid cascade at which adukanumab, lecanemab, gantenerumab, solanezumab and donanemab act. Bapineuzimab and crenezumab, act at multiple points along the cascade and are not shown. Antibodies that effectively reduce brain amyloidosis based on positron emission tomography (PET) imaging are indicated by PET+. The presence or absence of a clinical effect is indicated by Klin+ or Klin– (created with BioRender.com, modified from (9)).

jena so proti različnim epitopom in izkazujejo različno selektivnost za topne, oligomerne in agregirane oblike A $\beta$  (preglednica 1, slika 1). Izmed monoklonskih protiteles, usmerjenih proti A $\beta$ , sta dovoljenje za promet pridobili adukanumab (odobren v ZDA, v EU so vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom umaknili) in lekanemab (odobren v ZDA, v EU še v postopku pridobivanja dovoljenja za promet) (9).

## 2.1 ADUKANUMAB

Adukanumab se po prehodu hematoencefalne pregrade z visoko afiniteto veže na agregirane topne oligomere, netopne fibrile in plake A $\beta$  ter spodbudi njihovo odstranjevanje s procesom fagocitoze. Njegovo učinkovitost so preskušali v dveh enako zasnovanih randomiziranih kliničnih raziskavah III. faze; ENGAGE (NCT02477800) in EMERGE (NCT02484547), ki sta skupno vključevali 3285 pacientov z blago kognitivno motnjo zaradi AB ali začetno demenco Alzheimerjevega tipa in s potrjenim kopičenjem plakov A $\beta$  s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET). Na podlagi vmesne analize, ki je predvidevala majhno verjetnost učinkovitosti zdravljenja so marca 2019 predčasno prekinili obe preskušnji (10). Razširjena analiza pa je oktobra 2019 pokazala, da je raziskava EMERGE dosegla primarni izid zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli visoke odmerke (mesečni intravenski odmerek 10 mg/kg) so po letu in pol s pomočjo klinične ocene demence z vprašalnikom CDR-SB (ocena kognitivnega in funkcijskega upada osebe, ki jo izvedejo kot delno strukturiran intervju) pokazali za 22 % manjši kognitivni upad glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom. Manjši kognitivni upad so določili tudi z drugimi testi (sekundarni izidi zdravljenja), kot so KPSS (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti; vprašalnik, s katerim ocenjujejo kognitivno funkcijo oseb), ADAS-Cog13 (lestvica za oceno alzheimerjeve bolezni – kognitivna podlestvica; 13 vprašanj in nalog za oceno kognitivnega stanja osebe) in ADCS-ADL-MCI (ocena vsakodnevnih aktivnosti, prirejena osebam z blago kognitivno motnjo), a le v skupini, ki je prejela visoke odmerke adukanumaba (10 mg/kg) (11). Nasprotno pa v preskušanju ENGAGE ni bilo statistično značilne razlike v nobenem primarnem ali sekundarnem izidu. Amiloidni PET v nobeni raziskavi niso izbrali kot sekundarni izid, a so pri obeh opazili znatno zmanjšanje odlaganja A $\beta$ . Po letu in pol visokih odmerkov adukanumaba so pri 31 % (ENGAGE) oziroma 48 % bolnikov (EMERGE) opazili le še mejne vrednosti (12) kopičenja A $\beta$  s PET (11). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili v obeh raziskavah, so bili edemi (ARIA-E; *amyloid-related imaging ab-*

*normalities - edema*) in mikrokrvavitve (ARIA-H; *amyloid-related imaging abnormalities - (micro)haemorrhages*) v centralnem živčevju, ki so jih zaznali z magnetno resonanco. Mehanizem pojava ARIA-E še ni povsem jasen. Predpostavljajo, da pride do nastanka ARIA-E zaradi vezave protiteles na A $\beta$  v stenah žil in v možganskem tkivu, kar vodi do fagocitoze imunskih kompleksov in odstranitve A $\beta$ . Na teh predelih lahko pride do okvare žilne stene. Zaradi povečane permeabilnosti prehaja tekočina v medcelični prostor. Pri obsežnejših poškodbah žilne stene lahko prehajajo tudi eritrociti. Takrat govorimo o ARIA-H. Glavni dejavnik tveganja za nastanek ARIA-E in ARIA-H je prisotnost različice gena za apolipoprotein E (ApoE), ki se imenuje ApoE- $\epsilon$ 4. ApoE- $\epsilon$ 4 je tudi najmočnejši genetski dejavnik tveganja za AB. Pri osebah, ki so nosilci tega alela, pride do večjega kopičenja A $\beta$  v stenah žil in možganskem tkivu. Posledično pride na tem mestu do večje vezave protiteles, obsežnejše fagocitoze in večjih poškodb žilnih sten. Bolj kot so obsežne poškodbe, večji so lahko edemi in krvavitve. V obeh raziskavah so pojav ARIA zaznali pri 41 % pacientov, ki so prejeli najvišji odmerek v primerjavi z 10 % v placebo skupini. Pojav je večinoma brez spremljajočih simptomov in ga odkrijejo le s pomočjo magnetne resonance. Simptomi so se pojavili pri okoli 26 % pacientov z ARIA. Najpogosteje kot glavoboli, zmedenost, vrtoglavice, slabost ali motnje vida. Resnejši simptomi, izraženi kot epileptični napad, delirij, poslabšanje spomina, so se pojavili pri 1,4 % pacientov. Epileptični napadi so se sicer precej uravnoteženo pojavljali tako v placebo skupini (0,8 %) kot v skupini za največjim odmerkom (0,4 %). V obeh raziskavah je bil ARIA-E najpogostejši neželeni dogodek; pojavil se je pri 35 % bolnikov v skupini z velikim odmerkom in pogosteje pri nosilcih alela ApoE- $\epsilon$ 4 (43,0 % nosilci, 20,3 % nenosilci). V placebo skupini so ARIA-E zaznali pri 2,7 % pacientov. Pri pacientih z ARIA-E so pogosteje zaznali tudi mikrokrvavitve (40,3 %) in lokalizirano hemosiderozo (38,7 %), torej znake ARIA-H, v primerjavi s pacienti brez ARIA-E (13). Če so bile ARIA blage in asimptomatske, so zdravljenje znotraj raziskave nadaljevali (9). Leta 2021 je FDA odobrila adukanumab za zdravljenje blage kognitivne motnje zaradi AB in začetne demence Alzheimerjevega tipa. Adukanumab je dobil pogojno dovoljenje za promet na podlagi doseganja nadomestnega končnega izida, učinkovitega zmanjšanja plakov A $\beta$ . Ostaja sporno, ali pozitivni rezultati EMERGE v kontekstu negativnih rezultatov ENGAGE zadostujejo za odobritev. Strokovna javnost je odobritev močno kritizirala, kar je vodilo celo do odpovedi treh svetovalcev odbora FDA. Proizvajalec je dolžan v nadaljnjih letih nedvoumno dokazati klinično



učinkovitost, torej zmanjšanje kognitivnega upada pri bolnikih z AB. V ta namen poteka klinična raziskava ENVISION (NCT05310071) faze 3b/4 za oceno dolgoročne varnosti in klinične učinkovitosti (9, 14).

## 2.2 LEKANEMAB

Septembra 2022 se je zaključila klinična raziskava III. faze, Clarity AD (NCT03887455), ki je vključevala 1795 bolnikov z blago kognitivno motnjo zaradi AB in začetno demenco Alzheimerjevega tipa. Bolniki so bili randomizirani 1 : 1 za prejemanje 10 mg/kg lekanemaba ali placebo intravensko enkrat na 2 tedna v obdobju 18 mesecev. Klinično preskušanje Clarity AD je doseglo primarne izide in vse ključne sekundarne izide (15). Po 18 mesecih zdravljenja so s klinično oceno CDR-SB določili značilno upočasnjeno kognitivni upad (primarni izid) v primerjavi s placebom (27 %,  $p < 0,001$ ). Razlika se je pokazala že po 6 mesecih. Značilno manjši kognitivni upad v primerjavi s placebom so določili tudi z drugimi kliničnimi ocenami (sekundarni izid), kot sta ADAS-Cog14, ADCS-MCI-ADL, ki so ju uporabili tudi v kliničnih preskušanih adukanumaba.

V podskupini s 689 udeleženci so ob koncu raziskave določali kopičenje A $\beta$  s PET, izraženo v centiloidih, kar je standardizirana enota, preračunana iz kopičenja radiofarmaka, ki se veže na A $\beta$ . Lekanemab je znižal povprečno raven A $\beta$  iz 77,92 na 22,44 centiloidov. Pri placebo skupini pa se je raven zvišala s 75,03 na 78,67 centiloidov. Značilne spremembe so opazili že po 3 mesecih. V testni skupini so se izboljšali tudi številni biomarkerji v cerebrospinalni tekočini (npr. A $\beta$ , skupni tau, fosforiliran tau) in plazemski biomarkerji (razmerje A $\beta$ 42/40, fosforiliran tau, nevrofilament NfL). Možganski edem (ARIA-E) so zaznali pri 12,6 % bolnikov, ki so prejeli lekanemab. Od teh je imelo 2,8 % izražene simptome. V placebo skupini so ARIA-E zaznali pri 9,9 % bolnikov, nihče ni imel simptomov. Možganske mikrokrvavitve (ARIA-H) so zaznali pri 17,3 % bolnikov, ki so prejeli lekanemab, v primerjavi z 9,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Tudi v teh preskušanih so pokazali pomemben vpliv alela ApoE- $\epsilon$ 4 na pojav ARIA-E in ARIA-H. Homozigoti ApoE- $\epsilon$ 4 so pokazali večjo pogostnost ARIA-E in ARIA-H kot heterozigoti ApoE- $\epsilon$ 4 in nenosilci. Lekanemab se v primerjavi z adukanumabom močneje veže na topne protofibrile A $\beta$  in manj na monomerne in fibrilarne oblike A $\beta$ , kar bi lahko pojasnilo razliko v klinični učinkovitosti in nižjo pogostnost ARIA-E (16). Kljub temu njegova varnost še vedno povzroča veliko razprav, saj so trije bolniki v skupini, ki je prejela lekanemab, umrli po krvavitvi ali otekanju možganov (15, 17).

FDA je julija 2023 odobrila lekanemab za zdravljenje blage kognitivne motnje zaradi AB in začetne demence Alzheimerjevega tipa po postopku pospešene odobritve zdravila (podobno kot adukanumab), ki je rezervirana za situacije s kritičnim medicinskim povpraševanjem, zdravilo pa izkazuje vpliv na nadomestni končni izid, ki zanesljivo predvideva klinične koristi (4, 8).

## 2.3 OSTALA MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI AMILOIDU BETA

V nedavni klinični raziskavi III. faze Trailblazer-Alz2 (NCT04437511) je donanemab pokazal pozitivne rezultate pri bolnikih z blago kognitivno motnjo in začetno demenco Alzheimerjevega tipa. Primarna analiza raziskave je pokazala, da je donanemab v 18 mesecih dosegel primarni izid in vse sekundarne izide, v populaciji bolnikov s prisotnimi plaki A $\beta$  in nizko/srednjo prístnostjo tau- nevrofibrilarnih pentelj ( $n = 1182$ ). Primarni izid je predstavljala klinična ocena demence s pomočjo integrirane lestvice za oceno alzheimerjeve bolezni (iADRS), s katero so pokazali upočasnjeno klinični upad za 35,1 % pri skupini, ki je prejela donanemab (700 mg prve tri odmerke, nato 1400 mg vsake 4 tedne) v primerjavi s placebom (18). Bapinezumab, Solanezumab in Crenezumab v kliničnih raziskavah III. faze niso pokazali učinkovitosti. Gantenerumab pa le majhno statistično neznačilno učinkovitost (8).

## 3 MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI PROTEINU TAU

Pri razvoju monoklonskih protiteles proti proteinu tau so želeli doseči zmanjšanje znotrajcelične agregacije proteina tau, ter preko vezave na topne monomere preprečiti širjenje patologije, znotraj nevrona in na sosednje nevrone (19). Čeprav je protein tau primarno lokaliziran znotraj nevronov, se lahko sprost v zunajcelični prostor, kjer prispeva k širjenju patologije povezane s fosforilacijo in agregacijo (20). Monoklonska protitelesa proti proteinu tau lahko vežejo znotrajcelični in zunajcelični protein tau, v nevrone vstopajo z endocitozo. Ta skupina protiteles je trenutno šele v zgodnjih fazah kliničnih preskušanj. Do danes so bila v preskušanih II. faze testirana štiri (preglednica 2). Pri treh (tilavanemab, gosuranemab in zagotenemab) učinkovitosti niso pokazali (8). Za semorinemab pa so dosednji rezultati bolj obetavni. V predkliničnih raziskavah je mišja različica se-

Preglednica 2: Monoklonska protitelesa proti proteinu tau v kliničnih preskušanjih II. faze (8).

Table 2: Anti-tau monoclonal antibodies in phase II clinical trials (8).

Monoklonsko protitelo	Vrsta	Lokacija epitopa	Selektivnost
Semorinemab	humanizirano IgG4	6–23	monomeri, fibrile in netopen protein tau
Zagotenemab	humanizirano IgG4	9–7, 312–322	topen zunajcelični protein tau
Tilavonemab	humanizirano IgG4	25–30	topni agregati proteina tau
Gosuranemab	humanizirano IgG4	15–22	monomerni in oligomerni protein tau

morinemaba dosegla zmanjšano kopičenje proteina tau v transgenem mišjem modelu (21). Vendar je prenos teh predkliničnih uspehov v klinično okolje naletel na izzive. V prvi klinični raziskavi II. faze TAURIEL (NCT03289143), kliničnega učinka pri pacientih z blago ali prodromalno AB niso dosegli (17). V drugi raziskavi II. faze LAURIET (NCT03828747) pa so s klinično oceno ADAS-Cog13 pokazali upočasnjeno upad kognitivnih sposobnosti za 42,2 % v primerjavi s placebom. Niso pa uspeli tega pokazati z oceno vsakodnevnih aktivnosti ADCS-ADL. Ravno tako ni prišlo do zmanjšanja kopičenja proteina tau (22). Razvoj monoklonskih protiteles, proti ustreznim epitopom tako zunajceličnega kot tudi znotrajceličnega proteina tau, ostaja pomembna naloga. Tilavonemab, gosuranemab, semorinemab in zagotenemab, ki izključno ali delno ciljajo N-končni del predvsem zunajceličnega proteina tau, niso dosegli ustrezne klinične učinkovitosti. Pri AB se večina proteina tau, vključno s patološkimi izoblikami, nahaja znotraj nevronov in odstranjevanje zunajceličnega tau verjetno ni dovolj za doseganje kliničnega učinka. Poleg tega so v cerebrospinalni tekočini bolnikov z AB določili nižje ravni N-končnega zaporedja tau v primerjavi z zaporedjem osrednje domene tau (23, 24). Večina fragmentov proteina tau, ki se nahaja v cerebrospinalni tekočini pacientov, je tudi brez C-končnega dela. Zato se po dosedanjih dognanjih zdi, da so protitelesa usmerjena na osrednjo regijo proteina bolj obetavna pot in se lahko izkažejo kot bolj učinkovita pri preprečevanju širjenja in pospeševanja patologije, povezane s proteinom tau (25).

## 4 SKLEP

Pri iskanju novih bioloških učinkovin se farmacevtska industrija osredotoča predvsem na tarče, povezane z na-

stankom amiloidnih plakov, neurofibrilarnih pentelj in na tarče, povezane z aktivnostjo celic nevroglije ter vnetnim odzivom v centralnem živčevju. Razvoj monoklonskih protiteles, usmerjenih proti A $\beta$ , se je pričel že pred desetletji in je dosegel mejnik z nedavno odobritvijo adukanumaba in lekanemaba v ZDA. Zaviralci A $\beta$  so pokazali učinkovitost predvsem pri zgodnjih fazah AB in predvsem pri odstranjevanju amiloidnih plakov. Skromen klinični učinek pri preprečevanju kognitivnega upada navkljub učinkovitemu odstranjevanju amiloidnih plakov, jasno potrjuje, da so pri AB pomembni še številni drugi dejavniki. Smiselno bo preizkusiti strategijo kombinirane terapije s protitelesi, ki ciljajo različne tarče, vpletene v proces neurodegeneracije. V prihodnosti bo zanimiv tudi razvoj naprednih zdravil na osnovi nukleinskih kislin, ki bodo vplivale na izražanje alela ApoE- $\epsilon$ 4. Na mišjih modelih so že pokazali zaščitno delovanje protismiselnih oligonukleotidov, ki so zavirali izražanje ApoE- $\epsilon$ 4 (20). Za bolnike z AB, ki so hkrati homozigotni nosilci alela ApoE- $\epsilon$ 4, razvijajo tudi gensko zdravilo na osnovi adenoasociacijskega virusnega vektorja, ki poveča izražanje ApoE- $\epsilon$ 2 in je trenutno v I/II. fazi klinične raziskave (NCT03634007). Medtem ko na poti do učinkovitega zdravljenja ostajajo izzivi, je pomen monoklonskih protiteles kot relevantne skupine učinkovin v boju proti AB, jasen. Inovativne terapije imajo možnost izboljšanja kakovosti življenja posameznikov z AB in nas vodijo k zdravljenju, ki spreminja potek bolezni.

## 5 LITERATURA

1. Garre-Olmo J. [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Rev Neurol.* 2018;66(11):377-86.
2. Garcia-Morales V, Gonzalez-Acedo A, Melguizo-Rodriguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M, et al. *Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and*



- Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2021;9(12).
3. Nunan J, Small DH. Regulation of APP cleavage by alpha-, beta- and gamma-secretases. *FEBS Lett*. 2000;483(1):6-10.
  4. Neatu M, Covaliu A, Ionita I, Jugurt A, Davidescu EI, Popescu BO. Monoclonal Antibody Therapy in Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics*. 2023;16(1).
  5. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(1):5-21.
  6. Adams JN, Maass A, Harrison TM, Baker SL, Jagust WJ. Cortical tau deposition follows patterns of entorhinal functional connectivity in aging. *Elife*. 2019;8.
  7. Suarez-Calvet M, Karikari TK, Ashton NJ, Lantero Rodriguez J, Mila-Aloma M, Gispert JD, et al. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in Abeta pathology are detected. *EMBO Mol Med*. 2020;12(12):e12921.
  8. Guo X, Yan L, Zhang D, Zhao Y. Passive immunotherapy for Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2024;94:102192.
  9. Heidebrink JL, Paulson HL. Lessons Learned from Approval of Aducanumab for Alzheimer's Disease. *Annu Rev Med*. 2024;75:99-111.
  10. Selkoe DJ. Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):365-6.
  11. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):197-210.
  12. Joshi AD, Pontecorvo MJ, Lu M, Skovronsky DM, Mintun MA, Devous MD, Sr. A Semiautomated Method for Quantification of F 18 Florbetapir PET Images. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1736-41.
  13. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):13-21.
  14. Song C, Shi J, Zhang P, Zhang Y, Xu J, Zhao L, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting beta-amyloid and beyond. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):18.
  15. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
  16. Soderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab - Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2023;20(1):195-206.
  17. Piller C. Scientists tie third clinical trial death to experimental Alzheimer's drug. *ScienceInsider [Internet]*. 2022 [cited 2024]. Available from: Scientists tie third clinical trial death to experimental Alzheimer's drug | Science | AAAS
  18. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27.
  19. Albert M, Mairet-Coello G, Danis C, Lieger S, Caillierez R, Carrier S, et al. Prevention of tau seeding and propagation by immunotherapy with a central tau epitope antibody. *Brain*. 2019;142(6):1736-50.
  20. Kim W, Lee S, Jung C, Ahmed A, Lee G, Hall GF. Interneuronal transfer of human tau between Lamprey central neurons in situ. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):647-64.
  21. Ayalon G, Lee SH, Adolfsson O, Foo-Atkins C, Atwal JK, Blendstrup M, et al. Antibody semorinemab reduces tau pathology in a transgenic mouse model and engages tau in patients with Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2021;13(593).
  22. Monteiro C, Toth B, Brunstein F, Bobbala A, Datta S, Ceniceros R, et al. Randomized Phase II Study of the Safety and Efficacy of Semorinemab in Participants With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Lauriet. *Neurology*. 2023;101(14):e1391-e401.
  23. Barthelemy NR, Fenaille F, Hirtz C, Sergeant N, Schraen-Maschke S, Vialaret J, et al. Tau Protein Quantification in Human Cerebrospinal Fluid by Targeted Mass Spectrometry at High Sequence Coverage Provides Insights into Its Primary Structure Heterogeneity. *J Proteome Res*. 2016;15(2):667-76.
  24. Sato C, Barthelemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. *Neuron*. 2018;98(4):861-4.
  25. Congdon EE, Ji C, Tetlow AM, Jiang Y, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(12):715-36.



# PREPOZNAVANJE MULTIPLE SKLEROZE

## MULTIPLE SCLEROSIS – SYMPTOMS AND DIAGNOSIS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Nevrološka klinika, KO za bolezni živčevja,  
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.horvat@kclj.si

## 1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, avtoimunska, vnetna in demielinizacijska in neurodegenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽ), neznane etiologije, za katero najpogosteje obolevajo mladi odrasli (1). Klinično se bolezen odraža različno, saj gre za okvaro enega ali več sistemov v OŽ. Diagnoza MS je klinična. Z magnetnoresonančnim slikanjem in parakliničnimi preiskavami lahko postavimo diagnozo bolezni še pred izpolnjenimi kliničnimi merili kot tudi povečamo zanesljivost diagnoze. Poteki bolezni se pri bolnikih razlikujejo, velika večina bolnikov pa ima na začetku bolezni recidivno remitentnega.

Patološka značilnost MS so demielinizacijski plaki, vnetne spremembe in okvara aksona, ki je glavni vzrok trajne invalidnosti.

## POVZETEK

Multipla skleroza je kronična, avtoimunska, vnetna, demielinizacijska in neurodegenerativna bolezen osrednjega živčevja, za katero najpogosteje oboli mladi odrasli. Kljub številnim raziskavam je vzrok bolezni nejasen, k njeni pojavnosti pa prispevajo tako genetski kot tudi številni zunanji dejavniki. Diagnoza bolezni je klinična, si pa pri postavitvi diagnoze pomagamo s parakliničnimi preiskavami, likvorsko diagnostiko, magnetnoresonančnim slikanjem (MR) in izvabljenimi potenciali. Zgodnja postavitve diagnoze je ključnega pomena saj lahko s številnimi terapevtskimi pristopi lahko pomembno upočasnimo bolezenski proces in izboljšamo kvaliteto življenja bolnikov.

## KLJUČNE BESEDE:

diagnoza, klinična slika, multipla skleroza, patogenezna bolezni, potek bolezni, vzrok bolezni

## ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune, inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system, that most often affects young adults. The cause of the disease is still unknown, but genetic and many environmental factors contribute to the occurrence of the disease. The diagnosis of multiple sclerosis is clinical, but paraclinical examination, cerebrospinal fluid, magnetic resonance imaging and evoked potentials helped the clinician to establish the diagnosis in very early phase of the disease. Early and correct diagnosis is crucial for further treatments, to slow down the disease course and improved quality of life of patient with MS.

## KEY WORDS:

cause, clinical picture, course of disease, diagnosis, multiple sclerosis, pathogenesis

## 2 EPIDEMIOLOŠKI PODATKI IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Na svetu je več kot 2,5 milijona obolelih za MS. Ženske oboli pogosteje kot moški. Natančen vzrok bolezni ni znan. Dejavniki, ki vplivajo na obolenost za MS, je več:



spol, starost, rasa, zemljepisna širina, genetski dejavniki, virusi in preseljevanje (1, 2).

Za MS najpogosteje obolevajo ljudje med 20. in 40. letom starosti (1). MS je pogostejša pri belcih. Ženske obolevajo do 3-krat pogosteje kot moški. Zelo redka je v otroškem obdobju. Tveganje za MS narašča od adolescence do 35. leta starosti, nato pa začne to tveganje postopno upadati (3). Zelo redko zbolijo črnci ali Azijci.

Incidenca in prevalenca MS naraščata z oddaljenostjo od ekvatorja (3). Predpostavlja se, da se z oddaljenostjo od ekvatorja manjša število sončnih dni in s tem povezana nižja koncentracija vitamina D v serumu. Tveganje za pojav MS je večje pri tistih osebah, ki imajo nižjo serumsko koncentracijo 25-hidroksi vitamina D. Zadnje raziskave celo kažejo, da imajo bolniki z nižjo serumsko koncentracijo 25- hidroksi vitamina D bolj aktiven bolezenski proces (4).

MS je genetsko zelo kompleksna bolezen. Vlogo genetske komponente pri nastanku MS najlažje prikažemo s povečanjem pojavnosti MS med sorodniki. V družinah z MS je obolenost za MS 10- do 50-krat večja v primerjavi s preostalim prebivalstvom (1). Za MS zbolita oba enojajčna dvojčka v 20 do 30 %, dvojajčna pa le v približno 2 %. Že od leta 1972 je znana povezava med MS in polimorfizmom alelov histokompatibilnostnega kompleksa. Najpogosteje povezujejo pojavnost MS s histokompatibilnostnima aleloma DR 15 in DQ 6 (5). Velike asociacijske raziskave človeškega genoma so odkrile več kot 150 različnih lokusov, ki jih lahko povežemo s povečanim tveganjem za MS, vendar ta trenutek njihova natančna vloga še ni dovolj raziskana, da bi bila klinično pomembna.

Pri nastanku MS je zelo pomemben dejavnik preseljevanje. Med belci v Južni Afriki je prevalenca bolezni 3–11/100.000, prevalenca med emigranti iz Severne Evrope pa 50/100.000. Oseba prevzame tveganje za nastanek MS novega okolja, če se v novo okolje preseli pred 15. letom starosti (5). Če se preselimo v novo okolje po 15. letu starosti, nosimo tveganje za nastanek MS iz svojega prvotnega okolja.

Med možnimi povzročitelji MS so raziskovali različne viruse: mumps, rdečke, virus Epstein-Barr (EBV) in druge (6, 7). Že v prejšnjem stoletju so dokazali, da je med vsemi virusnimi okužbami prav infekcijska mononukleoza povezana s povečanim tveganjem za pojav bolezni (7). Veliko pozornosti je bila deležna raziskava, objavljena lansko leto v reviji Science (8). Rezultati velike epidemiološke raziskave, ki je trajala več kot 20 let, in v katero je bilo vključenih več kot 10 milijonov ameriških vojakov, so pokazali, da se tveganje za MS poveča za 32-krat. Seveda se takoj postavi vpra-

šanje, kje so skupne točke med okužbo z EBV in MS, vendar preprostega odgovora ni (8).

Tudi kajenje in prekomerna telesna teža, ob upoštevanju drugih dejavnikov, predstavlja povečano tveganje za razvoj MS (2).

### ALI STE VEDELI?

- Da je multipla skleroza najpogostejša kronična avtoimunska bolezen osrednjega živčevja.
- Da je multipla skleroza eden od najpogostejših vzrokov za invalidnost med mladimi.
- Da zbolijo ženske pogosteje kot moški.
- Da k nastanku bolezni prispevajo tako okoljski kot genetski dejavniki.

## 3 PATOLOGIJA IN PATOGENEZA

Natančna patogeneza bolezni ni znana. Patološke lezije, značilne za MS, so plaki, ki se nahajajo v beli substanci OŽ (2, 9, 10, 11). Najpogosteje jih najdemo v korpusu kalozumu, periventrikularno, malih možganih, podaljšani in vratni hrbtenjači. V aktivni leziji so prisotni T-limfociti, makrofagi in razgradni produkti mielina, v kroničnem neaktivnem plaku pa so vlakna ravno tako demielinizirana, vendar brez razgradnih produktov mielina. Celic je malo, prevladujejo astrociti in gliosa, oligodendrocitov pa praktično ni (2, 11).

Rezultati patoloških raziskav so pokazali, da so tudi aksoni prizadeti že na začetku bolezni. Število poškodovanih aksonov je v tesni povezavi z vnetnim procesom, ki se odvija v OŽ (2, 11). Začetne poškodbe aksonov so pogosto klinično neme, kasneje pa je propad aksonov v korelaciji s stopnjo prizadetosti bolnika in napredovanjem bolezni (1, 10). Stopnja in obseg propadlih aksonov določata čas, ko bolezen preide iz recidivno remitentne MS v sekundarno progresivno MS (10).

Ključno vlogo v imunopatogenezi MS predstavlja aktivacija avtoaktivnih T-limfocitov (10). Predpostavlja se, da je ključni mehanizem, ki sproži nastanek MS, molekularna mikrija.

Aktivirane avtoaktivne T-celice se razmnožijo in aktivirajo še druge vnetne celice, ki sodelujejo v imunskem procesu. Aktivaciji sledi proliferacija in vstop vnetnih celic v OŽ. Ključnega pomena pri prehodu avtoaktivnih T-celic v OŽ je interakcija med adhezivno molekulo na aktivirani T-celici

in adhezijsko molekulo na endotelijski celici možgansko-žilne pregrade. V OŽ se avtoaktivne T-celice srečajo z lastnim antigenom, kar okrepi proces vnetja. Proinflatorne celice Th1 in Th17 izločajo številne proinflatorne citokine in interleukine, ki spremenijo prepustnost krvno možganske pregrade, kar omogoča vstop novim vnetnim celicam T, celicam B in makrofagom. Vnetne B-celice imajo vlogo antigen predstavitevni celic in pa celic, ki tvorijo protitelesa proti mielinu. Histopatološke raziskave so pokazale infiltracijo možganskih ovojnic s celicami B kot tudi tvorbe podobne limfatičnim foliklom (12). V imunopatogenezi bolezni ne smemo pozabiti na mikroglijo, ki izloča veliko proinflatornih citokinov in drugih molekul, ki neposredno poškodujejo živčno celico.

Kompleksen vnetni proces v OŽ uravnava regulatorne celice, ki preko različnih citokinov in interleukinov, umirjajo vnetje.

V procesu remielinizacije, ki pa ni nikoli popoln, nastajajo nove mielinske ovojnice, ki so tanjše, razdalja med posameznimi zažemki, pomembnimi za prenos dražljajev, pa je krajša (11). V napredujočih fazah bolezenskega procesa je trofičnih dejavnikov čedalje manj, posledica pa je propad aksona in s tem povezan prehod bolezni v nevrodegenerativno fazo.

Bolezni proces se ne odvija samo v beli možganovini temveč tudi v navidezno zdravi beli možganovini, kot tudi sivi možganovini, kot kortikalne in subortikalne lezije, in pa atrofija možganov.

#### ALI STE VEDELI?

- Da je multipla skleroza avtoimunska, vnetna in nevrodegenerativna.
- Da v imunopatogenezi sodelujejo tako celice B kot celice T.

## 4 KLINIČNI SIMPTOMI IN ZNAKI BOLEZNI

Klinični simptomi in znaki bolezni so odvisni od mesta lezije v OŽ in so zelo nespecifični. Najpogostejši znaki in simptomi bolezni v času prvega zagona so pareza enega ali več udov (40 %), motnje občutljivosti (30–40 %), motnje vida (15–20 %), dvojne slike (12 %) in vrtoglavica (5 %) (13). Motnje mokrenja, bolečina, utrudljivost, spominske motnje, so zelo redko prvi simptomi bolezni.

Kliničnih simptomi ali znakov bolezni, ki bi bili značilni za MS ni, vendar so ob začetku bolezni za demielinizacijo značilni klinični sindromi kot so optični nevritis, parcialni mielititis in sindrom malih možganov ali možganskega debla.

Pojav prvih simptomov značilnih za MS, ki traja neprekinjeno 24 ur, imenujemo zagon bolezni. Med posameznimi zagoni mora miniti vsaj mesec dni in ob tem ne sme biti prisotnih znakov vnetja ali povišane telesne temperature. Pri veliki večini bolnikov je zagon monosimptomatski/monofokalen in le pri 23 % polisimptomatski/multifokalen, z znaki prizadetosti večjega števila področij.

#### Motnje občutljivosti

MS se zelo pogosto prične z motnjami občutljivosti. Najpogostejši simptomi, ki jih opišejo bolniki so odrevenelost, mravljinčenje, občutek zbadanja, pekoči občutek ali pa občutek oklepa okoli trupa. Pri kar tretjini bolnikov se pojavi elektriziranje vzdolž hrbtenice, ki ga izzove upogib glave in ga imenujemo Lhermittov znak. Eden od zgodnjih senzoričnih simptomov bolezni je tudi nevralgija trigeminusa (13).

#### Motorični simptomi

Motorični simptomi se klinično kažejo kot šibkost enega ali obeh spodnjih udov in se kot začetni zagon pojavijo pri 32 do 41 % bolnikov. Ohromelost je posledica prizadetosti piramidne proge (2, 13).

#### Motnje koordinacije

Motnje koordinacije in hoje so posledica okvare malih možganov in so ob začetku bolezni prisotne zelo redko, v 11%. Ponavadi se pojavijo takrat, ko so prisotni še drugi simptomi in znaki. Med potekom bolezni ima motnje koordinacije kar 82 % bolnikov z MS (2, 13).

#### Optični nevritis

Optični nevritis se prične z nenadno izgubo ostrine vida in bolečino ob premikanju zrkla. Prizadet je tako barvni kot kontrastni vid. Vnetje vidnega živca je pri veliki večini enostranski in pri veliki večini pride do povrnitve vida po dveh do šestih mesecih. Pri bolnikih z MS je prvi simptom bolezni pri približno 15 do 25 % bolnikov (2, 13).

#### Utrudljivost

Utrudljivost je definirana kot subjektivno pomanjkanje fizične in/ali psihične energije, ki jo doživlja vsak posameznik in vpliva na izvajanje dnevnih aktivnosti. Prisotna je kar v 80 % in jo bolniki opisujejo kot enega od najbolj neprijetnih in nevidnih simptomov bolezni (2, 13).



**ALI STE VEDELI?**

- Da so najpogostejši simptomi bolezn motnje občutljivosti, vnetje vidnega živca, motnje motorike, koordinacije.
- Da je lahko začetek bolezn monosimptomatski in zelo redko polisimptomatski.

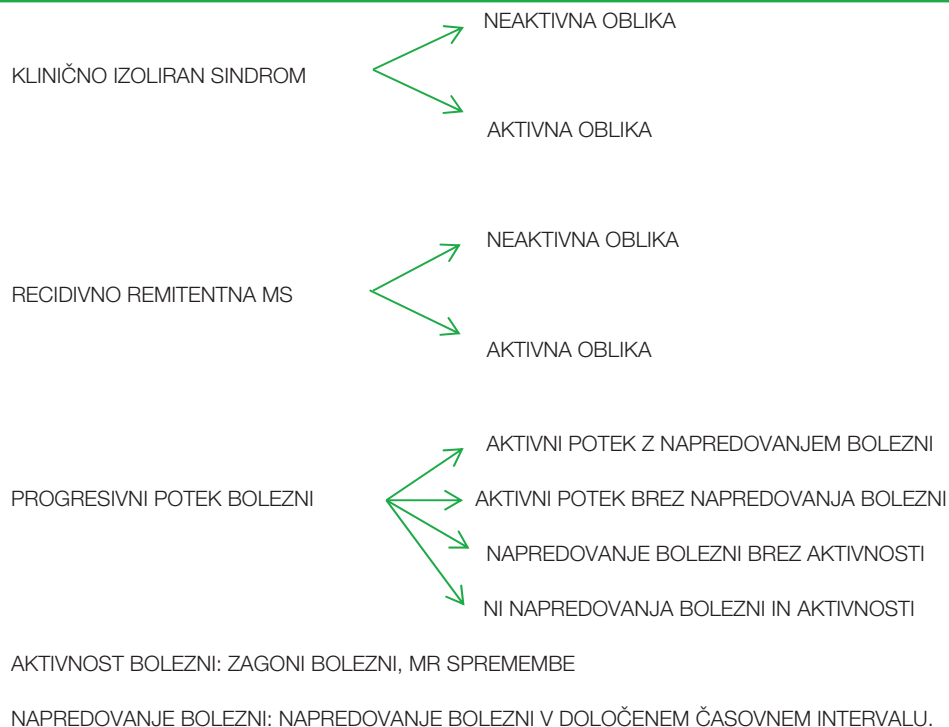
**5 POTEK BOLEZNI**

Od leta 1996 so bili v veljavi 4 različni poteki bolezn ali fenotipi, in sicer recidivno remitenten, sekundarno progresiven, primarno progresiven in progresiven z zagoni bolezn. Klinično izoliran sindrom ni bil vključen med različne poteke bolezn, pomeni pa prvi klinični dogodek oziroma pojav simptomov in znakov bolezn, značilnih za MS (14). Približno 85 % bolnikov z MS ima na začetku značilen recidivno remitenten (RRMS) potek z zagoni bolezn, ki jim sledijo izboljšanja stanja.

Po nekaj letih RRMS preide v sekundarno progresivno MS (SPMS). Glede na diagnostična merila se morajo simptomi pri primarno progresivni MS (PPMS) postopoma in nepretrgano slabšati leto dni, brez vmesnih izboljšanj. Približno 15 % bolnikov ima primarno progresiven potek bolezn. Za PPMS pogosteje zbolijo starejši bolniki in moški (14).

Leta 2013 so pri fenotipski razvrstitvi poteka bolezn upoštevali klinične in radiološke znake aktivnosti boleznenskega procesa. Tako pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom in RRMS govorimo o aktivni in neaktivni obliki. Bolezn je definirana kot aktivna v primeru zagona bolezn ali pojavu nove in/ali s kontrastnim sredstvom obarvane spremembe, vidne na magnetnoresonančnem slikanju možganov in/ali hrbtenjače (14).

Bolnike z SPMS in PPMS pa upoštevajoč napredovanje in aktivnost bolezn, razdelimo na tiste, ki imajo aktivni potek in napredovanje bolezn, aktivni potek brez napredovanja bolezn, neaktivni potek z napredovanjem bolezn in tiste, pri katerih bolezn ni aktivna in ne napreduje (slika 1).



Slika 1: Fenotipska razvrstitev multiple skleroze (povzeto po 14).

Figure 1: Multiple sclerosis phenotype description (14).

### ALI STE VEDELI?

- Da je najpogostejši recidivno remitenten potek bolezni.
- Da je primarno progresivni potek bolezni pogostejši pri starejših bolnikih.

## 6 DIAGNOZA BOLEZNI

Diagnoza MS temelji na dokazu razsoja bolezni v času in prostoru. To običajno pomeni, da je bolnik utrpel dva zagona bolezni, ob pregledu pa ugotavljamo znake prizadetosti vsaj dveh delov OŽ (1).

Prva diagnostična merila so bila klinična in jih poznamo kot Schumacherjeva. S prihodom magnetno resonančne tomografije (MRT) pa je Poser s sodelavci leta 1983 objavil nova merila, ki so za potrditev diagnoze bolezni upoštevali tudi izvide likvorske diagnostike, elektrofizioloških preiskav in MRT. Kriteriji so bili zapleteni, so pa omogočili postavitve diagnoze še ob neizpolnjenih kliničnih merilih (14, 15).

V kasnejših letih je MRT pridobivala na pomenu in leta 2001 so bila postavljena nova McDonaldova merila, ki so bila v letih, ki so sledila, večkrat revidirana in trenutno so v rabi merila iz leta 2017 (15, 16).

MRT je najbolj občutljiva preiskava, saj prikaže lezije, značilne za MS kar pri 95 % obolelih. Večina z MRT preiskavo prikazanih lezij je klinično nemih. Z uporabo kontrastnega sredstva prikažemo aktivne lezije, saj kontrast v akutnem zagonu prehaja preko krvno možganske prepreke. Lezije se obarvajo homogeno ali obročasto. Obarvanje pri akutnem zagonu vztraja 4–6 tednov. Z MRT preiskavo spremljamo tudi pojav atrofije možganov, ki v veliki meri korelira s stopnjo prizadetosti bolnika (17).

V likvorju iščemo prisotnost oligoklonalnih trakov (OT). OT so skupki protiteles IgG, ki so usmerjena proti neznanim antigenom. S prisotnostjo protiteles dokažemo vnetje-sintezo IgG v OŽS. OT so prisotni pri 90 % bolnikov z MS (18).

Danes pa imamo možnost določanja prostih verig kapa, ki jih poleg imunoglobulinov, tvorijo limociti B. Prisotnost prostih lahkih verig kapa izrazimo v indeksih ali razmerju in je nekoliko občutljivejši test kot določanje OT. Prednost testa je tudi v relativno enostavnem določanju kot tudi izražanju rezultata v številkah (18).

Tudi z elektrofiziološkimi preiskavami, vidnimi izvabljenimi potenciali, lahko dokazujemo razsoj v prostoru. V zadnjih letih se uporabljajo samo vidni izvabljeni potenciali, ki v primeru tihe lezije, vnetja vidnega živca, pokažejo upočasnjeno prevajanje in so pozitivni pri 50 % bolnikov. Elektrofiziološke preiskave imajo pomen pri iskanju klinično neme okvare vidnega živca ali pa pri skupini bolnikov z atipičnim potekom bolezni (16).

Pomemben del postavitve diagnoze MS je zato vedno bila tudi izključitev bolezni, ki bi se lahko izrazile s podobno klinično sliko (19).

Naj zaključimo, za postavitve diagnoze MS je najpomembnejša ustrezna klinična slika, podprta z rezultati MRT ter likvorske diagnostike.

Danes je zelo pomembno, da postavimo diagnozo MS čimprej, saj z zgodnjim zdravljenjem pomembno vplivamo na potek bolezni in posredno na kvaliteto življenja bolnikov z MS.

## 7 SKLEP

Multipla skleroza je kronična avtoimunska, vnetna, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen OŽ. Kljub številnim raziskavam zadnjih let ostaja etiologija bolezni še vedno velika neznanka, k njeni pojavnosti pa prispevajo številni okoljski kot tudi dedni dejavniki. Simptomi bolezni so številčni, odvisni od mesta lezije. Pomembno je zgodnje prepoznavanje simptomov bolezni in zgodnja postavitve diagnoze. Diagnoza bolezni je klinična, si pa pomagamo s preiskavami: MRT, likvorsko diagnostiko in izvabljenimi potenciali. Merila za postavitve diagnoze so se skozi leta spreminjala in trenutno so v rabi McDonaldova merila iz leta 2017. Zgodnja postavitve diagnoze je ključna za pričetek zdravljenja z zdravili, ki vplivajo na potek bolezni.

### ALI STE VEDELI?

- Da ni specifičnega testa ali preiskave za postavitve diagnoze.
- Da je diagnoza klinična.
- Da si pri postavitvi diagnoze pomagamo z magnetno resonančnim slikanjem, preiskavo likvorja in izvabljenimi potenciali.





# 8 LITERATURA

1. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71 (2): 129-35. *Multiple*
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343 (13):938-52.
3. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014;122 (29): 231-66.
4. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D 3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon b-1a. *Neurology*. 2019; 93 (20):e1906.
5. Barrie W, Yang Y, Irving-Pease EK, Attfield KE, Scorrano G, Torp Jensen L et al. Elevated genetic risk for multiple sclerosis emerged in steppe pastoralist populations. *Nature* 2024; 625 (2): 321-28.
6. Gildea DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4 (3):195 - 202.
7. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: Mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol* 2023;19 (3):160 -202.
8. Bjornevik, K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina JK, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022; 375 (6578): 296–301.
9. Lucchinetti C, Bruck W, Rodriguez M, Lassman H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicate heterogeneity in pathogenesis. *Brain Pathol* 1996; 6 (3): 259–74.
10. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120 (9): 393–9.
11. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating disease. *Annu Rev Pathol* 2012;7 (February);185 217.
12. Ochi H. Role of B cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2021;12 (1):220-7.
13. Olek MJ. Epidemiology and clinical features of multiple sclerosis in adults (Internet). 2020 (update 2019 Sept 24: cited 2020 March 19). Available from [www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-features-of-multiple-sclerosis-in-adults](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-features-of-multiple-sclerosis-in-adults)
14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al, Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurol* 2014;83(3):278-86.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann of Neurology* 2011; 69 (2): 292–302.
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
17. Pretorius PM, Quaghebeur G. The Role of MRI in the Diagnosis of MS. *Clin Radiol* 2003;58 (6):434-48
18. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60 (2): 27–30.
19. Katz Sand IB, Lubin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum* 2013;19 (4):922 -43.

# VLOGA FARMACEVTA PRI SVETOVANJU O UPORABI OFTALMOLOŠKIH ZDRAVIL

## THE PHARMACIST'S ROLE IN ADVISING ON THE USE OF OPHTHALMIC MEDICINES

AVTORICA / AUTHOR:

Patricija Dolinar, mag. farm.

*Javni zavod Gorenjske lekarnе,  
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: patricija.dolinar@gorenjske-lekarnе.si

## 1 UVOD

Oči so pomemben del centralnega živčnega sistema, saj svetlobo pretvarjajo v električne impulze, ki jih možgani oblikujejo v smiselne slike. Vsakodnevno jim posvečamo premalo pozornosti – običajno so jo deležne šele, ko na-

### POVZETEK

Za zdravljenje očesnih bolezni najpogosteje uporabljamo zdravila v obliki sterilnih kapljic ali poltrdnih farmacevtskih oblik (mazil, krem, gelov) za oko. Njihova pravilna uporaba je za paciente mnogokrat težavna. Pri zdravljenju očesnih bolezni, kjer je potrebno dolgotrajno prejetje terapije, npr. zdravljenju glavkoma odprtega zakotja, se iz različnih vzrokov, kot so nepoznavanje poteka bolezni in pravilne uporabe farmacevtskih oblik ter neželenih učinkov zdravljenja, pojavlja visoka stopnja nesodelovalnosti pacientov. Lekarniški farmacevti lahko z razumljivim in jasnim svetovanjem, tudi v okviru brezšivne skrbi, pripomoremo k izboljšanju sodelovalnosti pacientov. Ta članek skuša osvetliti področja, ki lahko pomagajo pri izoblikovanju celovitega nasveta lekarniškega farmacevta.

### KLJUČNE BESEDE:

farmacevtska skrb, farmacevtske oblike za oko, neželeni učinki, oftalmološka zdravila, sodelovalnost

### ABSTRACT

The most commonly used medicines for the treatment of eye diseases are currently sterile drops or semi-solid pharmaceutical forms (ointments, creams, gels) for the eye. Their correct application is often difficult for patients. In the treatment of eye diseases that require long-term therapy, such as open-angle glaucoma, there is also a high level of patient non-concordance for various reasons, such as lack of understanding of the disease process, occurrence of treatment adverse effects, or lack of understanding of the correct use of pharmaceutical forms. Pharmacists are one of the healthcare professionals who can help to improve patient concordance by providing clear and understandable advice, including in the context of seamless care. This article attempts to highlight the areas that contribute to comprehensive advice from a community pharmacist.

### KEY WORDS:

adverse effects, concordance, ophthalmic medicines, pharmaceutical care, pharmaceutical forms for the eye



stopijo težave. Sterilne kapljice in poltrdne farmacevtske oblike (mazila, kreme, geli) so farmacevtske oblike za oko, ki jih najpogosteje uporabljamo za zdravljenje očesnih bolezni in po operacijah očesa ali periokularnih struktur. Svetovanju o njihovi pravilni uporabi je potrebno nameniti enako pozornost kot svetovanju o jemanju sistemskih zdravil (1, 2). Naloga lekarniških farmacevtov je, da paciente ozaveštujejo o pomenu varne in pravilne uporabe farmacevtskih oblik za oko, jim podajo jasna in razumljiva navodila za njihovo uporabo ter jih tako motivirajo za zdravljenje. To lahko pripomore k povečanju sodelovalnosti pacientov pri uporabi tovrstnih zdravil (1, 3).

## 2 FARMACEVTSKE OBLIKE ZA OKO

Farmacevtske oblike za oko so sterilne tekoče (kapljice, raztopine za izpiranje), poltrdne (mazila, geli, kreme) ali trdne (vložki za oko) (2). Zanje obstajajo različne poti aplikacije v oko, in sicer topikalna ali lokalno okularna (intravitrealna, subkonjunktivalna, retrobulbularna, intrakameralna). Obstajajo pa tudi zdravilne učinkovine, ki do očesa pripotujejo sistemsko (npr. peroralno zaužit acetazolamid za zmanjšanje intraokularnega tlaka). Najprimernejši način dostave zdravilne učinkovine v oko izberemo glede na to, katero področje očesa želimo zdraviti. Oči najpogosteje zdravimo s topikalno terapijo v obliki tekočih in poltrdnih sterilnih farmacevtskih oblik, ki jih pacienti lahko sami prevzamejo v lekarnah (2, 4).

### 2.1 LASTNOSTI FARMACEVTSKIH OBLIK ZA OKO

*Kapljice za oko* so sterilne bodisi vodne bodisi oljne raztopine, emulzije ali suspenzije z eno ali več zdravilnimi učinkovinami. Namenjene so vkapavanju v oko. Pri kapljicah v obliki emulzij ali suspenzij lahko v vsebniku opazimo usedlino, ki se s stresanjem zlahka redispergira v suspenzijo, ki je stabilna dovolj časa, da odmerimo pravičen odmerek. Kapljice za oko lahko vsebujejo pomožne snovi, ki pa ne smejo vplivati na zdravilni učinek ali v uporabljenih koncentracijah povzročati neželenega lokalnega draženja. Vodni pripravki, ki so na voljo v večodmernih vsebnikih, morajo vsebovati zadostno koncentracijo ustreznega konzervansa ali pa morajo imeti vsebniki lastnosti, ki zagotavljajo sterilnost izdelka. Kapljice v enoodmernih vsebnikih so običajno brez

### ALI STE VEDELI?

- Pravilno izbrano zdravilo za zdravljenje očesnih bolezni je lahko učinkovito šele, če je pravilno uporabljeno, zato morajo pacienti prejeti jasna navodila o tem, v katero oko si morajo zdravilo aplicirati, na kakšen način, s kakšno frekvenco in kako dolgo naj traja zdravljenje
- Oko lahko naenkrat sprejme samo eno kapljico. Ena kapljica ima volumen 25–50 µl, kar presega volumen veznične vrečke, ki je oca. 10 µl. Vkapanje več kapljic naenkrat bi zato povzročilo le več odpadnega materiala in sistemskih stranskih učinkov.
- Paciente je potrebno opomniti, da v primeru, da morajo zaporedno aplicirati več kot eno kapljico ali se sočasno zdraviti z različnimi oftalmološkimi zdravili, počakajo med dvema odmerkoma najmanj 5–10 minut, da si kapljic ne bi sproti izplaknili. Čas, ki mora miniti med zaporednima aplikacijama različnih zdravil je priporočljivo za posamezno zdravilo pred izdajo preveriti v Povzetku glavnih značilnosti zdravila, saj se pri nekaterih zdravilih ti časi tudi razlikujejo.
- Po Zakonu o zdravilih in Pravilniku o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini morajo zdravstveni delavci najkasneje v 15 dneh od ugotovitve neželenega učinka zdravila o njem poročati tudi Nacionalnemu centru za farmakovigilanco.

konzervansov. Med drugim jih lahko uporabljamo med kirurškim posegom in za zdravljenje po njem (2).

*Poltrdne farmacevtske oblike za oko* so sterilna mazila, kreme ali geli za aplikacijo v očesno veznico. Vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin, ki so raztopljene ali dispergirane v primerni podlagi. Podlaga ne sme dražiti očesne veznice. Vsebniki z mazili in kremami so sterilni in oblikovani na način, da se prepreči mikrobiološka kontaminacija (2).

### 2.2 UPORABA KONZERVANSOV V FARMACEVTSKIH OBLIKAH ZA OKO

Sterilne farmacevtske oblike so izdelane iz snovi in po postopkih, ki zagotavljajo sterilnost in preprečujejo vnos kontaminantov v skladu z Evropsko farmakopejo (5). Med njihovim shranjevanjem, distribucijo ali pa v času uporabe pa lahko pride do kontaminacije. Kontaminacijo med drugim lahko preprečimo z izbiro ustreznih ovojnin ali z uporabo konzervansov. Konzervansi pri normalnih pogojih shranjevanja in uporabe preprečujejo razmnoževanje tistih

bakterij, ki bi lahko pri uporabi očesu škodovale. Vendar pa lahko tudi dražijo oko ali pri vkapanju poškodujejo maščobni sloj solznega filma. Tako poškodujejo površino roženice (5). Primernejši so konzervansi, ki v stiku s površino očesa razpadejo v neškodljive sestavine (6).

Konzervans, ki je zaradi visoke učinkovitosti, ustreznega varnostnega profila in nizke alergenosti prisoten v treh četrtinah očesnih zdravil, je benzalkonijev klorid. Zaradi dolge zgodovine uporabe so dobro raziskani tudi njegovi neželeni učinki, predvsem v povezavi s kapljicami za zdravljenje glavkoma in uporabo umetnih solz za blaženje sindroma suhega očesa, kjer narava obeh bolezni zahteva večletno uporabo pripravkov za oko. Neželeni učinki, ki jih pripisujemo omenjenemu konzervansu, so občutek povečanega nelagodja v očeh, zmanjšana tvorba in obstoj solznega filma ter vnetne spremembe (5, 7). Ker neželeni učinki poslabšajo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju, so zaželene formulacije s podaljšanim sproščanjem, ki močno zmanjšajo izpostavljenost očesa benzalkonijevemu kloridu in omilijo navedene sopojave. Nasprotno pa njegova uporaba ni problematična pri kratkotrajni uporabi, kot je v primeru zdravljenja vnetij ali okužb (5).

Navkljub konzervansu imajo po odprtju primarne ovojnine topikalna oftalmološka zdravila omejen rok uporabnosti, kar je označeno na škatlici, povzetku glavnih značilnosti zdravila ali v priloženem navodilu za uporabo. Najpogosteje so uporabna največ štiri tedne po prvem odprtju. Paciente je potrebno opomniti, če je potrebno shranjevanje v hladilniku (temperatura 2–8 °C) pred ali po odprtju vsebnika (8, 9).

Pri operacijah (npr. sive mreže) ali poškodbah očesa (raztrgano ali predrto oko) moramo uporabljati kapljice za oko brez konzervansov, saj bi konzervans lahko povzročil intraokularno draženje ali vnetje (1). Uporaba pripravkov brez konzervansov je smotrna tudi v primeru dolgotrajnega zdravljenja, pri pacientih, ki so nanje občutljivi, ter pri otrocih, zlasti novorojenčkih (5). Membrane pri očeh novorojenčkov in dojenčkov so tanke, zato penetracija roženice pri teh skupinah poteka hitreje. Dojenčki in novorojenčki imajo tudi manjši volumen solz. Posledično lahko topikalno aplicirana zdravila pri njih dosegajo večje koncentracije učinkovine (in konzervansov) in posledično povzročajo več neželenih učinkov (4). Zanje je primernejša uporaba enodmernih farmacevtskih oblik za oko. Slednje imajo izboljšan varnostni profil, a so tudi dražje in v primerjavi z večodmernimi konzerviranimi farmacevtskimi oblikami bolj obremenjujejo okolje. Vsebnik vsebuje 0,1 do 1 mL tekočine in naj bi ga po aplikaciji ene do dveh kapljic v posamezno oko ali obe očesi zavrgli skupaj s preostalo tekočino.

V praksi jih pacienti zelo pogosto uporabljajo, dokler ne zmanjka vsebine, kar predstavlja visoko mikrobiološko tveganje. Rokovanje z enodmernimi vsebniki je oteženo pri starejših ali gibalno oviranih osebah (npr. nerodno odpiranje pokrovčka ter težavno stiskanje vsebnika zaradi trše plastike). Alternativo slednjim predstavljajo inovativni večodmerni vsebniki, ki med uporabo zagotavljajo sterilnost vsebine s pomočjo tehnoloških rešitev, kot so: bifunkcionalna membrana s protimikrobnimi lastnostmi, globinski filter ali posebni enosmerni ventil, ki preprečuje vstop mikroorganizmov v notranjost vsebnika po odprtju. Izboljšavo konzerviranim kapljicam pa predstavljajo vsebniki s filtri, na katere se konzervans med aplikacijo adsorbira in tako ne pride v stik z očesno sluznico (5).

## 3 SVETOVANJE O PRAVILNI RABI OFTALMOLOŠKIH ZDRAVIL

Pravilno izbrano zdravilo za zdravljenje očesnih bolezni je lahko učinkovito šele, če je pravilno uporabljeno, zato morajo pacienti prejeti jasna navodila o tem, v katero oko si morajo zdravilo aplicirati, na kakšen način, kako pogosto in kako dolgo naj traja zdravljenje (1, 11).

Lekarniški farmacevt mora poskrbeti, da bodo pacienti seznanjeni s terapevtskimi in potencialnimi neželenimi učinki ter interakcijami topikalnih očesnih zdravil (1, 10). Razložiti jim je potrebno, da morajo očesna zdravila uporabljati ob pravem času, npr. pri protimikrobnih zdravilih v enakomernih intervalih (npr. tobramicin), kapljice z analogi prostaglandina F<sub>2α</sub> (npr. bimatoprost, tafluprost, latanoprost) zvečer (1, 12–15). Če je predpisano zdravilo za akutno zdravljenje, obdobja zdravljenja ne smejo spreminjati, ne da bi o tem prej govorili z zdravnikom (1).

Paciente, ki neko zdravilo uporabljajo že dalj časa in imajo zanj predpisan obnovljiv recept, je potrebno v primeru spremembe predpisa in pogostosti uporabe na to opozoriti in jim pojasniti, zakaj bi lahko do takšne spremembe prišlo. Npr. pri zdravljenju glavkoma, kjer intraokularni tlaki niso urejeni, lahko pride do spremembe pogostosti odmerjanja, predpisa dodatnega zdravila ali zdravila s fiksno kombinacijo učinkovin (1, 10).

Če pacient farmacevta ob izdaji opozori, da mu je določeno zdravilo povzročilo težave (npr. preobčutljivostno ali alergijsko reakcijo), ga mora ta upoštevati in se o izdaji zdravila pogovoriti s predpisovalcem (4, 10). Po Zakonu o zdravilih (Ur. l. RS, št. 17/14 in 66/19) in Pravilniku o farmakovigilanci



zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 57/14 in 27/17) morajo zdravstveni delavci (vključno s farmacevti) najkasneje v 15 dneh od ugotovitve neželenega učinka zdravila o njem poročati tudi Nacionalnemu centru za farmakovigilanco (16).

Pri svetovanju glede samega načina aplikacije topikalnega oftalmološkega zdravila je potrebno pacienta opozoriti, da si v izogib prenosu okužbe pred in po vsaki aplikaciji zdravila umije roke (10). Če so na očesu prisotni ostanki gnojnega izločka, ga je potrebno prej očistiti z uporabo sterilne gaze ali za to namenjenih krpic, da lahko zdravilo doseže maksimalni učinek (1). Za preprečevanje prenosa okužbe je potrebno paciente opomniti, da istega vsebnika protimikrobnih kapljic ne smejo uporabiti za sočasno aplikacijo v nos ali ušesa ter da je en vsebnik zdravila namenjen le enemu uporabniku (9). Če gre za kapljice v obliki suspenzije, je potrebno stekleničko ali plastenko pred uporabo pretresti. Pacientu svetujemo, da naj nato glavo nagne nazaj in si s kazalcem rahlo potegne spodnjo očesno veko navzdol, da nastane žepek – konjunktivalna vrečica med veko in očesom, nato pa naj pogled usmeri navzgor. Če si bo apliciral kapljice, naj kapalko drži poševno in kane eno kapljico v notranji očesni kot konjunktivalne vrečice. Če si bo apliciral mazilo, naj si iztisne predpisano količino (običajno 1–2,5 cm mazila) v konjunktivalno vrečico. Pri tem naj pazi, da se s konico vsebnika ne bo dotaknil očesa ali njegove okolice, saj bi si lahko poškodovali oko ali kontaminiral zdravilo. Pacient naj oko potem počasi zapre za eno do dve minuti, da se zdravilo enakomerno porazdeli po očesu. Za boljšo porazdelitev mazila lahko z gazo rahlo pritisne na zaprto oko in ga premika sem ter tja. Po nanosu mazila je vid lahko nekaj časa moten. Pri aplikaciji kapljic naj pacient s konico prsta za tri minute nežno pritisne na koren nosu ob notranji strani zaprtega očesa in zapre oko za dve minuti takoj po aplikaciji. S tem postopkom preprečimo odtok kapljice skozi solzevod in nastanek z odmerkom povezanih neželenih učinkov, še vedno pa popolnoma ne preprečimo sistemske absorpcije (1, 4). Z nobenim postopkom aplikacije ne moremo zmanjšati morebitne hipersenzitivnosti na zdravilo (4).

Oko lahko naenkrat sprejme samo eno kapljico. Ena kapljica ima volumen 25–50 µL, kar presega volumen veznične vrečke, ki je cca. 10 µL (4). Vkapanje več kapljic naenkrat bi zato povzročilo le več sistemskih neželenih učinkov in iztekanje kapljic iz očesa (10). Če del zdravila izteče iz očesa, ga naj pacient obriše z gazo. Po koncu aplikacije je potrebno vsebnik dobro zapreti in shraniti na primerno mesto, ki naj bo med drugim zaščiten pred neposredno sončno svetlobo v izogib oksidaciji učinkovin zdravila (9, 10). Paciente

je potrebno opomniti, da kadar morajo zaporedno aplicirati več kot eno kapljico ali se sočasno zdraviti z različnimi oftalmološkimi zdravili, počakajo med dvema odmerkoma najmanj 5–10 minut, da si kapljic ne bi sproti izplaknili (9, 17). Čas, ki mora miniti med zaporednima aplikacijama različnih zdravil, je priporočljivo za posamezno zdravilo preveriti v povzetku glavnih značilnosti zdravila, saj se pri nekaterih zdravilih ti časi tudi razlikujejo – npr. pri kapljicah s ciklosporinom mora v primeru uporabe več kot enega topikalnega zdravila miniti vsaj 15 minut (18). Vse kapljice morajo biti aplicirane pred uporabo mazila, saj je na tak način njihova absorpcija boljša (10).

Kadar pacient sam ni zmožen pravilne uporabe očesnih kapljic, si lahko pri apliciranju pomaga s posebnim nastavkom za aplikacijo (1). Če to ni izvedljivo, mu morajo pri uporabi očesnih pripravkov pomagati svojci ali zdravstveni delavci, npr. patronažna služba (1). Zdravilo morajo pacienti po končanem obdobju uporabe zavreči v zabojnik za odpadna zdravila in ga ne shranjevati za kasnejšo uporabo, saj zanjo ne bo primerno (1, 10).

Posebna previdnost pri uporabi očesnih pripravkov velja za uporabnike kontaktnih leč. Nekatera zdravila in konzervansi, ki so v pripravkih za oči, se lahko kopičijo v hidrogelnih lečah in povzročijo toksične reakcije na roženici, povzročijo pa tudi obarvanje mehkih leč (10, 17). Ko za uporabo kontaktnih leč ni medicinskih indikacij, je potrebno leče odstraniti pred začetkom zdravljenja in opustiti njihovo uporabo ves čas zdravljenja (17). Če se uporabi leč ne morejo izogniti, je potrebno pred aplikacijo zdravila leče odstraniti in jih ponovno vstaviti po 15 minutah (5). Priporočena je uporaba kapljic za oči brez konzervansov. Mazil za oči in oljnih kapljic za oči s kontaktnimi lečami ne smemo uporabljati (17).

## 4 SISTEMSKI STRANSKI UČINKI PRI UPORABI OČESNIH PRIPRAVKOV

Farmacevtske oblike za oko, ki jih dajemo topikalno, so namenjene zdravljenju veznice, roženice, sprednje komore in šarenice. Kapljice za oči se na očesni površini zadržijo zelo kratek čas, zato je njihova biološka razpoložljivost zelo slaba (5–10 %). Ko želimo pri zdravljenju doseči daljši čas izpostavljenosti, je bolje, da za zdravljenje uporabimo gel ali mazilo. Sistemska absorpcija je odvisna tudi od fizikalno-kemijskih lastnosti zdravilne učinkovine v očesnih kapljicah. Npr. sistemska biološka uporabnost lipofilnih



zdravilnih učinkovin, kot so neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (npr. timolol), kortikosteroidi (npr. fluorometolon, loteprednol) in fenilefrin, je višja od hidrofilnih učinkovin (1, 4). Njihova sistemska absorpcija poteka predvsem preko očesne veznice, roženice in dobro prekrvavljene nosno-žrelne sluznice, ki lahko absorbira do 80 % aplicirane učinkovine (slika 1). Zlasti veliko tveganje za sistemske neželene učinke imajo dojenčki, saj apliciranje očesnih zdravil pri njih ni odmerjeno glede na telesno maso, in pa starejši, ki imajo prisotne okvare epitelijske roženice (4). Sistemski neželeni učinki, ki se v različnem obsegu lahko pojavijo po uporabi oftalmoloških zdravil:

- neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: bradikardija, hipotenzija, bronhokonstrikcija (4);
- fluorokinoloni (npr. ciprofloksacin): sprememba okusa (4, 19);
- kortikosteroidi: povišanje intraokularnega tlaka (če jih uporabljamo dalj časa) (4);
- simpatikomimetiki (npr. fenilefrin): povišanje krvnega tlaka (4);
- zaviralci karbonske anhidraze (npr. brinzolamid): sprememba okusa, slabost (4);
- prostaglandini (npr. latanoprost): povečanje pigmentacija šarenice (permanentno), očesnih vek in očesnih trepalnic (4);
- antihistaminiki (npr. olopatadin): suhost nosne sluznice, glavobol, sprememba okusa in utrujenost (4).

## 5 SODELOVALNOST PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Strokovnjaki menijo, da je treba izraza »komplianca« in »adherenca« za zdravila opustiti, ker preveč poudarjata vlogo zdravnika, zato v tem besedilu uporabljam izraz »sodelovalnost«. Sodelovalnost ali konkordanca je opisana kot ravnanje pacienta v skladu s partnerskim dogovorom med njim in zdravstvenim delavcem, npr. glede uporabe zdravil (20).

### 5.1 VZROKI ZA NESODELOVALNOST

Vzroki za nesodelovalnost so lahko namerni ali nenamerni. Med nenamerne uvrščamo nezmožnost aplikacije očesnih pripravkov – nezadostna ostrina vida, omejene gibalne (npr. tremor, artritis) ali kognitivne zmožnosti (npr. Alzheimerjeva demenca) (10, 11, 21). Nekateri pacienti si kapljic

ne znajo pravilno aplicirati, četudi sami mislijo, da so pri tem uspešni. Večja verjetnost za nesodelovanje pacientov pri zdravljenju se lahko pojavi tudi, če je kot odmere predpisano apliciranje ene kapljice. Pacienti si jih bodo zaradi težav s postopkom aplicirali več. Zdravila jim bo na ta način zmanjkalo predčasno, zdravnik pa jim v breme zdravstvenega zavarovanja ne bo predpisal nove stekleničke, saj od prejšnjega predpisa še ni minilo zadosti časa. Zdravilo bi jim lahko predpisal na beli recept, vendar si nekateri ne morejo privoščiti dodatnih stroškov, zato bodo raje počakali, da bodo upravičeni do novega predpisa zdravila (11).

Če pacienti nimajo dovolj znanja o svoji bolezni in pomenu pravilnega zdravljenja, lahko to pripelje do namerne nesodelovalnosti (10, 11). Npr. v začetku simptomi pri glavkomu niso izraženi, zato se pacienti ne zavedajo, kako resna je bolezen. Pri aplikaciji kapljic za zdravljenje očesnih okužb so doslednejši, saj je njihova težava izražena. Pacienti ob začetku zdravljenja pogosto ne dobijo dovolj podatkov o doprinosu predpisane terapije. Drugi pacienti ne razumejo režima zdravljenja, jim je apliciranje očesnih pripravkov neprijetno (pekoč občutek ob aplikaciji) ali pa na aplikacijo zdravila pozabijo (10).

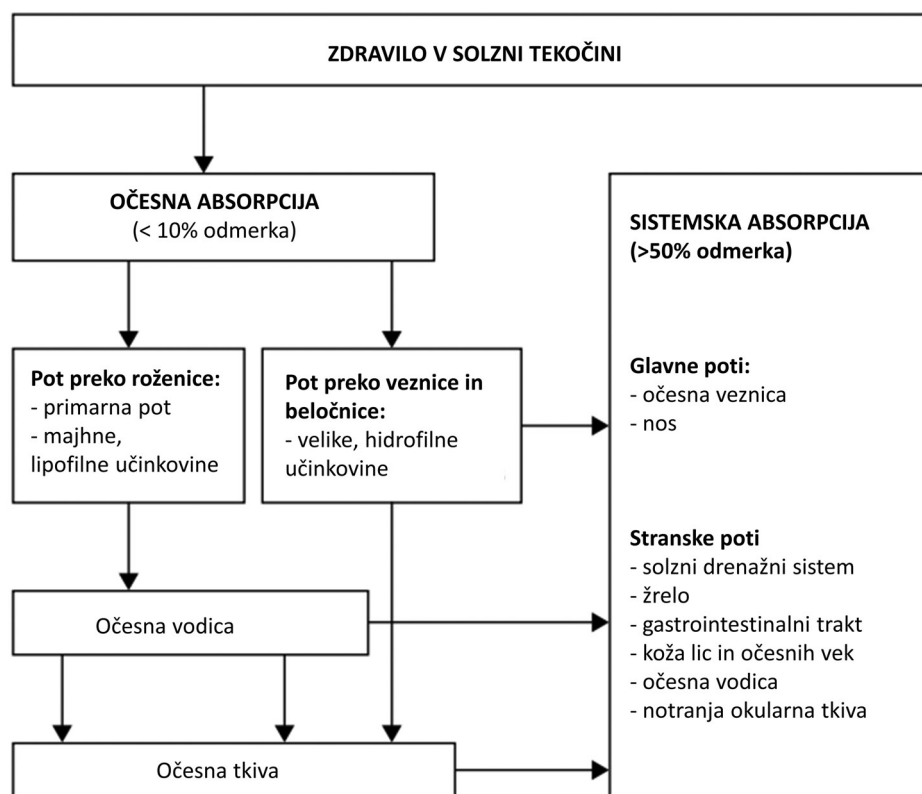
### 5.2 NAČINI ZA IZBOLJŠANJE SODELOVALNOSTI

Zdravstveni delavci moramo ustvariti neobsojajoče okolje, v katerem je varno postaviti kakršno koli vprašanje (11). Boljšo sodelovalnost dosežemo s širjenjem informacij, razumljivih laični javnosti, v obliki letakov, izobraževalnih posnetkov in izobraževalnimi iniciativami (10, 11). Združenje oftalmologov Slovenije ima na svoji spletni strani med drugim objavljena tudi gradiva, namenjena izobraževanju pacientov (22).

Velik vpliv imajo tudi psihološke lastnosti, kot sta npr. notranji lokus kontrole in visoka motivacija za zdravje. Posamezniki, ki imajo notranji lokus kontrole, vidijo sebe kot glavne odločevalce pri tem, kaj se jim bo zgodilo. Če so posamezniki opolnomočeni, da napačna uporaba zdravila (v nasprotju z navodilom) lahko vodi v ireverzibilno okvaro vida, lahko to pozitivno vpliva tudi na odločanje za dosledno uporabo očesnih zdravil.

V Angliji so boljšo sodelovalnost dosegli z vključitvijo medicinskih sester (in drugih zdravstvenih delavcev, vključno s farmacevti) v predpisovanje zdravil. Pojavljati se je začelo manj podvajanja terapije, predpis terapije pa je bil tudi racionalnejši (10). Splošno priporočilo je, da v primerih potreb po zdravljenju z več učinkovinami naenkrat, zaradi boljšega





Slika 1: Možne poti absorpcije oftalmološkega zdravila (4).

Figure 1: Possible absorption pathways of a drug administered into the eye (4).

sodelovanja pri zdravljenju z zdravili raje predpišemo eno zdravilo z določeno kombinacijo učinkovin kot pa več zdravil s posameznimi učinkovinami. Pri zdravljenju glavkoma tudi v tem primeru ni prišlo do bistvenega izboljšanja, se je pa zmanjšalo število neželenih učinkov, ki tudi lahko vodijo v nesodelovalnost (8, 21).

V Sloveniji bi lahko k boljši sodelovalnosti doprinesel sistem brezšivne skrbi, katere cilj je večja kakovost in varnost zdravljenja ob ustreznem usklajevanju med zdravili in zagotavljanje prenosa informacij o zdravljenju z zdravili pri posameznem pacientu (23). Pacientom, ki jih od dosledne uporabe zdravil odvrča pozabljivost, je lahko v pomoč uporaba pametnih tehnologij (npr. opomnikov na telefonu) (10, 11).

Izboljšanja sodelovalnosti pa se lahko lotimo tudi na način, da zdravstveni delavci prevzamejo vlogo tistega, ki pacientu aplicira zdravilo. Za znižanje intraokularnega tlaka pri pacientih z glavkomom z odprtim zakotjem in očesno hipertenzijo je Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) leta 2020 odobrila uporabo biorazgradljivega implantata z bi-

matoprostom s podaljšanim sproščanjem, ki ga zdravnik z iglo v aseptičnih pogojih aplicira intrakameralno. To je prvi implantat s podaljšanim sproščanjem, ki je bil odobren za ta namen. V bodoče si lahko obetamo še več podobnih oblik zdravil (11, 24).

## 6 SKLEP

Lekarniški farmacevti morajo paciente motivirati in izobraziti o pomembnosti skrbi za zdravje oči. Pri svetovanju o uporabi oftalmoloških zdravil imajo kompleksno vlogo, saj morajo razpolagati z znanjem o sestavi, terapevtskih in neželenih učinkih zdravil ter njihovi pravilni aplikaciji in shranjevanju. Pacientu morajo te informacije predstaviti celostno, na način, ki je prilagojen njihovim kognitivnim zmožnostim, in jih spodbujati k dosledni, varni in pravilni

uporabi zdravil. K boljši sodelovalnosti pa bi v Sloveniji lahko doprinesla tudi implementacija brezšivne skrbi.

## 7 LITERATURA

1. Shaw M. How to administer eye drops and ointments. *Nurs Times*. 2014;110(40):16-8.
2. Šmid Korbar J, Kristl J. Oficinalne farmacevtske oblike. *Med Razgl*. 1999;38:569-89.
3. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruville L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5): CD012419.
4. Farkouh A, Frigo P, Czejka M. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2433-41.
5. Gosenca Matjaž M, Zvonar Pobirk, A. Mikrobiološka zaščita farmacevtskih izdelkov. *Farm Vestn*. 2021;72(3):147-58.
6. Pisk N, Tršinar M, Mrhar A. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Suho oko; Slovensko farmacevtsko društvo; 2011.
7. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops, *Clin Ophthalmol*. 2019;13: 1409-25.
8. Uradni list. [Internet] Pravidnik o sistemu za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil. [citirano: 5. 2. 2024] Dostopno na: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/94132>
9. Slovensko farmacevtsko društvo. [Internet]. O pravilni in varni uporabi zdravil [citirano: 5. 2. 2024] Dostopno na: <https://www.sfd.si/wp-content/uploads/2021/06/o-pravilni-in-varni-uporabi-zdravil-o-pravilni-in-varni-uporabi-zdravil.pdf>
10. Seewoodhary R, Watkinson S. Administering eye medications; *Nurs Standard*. 2008; 22(18):42-8.
11. American Academy of Ophthalmology, EyeNet Magazine. [Internet]. Baker-Schena L. Cracking the conundrum of nonadherence: A look at potential solutions, including novel drug delivery options. [citirano: 5. 2. 2024] Dostopno na: <https://www.aao.org/eyenet/article/patient-adherence>
12. Centralna baza zdravil [Internet]. SmPC: Tobrex 3 mg/ml kapljice za oko, razt. [citirano: 9. 2. 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3B3BE0E73A78471EC12579C2003F592F/\\$File/s-026347.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3B3BE0E73A78471EC12579C2003F592F/$File/s-026347.pdf)
13. Centralna baza zdravil [Internet]. SmPC: LUMIGAN 0,1 mg/ml kapljice za oko, razt. [citirano: 9. 2. 2024]. Dostopno na: [https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/lumigan-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/lumigan-epar-product-information_sl.pdf)
14. Centralna baza zdravil [Internet]. SmPC: Saflutan 15 mcg/ml kapljice za oko, razt. [citirano: 9. 2. 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2955303141BCD206C12582F400003366/\\$File/s-027910.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2955303141BCD206C12582F400003366/$File/s-027910.pdf)
15. Centralna baza zdravil [Internet]. SmPC: Xalatan 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina [citirano: 9. 2. 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/1054BE3DC19FCC70C12579C2003F5B89/\\$File/s-024891.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/1054BE3DC19FCC70C12579C2003F5B89/$File/s-024891.pdf)
16. JAZMP [Internet]. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil. [citirano: 10. 2. 2024]. Dostopno na: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/poročanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>
17. Countess of Chester Hospital. NHS West Cheshire Clinical Commissioning Group. [Internet] BNF chapter 11: Eye 11.1 Administration of eye drops and eye ointments [objavljeno: julij 2022; citirano: 9. 2. 2024]. Dostopno na: <https://www.coch.nhs.uk/media/172805/11-eye.pdf>
18. Centralna baza zdravil [Internet]. SmPC: Ikervis 1 mg/ml kapljice za oko, emulzija [citirano: 9. 2. 2024]. Dostopno na: [https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/ikervis-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/ikervis-epar-product-information_sl.pdf)
19. Centralna baza zdravil [Internet]. SmPC: Ciloxan 3 mg/ml kapljice za oko razt. [citirano: 9. 2. 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4A4161FBB57D25A6C12579C2003F5BD9/\\$File/s-028404.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4A4161FBB57D25A6C12579C2003F5BD9/$File/s-028404.pdf)
20. Antolič R. Zavzetost za zdravljenje z zdravili - zakaj je tako nizka in kaj lahko storimo. *Farm Vestn*. 2013;64(3):304-8.
21. Quaranta L, Novella A, Tettamanti M, Pasina L, Weinreb RN, Nobili A. Adherence and persistence to medical therapy in glaucoma: An overview. *Ophthalmol Ther*. 2023 ;12(5):2227-40.
22. Združenje oftalmologov Slovenije. [Internet] Za paciente. [citirano: 5. 2. 2024] Dostopno na: [https://www.zos-szd.si/za\\_paciente](https://www.zos-szd.si/za_paciente)
23. Žerovnik Š, Čebron Lipovec N, Locatelli I, Kos M. Brezšivna skrb pri zdravljenju z zdravili v Sloveniji. *Farm Vestn*. 2018;69(3):211-8.
24. EyeWiki. American Academy of Ophthalmology. [Internet]. Durysta (Bimatoprost Implant). [citirano: 10. 2. 2024] Dostopno na: [https://eyewiki.aao.org/Durysta\\_\(Bimatoprost\\_Implant\)](https://eyewiki.aao.org/Durysta_(Bimatoprost_Implant))



# NAJPOGOSTEJŠE OČESNE BOLEZNI OTROK V AMBULANTI PEDIATRA

## COMMON EYE DISEASES IN CHILDREN SEEN BY PEDIATRICIANS

AVTORJA / AUTHORS:

Denis Baš, dr. med., spec. pediatrije<sup>1</sup>  
asist. Špela Markelj, dr. med., spec. oftalmologije<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zdravstveni dom dr. Julija Polca Kamnik,  
Novi trg 26, 1241 Kamnik

<sup>2</sup> Očesna klinika, Univerzitetni klinični center  
Ljubljana, Grablovičeva 46, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: denis.bas@zdkamnik.si

## 1 UVOD

Vloga pediatrov pri odkrivanju in zdravljenju očesnih bolezni pri otroku je velika. Opravljamo sistematične preventivne preglede zdravih dojenčkov in otrok, pri katerih je del pregleda namenjen tudi spremljanju vida in odstopov, ki lahko nastanejo zaradi nepravilnosti. Po drugi strani pa se v ku-

### POVZETEK

Otroci in mladostniki pogosto obiščejo pediatrične in dežurne ambulante zaradi rdečega očesa, vnetja očesne veznice, vnetja vek ter težav, povezanih s suhim očesom. Pot do postavitve pravilne diagnoze in ustreznega zdravljenja temelji na natančni anamnezi in usmerjenem pregledu zunanjih struktur očesa. Poznati moramo opozorilne simptome in znake, kot so: pomembna bolečina, fotofobija, akutno zmanjšana ostrina vida, novonastalo škiljenje, odsotnost rdečega odseva, blefarospazem, možna poškodba, nenormalne reakcije zenic. Vsi ti znaki in simptomi nakazujejo na resnejšo patologijo očesa, ki zahteva obravnavo pri zdravniku. Farmacevti v lekarni s poznavanjem običajnih ter opozorilnih simptomov in znakov najpogostejših bolezni oči pri otroku pomembno prispevajo k optimalnemu svetovanju o samozdravljenju ter kritični napotitvi bolnikov za pregled pri zdravniku.

### KLJUČNE BESEDE:

blefaritis, hordeol in halacij, konjunktivitis, rdeče oko, suho oko

### ABSTRACT

Children and adolescents frequently visit pediatric and emergency centers due to symptoms such as red eye, conjunctivitis, eyelid inflammation and dry eye syndrome. To establish a correct diagnosis and appropriate treatment, it is important to have an accurate history and a targeted examination of the external structures of the eye. One must be aware of warning signs and symptoms, such as significant pain, photophobia, acutely reduced visual acuity, new squinting, absence of red reflection, blepharospasm, possible injury and abnormal pupil reactions. All of these signs and symptoms indicate a potential serious pathology of the eye that necessitates medical attention. Pharmacists recognizing the typical and warning symptoms and signs of the most common eye diseases in children, can significantly contribute to the optimal guidance on self-treatment and crucial referral of patients to physicians for examination.

### KEY WORDS:

blepharitis, conjunctivitis, dry eye, hordeolum and halacium, red eye

## ALI STE VEDELI?

- Dobra anamneza in klinični pregled sta ključna za diagnostiko in ustrezno terapijo očesnih bolezni pri otroku.
- Najpogostejši vzrok rdečega očesa pri otroku je konjunktivitis.
- Vzroki za vnetje veznice ali konjunktivitis, ki se kaže z rdečino, solzenjem, draženjem in občutkom tujka, so virusi, bakterije ali alergeni.
- Zdravljenje suhega očesa je kombinacija odstranitve vzrokov (če je možno) in podpornega zdravljenja z lubrikanti in protivnetnimi zdravili.

rativnih ambulantah srečujemo z bolnimi otroci in mladostniki, ki se v ambulantni oglašijo s konkretnimi težavami s področja oči. Poznavanje najpogostejših in za otroštvo specifičnih stanj, njihovo zdravljenje in pravilno ukrepanje ob nujnih stanjih, ki lahko ogrožajo vid in življenje otroka, je ključnega pomena. To znanje je pomembno tudi za farmacevte v lekarni, kjer starši in mladostniki iščejo nasvete glede samozdravljenja. V članku se osredotočamo na pogosta stanja, zaradi katerih otroci in mladostniki obiščejo ambulanto, to je rdeče oko, vnetja očesne veznice (akutni konjunktivitis), vnetja vek in težave, povezane s suhim očesom.

## 1.1 DIAGNOSTICIRANJE OČESNIH BOLEZNI V PEDIATRIČNI AMBULANTI

Zelo pomemben del obravnave otroka s težavami v področju oči je dobra anamneza, ki pa je pri otroku pogosto zahtevna in pomanjkljiva. Prav tako so simptomi bolezni lahko zelo zavajajoči. Poleg anamneze je ključen klinični pregled. V pediatrični ambulanti pregledamo zunanje dele očesa (veke, očesne veznice in roženico), testiramo delovanje očesnih mišic ter opravimo osnovno presvetlitev z oftalmoskopom (oblika in reakcija zenic, odsev). Le v redkih ambulantah pa uporabijo obarvanje s fluoresceinom, s katerim lahko prikažemo defekte (obarvanje) epitela na roženici in veznici, ki je posledica poškodbe ali vnetja ter zahteva nadaljnjo obravnavo pri oftalmologu. Testiranje vida opravimo s tabelami za testiranje ostrine vida (optotipi), kar redno izvajamo ob preventivnih pregledih ali ob sumu na slabši vid (anamneza slabšega vida, glavoboli, škiljenje). Ključna vprašanja, na katera moramo odgovoriti pri obravnavi otroka z rdečim očesom, so naslednja (1):

- **Ali je prisotna bolečina?** Rdeče oko brez bolečine z le blagim občutkom nelagodja je običajno samoomejujoča bolezen. Boleča rdeča oko lahko nakazuje stanja, ki ogrožajo vid.
- **Ali je prisotna občutljivost na svetlobo (fotofobija)?** Ta se lahko pojavlja pri keratitisu in anteriornemu uveitisu.
- **Ali je prisotno poslabšanje vida?** Hitra, znatna in napredujoča izguba vida ob rdečemu očesu kaže na resno patologijo.
- **Ali je pordelo samo eno oko ali sta pordeli obe očesi?** Akutno pordelo oko z nenadnim začetkom težav, ki ogroža vid, se običajno pojavi enostransko.
- **Ali je prisoten izcedek?** Izcedek (voden ali gnojen) in srbenje sta spremljevalna znaka konjunktivitisa.
- **Ali bolnik nosi kontaktne leče?** Pri osebi, ki ima rdeče oko in uporablja kontaktne leče, moramo vedno pomisliti na keratitis, ki zahteva nujno obravnavo v 24 urah.
- **Ali je prišlo do poškodbe očesa?** Ob poškodbi očesa moramo poznati mehanizem nastanka poškodbe in vrsto materiala, s katero je bila poškodba povzročena. Zahtevan pregled pri zdravniku.
- **Ali so bile pred nenadnim pojavom bolečega rdečega očesa prisotne zameglitve vida?** Predhodne zameglitve vida, zlasti v poltemi, haloji okrog luči, pogosti glavoboli in daljnovidnost in pozitivna družinska anamneza za glavkom so dejavniki tveganja za akutni glavkomski napad (1).

Otroke z zmerno ali hudo bolečino, fotofobijo, zvišanim očesnim tlakom, vnetjem sprednjega očesnega prekata, okvarami epitela roženice s pridruženim infiltratom ali zmanjšano ostrino vida je potrebo napotiti k oftalmologu (1).

## 2 RDEČE OKO

Vzroki za rdeče oko pri otroku so številni: virusni konjunktivitis, bakterijski konjunktivitis, abrazija/poškodba roženice, subkonjunktivalna krvavitev, blefaritis, periorbitalni celulitis, alergijske bolezni očesa, ulkus roženice, uveitis in episkleritis (2). Pogosto lahko že na osnovi skrbne anamneze in kliničnega pregleda z oftalmoskopom v ambulanti razlikujemo med benignimi in resnimi stanji. Najpogostejši vzrok za rdeče oko je virusni konjunktivitis, za katerega je poleg pordele veznice značilen voden izcedek iz oči. Prisotnost opozorilnih simptomov in znakov nakazuje na





sicer redkejše, a zato resnejše vzroke za rdeče oko, kjer je potreben pregled pri oftalmologu. Najpogostejši opozorilni simptomi in znaki pri rdečem očesu otroka so: obarvanje/motnjave roženice, odsotnost/spremenjen rdeče odsev, fotofobija/pomembna bolečina, otekanje vek/blefarospazem, novonastalo škiljenje, akutno zmanjšana ostrina vida, neizboljšanje po 14 dneh, uporaba kontaktnih leč (otroci), nenormalna reakcija zenic, nezmožnost dobrega pregleda očesa in poškodba (2).

## 3 KONJUNKTIVITIS

Veznica ali konjunktiva je prozorna sluznica na notranji strani veke, ki preko forniksa prehaja na sprednjo stran zrkla do roženice. Vnetje veznice ali konjunktivitis je najpogostejši vzrok rdečih oči. Glede na časovni potek ločimo akutni (manj kot 4 tedne), subakutni in kronični konjunktivitis; etiološko poznamo alergijski, virusni in bakterijski konjunktivitis.

Tretjina do polovica bolnikov z očesnimi težavami, ki iščejo pomoč v družinskih in urgentnih ambulantah, jih obišče prav zaradi akutnega konjunktivitisa (3). Konjunktivitis se nespecifično kaže z difuzno pordelem očesom (enostransko ali obojestransko), solzenjem in z občutkom tujka in draženja v očesu. Pridružena srbečica je znak, da gre za alergijsko komponento, se pa srbečica lahko v blažji obliki pojavlja tudi pri blefaritisu in suhem očesu (4). Večinoma je konjunktivitis blago vnetje, medtem ko o hudem konjunktivitisu govorimo ob obilnem mukopurulentnem izcedku (5). Pri blagem konjunktivitisu priporočamo seznanitev bolnika s stanjem in simptomatsko zdravljenje; izpiranje očesa s fiziološko raztopino in vlaženje z umetnimi solzami ter odstranitev morebitnih dražljivih snovi za oči. Za zdravljenje z antibiotiki se odločimo v hujših primerih bakterijskega konjunktivitisa z obilnim gnojnim izcedkom ali pri bakterijskih vnetjih, ki trajajo več kot dva tedna (6, 7).

Najpogostejši vzroki akutnega konjunktivitisa (manj kot 4 tedne) so alergijski, virusni in bakterijski (8).

### 3.1 ALERGIJSKI KONJUNKTIVITIS ALI SEZONSKI ALERGIJSKI RINOKONJUNKTIVITIS

Je najpogostejša vrsta očesne alergije, ki ima pri otroku večinoma značilno klinično sliko obojestranskega rdečega očesa z vodenim izcedkom, blago oteklino vek in srbenjem.

Zaradi neprijetnega občutka v očeh otrok oči menca in obrača ter izrazito mežika. Vzrok je z IgE posredovana alergijska reakcija, lahko na sezonske (trave, pelodi) ali celetne alergene (prah, pršica, živalska dlaka ...). Ob odsotnosti srbenja je alergijski konjunktivitis manj verjeten. Podobno klinično sliko lahko povzročijo suhe oči, kontaktne leče in izdelki za oči brez recepta; te vzroke upoštevamo pri diferencialni diagnozi. Diagnozo postavimo na osnovi anamneze in kliničnega pregleda, alergološko testiranje ob jasni klinični sliki sploh ni potrebno (9). Pri zdravljenju je najpomembnejši ukrep izogibanje alergenu (prezračevanje, menjava posteljnine ali izogibanju stikom z domačimi živalmi). Ob sezonskem pojavu in ob višjih koncentracijah alergena v zraku se manj zadržujemo na prostem, uporabljamo zaščitna očala in hladne komprese, ob prihodu v prostor si umijemo obraz, izogibamo se mencanju oči. Blag alergijski konjunktivitis zdravimo z izpiranjem oči s fiziološko raztopino ali uporaba umetnih solz. Pri bolj izraženi obliki dodamo lokalne antihistaminike in stabilizatorje mastocitov, ki imajo bolj specifično delovanje. Zdravila pomagajo zmanjšati nelagodje, rdečico in oteklino. Peroralne antihistaminike je smiselno dodati ob prisotnosti dodatnih sistemskih simptomov alergije. Za zdravljenje hujših oblik je potrebna napotitev k oftalmologu, ki lahko predpiše topične kortikosteroide (4, 10).

### 3.2 VIRUSNI KONJUNKTIVITIS

Virusni konjunktivitis povzročajo različne virusne okužbe, med katerimi so najpogostejši različni serotipi adenovirusov. Največkrat so epidemije pozimi in spomladi. Okužba se prenaša z neposrednim (kapljični, direktni, fekalno-oralni) ali posrednim kontaktom okuženih predmetov (igrača, posteljina, brisača). Klinična slika je odvisna od serotipa. Konjunktivitis je lahko edini ali spremljajoči znak vnetja prebavil in dihal. Po 7–10 dneh inkubacije se oči močno solzijo, pečejo in srbijo. Prisoten je voden izcedek, pordeča veznica, hemoza in folikli na tarzalni veznici, lahko otečejo veke. Huda oblika (epidemični keratokonjunktivitis) povzroča prizadetost roženice, pojavita se očesna bolečina in zmanjšana ostrina vida. Okužba spominja na herpetični konjunktivitis (ta ima na koži vek značilne vezikule) (7).

Zdravljenje virusnega konjunktivitisa je podporno. Simptome blažimo z uporabo umetnih solz in hladnih obkladkov. Bolnik naj si 2 tedna pogosto umiva roke in skrbi za ločeno uporabo osebnih predmetov (npr. brisača). Če se klinično stanje po 7–10 dneh ne izboljša ali sumimo na herpetični konjunktivitis, bolnika napotimo k oftalmologu (11).

### 3.3 BAKTERIJSKI KONJUNKTIVITIS

Najpogostejši povzročitelji akutnega bakterijskega konjunktivitisa so bakterije *Staphylococcus* sp., *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* sp. in *Moraxella catarrhalis* ter po Gramu negativne enterobakterije. Klinična slika se razvije postopno in navadno vključuje obojestransko difuzno pordelo veznico, blag purulentni ali mukopurulentni izcedek v forniksih ter zlepljene veke in papile na tarzalnih veznicah. Dobro je vedeti, da tudi bakterijski konjunktivitis v več kot 60 % v enem do dveh tednih spontano izzveni, resni potek pa je zelo redek. Uporaba topičnih antibiotikov večinoma le skrajša potek bolezni. Za antibiotično zdravljenje se je zato smiselno odločiti le pri hujših oblikah konjunktivitisa. V praksi največkrat predpišemo kapljice tobramicina. Pomembno je, da antibiotik predpišemo v terapevtskem odmerku, saj pri manjših odmerkih lahko povzroča neželene učinke brez želenega protimikrobnega učinka. Zaradi možnega podaljšanja poteka bolezni in večje verjetnosti dodatnih okužb se uporabi kortikosteroidov izogibamo (6, 12).

### 3.4 KONJUNKTIVITIS NOVOROJENČKA

Konjunktivitis novorojenčka (KN) je vnetje ali okužba očesne veznice v prvem mesecu po rojstvu. Razdelimo ga v kemijski, bakterijski in virusni konjunktivitis. Kemijski KN se pojavi 1–2 dni po vnosu profilaktičnih kapljic v porodnišnici (Credjeve kapljice ali povidon jodid) in je praviloma obojestranski. Stanje se spontano izboljša, svetujemo le izpiranje oči z umetnimi solzami brez konzervansov ali fiziološko raztopino (13).

Klamidijski konjunktivitis se razvije 5–14 dni po rojstvu, večinoma se okužba prenese med vaginalnim porodom. Vnetje je lahko enostransko ali obojestransko in se najpogosteje začne z vodenim izcedkom, ki postane gnojen in obilen. Lahko so pridružene motnjave roženice, hemoza veznice in psevdomembrane. Klamidijski KN lahko spremljajo sistemski znaki (zamašen nos, vnetje srednjega ušesa, pljučnica). Lokalno zdravimo z azitromicinom, sistemske oblike pa s sistemskim antibiotikom v bolnišnici. Gonokokni konjunktivitis se razvije 2. do 5. dan po rojstvu, okužba z *Neisserio gonorrhoeae* se prav tako prenese med vaginalnim porodom. Gre za dramatično klinično sliko z izrazito oteklino vek, gostim gnojnim izcedkom, izrazito hemozo veznice in hudim konjunktivalnim draženjem zrkla. Lahko se razvije razjeda ali perforacija roženice. Potrebno je takojšnje zdravljenje, poleg izpiranja in odstranjevanja gnojnega izcedka zdravimo s sistemskim antibiotikom (14).

## 4 BLEFARITIS

Blefaritis je pogosta kronična težava očesne površine v vseh starostnih obdobjih. Gre za bolezen robov vek z izrazitim vnetjem ali brez vnetja. Z blefaritisom so povezani konjunktivitis, pojav hordeolov in cist Meibomovih žlez (žlez lojnic pod veko), keratitis, prizadetost kože itd. Pri otrocih je kožna prizadetost (rozacea, navadne akne) bistveno manj pogosta kot pri odraslih, pogostejši pa je keratitis, ki je v primerjavi z relativno blagim vnetjem očesne površine pogosto nesorazmerno izražen in lahko pripelje do trajnega poslabšanja vidne funkcije. Značilni simptomi so srbenje, dražječ in pekoč občutek v očeh in na robovih vek, pordele oči in veke, zlepljenje trepalnice ter zamegljen vid in fotofobija. Simptome blefaritisa pri otroku lajšamo podobno kot pri odraslem. Težave preprečujemo s suhim gretjem (1–2-krat na dan), nego robov vek s posebnimi čistilnimi robčki ali vatirano palčko namočeno v fiziološko raztopino. Odsvetujemo uporabo kamiličnih pripravkov, ki lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo. Otrok naj si ne menca oči. Zelo pomembno je, da starše poučimo o kroničnem poteku bolezni in o nujnosti stalnega izvajanja omenjenih postopkov, tudi ko je otrok brez težav (15).

## 5 HORDEOL

Hordeol ali ječmen je rdeča in na dotik boleča zatrdlinica na robu veke z oteklino, okoliško rdečino in/ali izcedkom. Običajno se pojavi akutno v nekaj dneh. Vneto je lahko področje ob foliklu trepalnice, lahko je prizadeta Zeisova žleza (žleza lojnica ob trepalnici) ali Meibomova žleza. Najpogostejši povzročitelj vnetja je okužba z bakterijo *Staphylococcus aureus*, a je lahko vnetje tudi sterilno. Večina hordeolov je neškodljiva in se običajno v 1-2 tednih spontano predrejo in drenirajo navzven. Pri zdravljenju pomaga suho gretje 5–10 minut 3- do 6-krat na dan, nega in masiranje robov vek dvakrat dnevno. V težjih primerih lahko predpišemo fiksno kombinacijo antibiotika in kortikosteroida v obliki kapljic. Topična antibiotična mazila večkrat le poslabšajo stanje, ker mazilo dodatno zamaši izvodila vek. Če pride do difuznega vnetja vek (celulitis veke), lahko predpišemo tudi sistemski antibiotik (13).



## 6 HALACIJ

Halacij je zatrdlina višje ob tarzusu zgornje ali spodnje veke, ki jo povzroči kronična zamašitev izvodil Meibomove žleze. Gre za lipogranulom in je neboleča in elastična nodularna sprememba v vek. Bolezen poteka bolj kronično kot pri hordeolu. Občutljivost veke je bistveno manjša, pogosteje pa se pojavlja globlje v vek in ne na njenem robu. Ker gre za granulomatozno, neinfektivno stanje, zdravljenje z antibiotiki navadno ni potrebno. Svetujemo suho gretje 5–10 minut 3- do 6-krat na dan. V večini primerov se halacij spontano resorbira. Napotitev k oftalmologu je smiselna šele, če konzervativno zdravljenje ni uspešno in halacij vztraja več kot mesec dni. V tem primeru sta potrebna kirurški vrez in ekskoleacija v lokalni anesteziji (otroci od 10–12 let v splošni anesteziji), a šele ko se vnetje umiri. V akutni fazi je vrez kontraindiciran. Oftalmološka obravnava je smiselna tudi, če se halaciju podobne spremembe večkrat pojavljajo na istem mestu ali če na tem mestu pride do izostanka trepalnic (madaroze), saj lahko gre za znak resnega bolezenskega stanja (13).

## 7 SUHO OKO PRI OTROKU

Solzni film vlaži, hrani in varuje očesno površino ter je pomemben lomni medij. Suho oko ima od 5,5–23,1 % otrok. Osnovni mehanizem nastanka je z izhlapevanjem sprožena hiperosmolarnost solznega filma, ki je tudi glavna značilnost suhega očesa. Lahko gre tudi za zmanjšano izločanje solznega filma in/ali njegovo slabšo kakovost. Glavni dejavniki tveganja so čas, preživet pred zasloni, manjši čas preživet zunaj, sindrom bolnih stavb, nošenje kontaktnih leč, očesne alergije in določene sistemske bolezni (avtoimune-revmatske bolezni, alergije) ter sistemska zdravila z vplivom na solzni film (npr. izotretinoin, antihistaminiki, antidepresivi) (16). Simptomi suhega očesa so: občutek suhosti, draženja, utrujenosti, zbadanja, tujka ali peska v očeh; pekoče oči, rahlo srbenje, bolečina, meglen vid, soljenje, občutljivost na svetlobo in veter, slabo prenašanje kontaktnih leč, vlecljiv izcedek. Sprožijo ali poslabšajo se ob mrazu, suhem zraku, vetru in delu z zmanjšano frekvenco mežikanja (branje, gledanje zaslonov). Diagnostika temelji na oceni vo-

lumna solz, lipidni komponenti solznega filma in stanju Meibomovih žlez. Prilagoditve okolja s čim manj zadrževanja v suhih, klimatiziranih in onesnaženih prostorih preprečujejo nastanek suhega očesa. Delo za računalnikom naj poteka s premori, za zmanjšane izpostavljenosti očesne površine oziroma zmanjšanje očesne reže naj bo računalniški zaslon pod nivojem oči. Ocenimo možno sistemsko in topično terapijo, ki lahko povzroči ali poslabša simptome suhega očesa. Če je možno, odpravimo vzroke suhega očesa, sicer zdravimo podporno z lubrikanti in protivnetno terapijo. Uporabimo umetne solze brez konzervansov, negujemo veke (gretje, masaža, čiščenje robov), lahko prilagodimo prehrano (omega-3 maščobne kisline). Specifično terapijo prilagodimo vzroku in stopnji prizadetosti očesa (17).

## 8 KAJ, KDAJ IN KAKO LAHKO FARMACEVT SAM SVETUJE STARŠEM OTROKA Z OČESNIM VNETJEM?

Kadar se težave kažejo kot pordele očesne veznice z izcedkom, ki je lahko voden, mukozen ali gnojen, lahko farmacevt svetuje uporabo umetnih solz brez konzervansa večkrat dnevno (tudi do 10-krat) za spiranje in umiritev simptomov. Prav tako lahko farmacevt prepozna značilen ječmen (hordeol/halacij) – zatrdlinico v vek ali na robu veke, ki jo spremljajo le blagi lokalni vnetni znaki na vek. V tem primeru lahko staršem svetuje, da izvajajo suho gretje vek 5–10 min, 3–6-krat dnevno. Farmacevt pa naj svetuje pregled pri pediatru vedno, ko vnetje traja več kot 3 dni, ob sumu na poškodbo očesa, če gre za otroka, ki nosi kontaktne leče, če so prisotne hude očesne bolečine, izrazita fotofobija ali slab vid. Prav tako je potrebna napotitev k pediatru, če je prisotno hujše vnetje vek, ki otroku otežuje odpiranje očesa, ali če ima otrok še druge znake akutnega obolenja (povišana telesna temperatura, kašelj, slabo počutje).

## 9 ZAKLJUČEK

Poznavanje značilnih ter opozorilnih simptomov in znakov najpogostejših bolezni očesne površine pri otroku, kot so: virusni, bakterijski in alergijski konjunktivitis, blefaritis, hor-

deol, halacij ter sindroma suhega očesa pri otroku, so ključnega pomena za uspešno zdravljenje opisanih bolezenskih stanj. Starši, otroci in mladostniki potrebujejo enostavna in usklajena navodila vseh zdravstvenih delavcev, ki so vpleteni v proces zdravljenja.

# 10 LITERATURA

1. Ho CS, Avery AJ, Livingstone IAT, Ting DSJ. Virtual consultation for red eye. *BMJ*. 2021 Jun 25;373:n1490. doi: 10.1136/bmj.n1490.
2. Rainsbury PG, Cambridge K, Selby S, Lochhead J. Red eyes in children: red flags and a case to learn from. *Br J Gen Pract*. 2016 Dec;66(653):633-634. doi: 10.3399/bjgp16X688309.
3. Resident Compliance with the American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern® Guidelines for Conjunctivitis | IOVS | ARVO Journals [Internet]. [cited 2024 Feb]
4. Vazirani J, Shukla S, Chhawchharia R, Sahu S, Gokhale N, Basu S. Allergic conjunctivitis in children: current understanding and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;20(5):507-515. doi: 10.1097/ACI.0000000000000675.
5. Azari AA, Arabi A. Conjunctivitis: A Systematic Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Jul 29;15(3):372-95.
6. Kovač L. Priporočena obravnava pogostih očesnih boleznih na primarni ravni. V: Atanasovska Velkovska M, Kovač L, Cvenkel B, Vidovic Valentincic N, Globočnik Petrovič M, ur. Nujna stanja in obravnava bolnika z očesnimi težavami na primarni ravni: izbrana poglavja iz oftalmologije. Fota-Cop, Ljubljana; 2023:305-23.
7. Hoffman J. Adenovirus: ocular manifestations. *Community Eye Health*. 2020;33(108):73-5
8. Yin J, Mihalstin M, McDermott M, Hwang F. Resident Compliance with the American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern® Guidelines for Conjunctivitis. *ARVO Annual Meeting Abstract*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:6195. Dostopno na: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2336308>
9. Ibanez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:61-8. , Hugg T, Ruotsalainen R, Jaakkola MS, Pushkarev V, Jaakkola JJ. Comparison of allergic diseases, symptoms and respiratory infections between Finnish and Russian school children. *Eur J Epidemiol* 2008;23:123-33.
10. Tekavčič Pompe M. Bolezni očesne površine v otroškem obdobju. V: Schollmayer P, Globočnik Petrovič M, Stirn Kranjc B, , Vidovic Valentincic N, Cvenkel B ur. Otroška oftalmologija: izbrana poglavja iz oftalmologije. Fota-Cop, Ljubljana; 2018:97-107.
11. Atanasovska Velkovska M. Adenovirusni keratokonjunktivitis. V: Schollmayer P, Globočnik Petrovič M, Stirn Kranjc B, , Vidovic Valentincic N, Cvenkel B ur. Otroška oftalmologija: izbrana poglavja iz oftalmologije. Fota-Cop, Ljubljana; 2018:171-84.
12. Mahoney MJ, Bekibebe R, Notermann SL, Reuter TG, Borman-Shoap EC. Pediatric Conjunctivitis: A Review of Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Children* (Basel). 2023 Apr 29;10(5):808. doi: 10.3390/children10050808
13. Tekavčič Pompe M. Deset (bolj ali manj) pogostih očesnih stanj pri otroku. V: Tekavčič Pompe M, Stirn Kranjc B, Cvenkel B, Vidovic Valentincic N, ur. Otroška oftalmologija: izbrana poglavja iz oftalmologije. Fota-Cop, Ljubljana; 2019:195-209.
14. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Eye Discharge and Conjunctivitis. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, Seventh Edition. USA: McGraw-Hill Education LLC; 2013. str. 372-9.
15. Duncan K, Jeng BH. Medical management of blepharitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 Jul;26(4):289-94.
16. Stapleton F, Velez FG, Lau C, Wolffsohn JS. Dry eye disease in the young: A narrative review. *Ocul Surf*. 2024 Jan;31:11-20. doi: 10.1016/j.jtos.2023.12.001. Epub 2023 Dec
17. Schollmayer P, Matovič K. Nove smernice zdravljenja boleznih suhega očesa. V: Schollmayer P, Globočnik Petrovič M, Stirn Kranjc B, Vidović Valentincič N, Cvenkel B, ur. Očesna površina: izbrana poglavja iz oftalmologije. Fota-Cop, Ljubljana; 2018: 7-24



# SAMOZDRAVLJENJE TEŽAV Z OČMI

## SELF-MEDICATION OF EYE PROBLEMS

AVTORICA / AUTHOR:

Ana Skerlovnik, mag. farm.

*Koroška lekarna,  
Ob Suhi 9, 2390 Ravne na Koroškem*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ana.skerlovnik@gmail.com

## 1 UVOD

Strokovni delavec v lekarni je pogosto prvi, ki se sreča z bolnikom z akutnimi očesnimi težavami. Najpogostejše težave z očmi, zaradi katerih bolniki poiščejo nasvet v lekarni, so suhe oči, občutek peska v očeh, solzenje, utrujene, rdeče, vnete, srbeče oči, alergije ipd. Simptomi se med različnimi boleznimi pogosto prekrivajo, zato je treba pridobiti vse potrebne podatke o trajanju, resnosti težav in dosedanjem zdravljenju ter prepoznati stanja, ki so primerna za samozdravljenje, in tista, ki zahtevajo zdravniško obravnavo. Pri pojavu bolečine v očesu, zaostalem tujku v očesu, poškodbi očesa, boleznih vek, izpadu vidnega polja, bliskanju v očeh, slabšanju vida ali drugih resnejših težavah je treba poiskati zdravniško pomoč. Hitro ukrepanje lahko prepreči morebitne resne posledice in omogoči ustrezno zdravljenje (1).

## 2 SUHO OKO

Suho oko je ena najpogostejših očesnih bolezni, zaradi staranja prebivalstva in načina življenja pa se pojavnost še

### POVZETEK

Najpogostejše težave z očmi, zaradi katerih bolniki poiščejo nasvet v lekarni, so suhe oči, občutek peska v očeh, solzenje, utrujene, rdeče, vnete in srbeče oči. Suho oko je ena najpogostejših bolezni očesne površine. Zdravljenje vključuje uporabo umetnih solz, ki se razlikujejo po sestavi, osmolarnosti, prisotnosti/odsotnosti konzervansov, viskoznosti, vsebnikih itd. Različne formulacije lahko pomembno vplivajo na ugoden učinek in izid zdravljenja. Ključnega pomena je odstranitev vzroka za nastanek težav ter nefarmakološki ukrepi, kot so gretje in redna higiena vek. Pogosta težava je tudi vnetje oči, ki lahko nastane zaradi okužbe, alergije ali drugih vzrokov. Najpogostejše vnetje očesa je vnetje očesne veznice oziroma konjunktivitis. Za samozdravljenje blagih infekcijskih vnetij lahko uporabljamo kapljice z antiseptičnimi lastnostmi. Pri alergijskih vnetjih oči je najpomembnejše izogibanje alergenom. Uporaba umetnih solz ali fiziološke raztopine fizično odstrani alergene iz oči. Za zmanjšanje težav lahko uporabljamo tudi pripravke z ektoinom ali kratkotrajne lokalne dekongestive in antihistaminike.

### KLJUČNE BESEDE:

gretje vek, konjunktivitis, očesna vnetja, suho oko, umetne solze

### ABSTRACT

The most common eye problems that lead patients to seek advice at pharmacies include dry eyes, a feeling of sand in the eyes, excessive tearing, eye fatigue, redness, inflammation, and itching. Dry eye is one of the most prevalent diseases affecting the eye surface. Treatment involves using artificial tears, which vary in composition, osmolarity, presence/absence of preservatives, viscosity, and container types. Different formulations can significantly impact the treatment's effectiveness and outcome. Crucially, identifying and addressing the root cause of eye issues is essential, along with non-pharmaceutical interventions such as warm compresses and regular eyelid hygiene. Another common problem is inflammation of the eye, which can result from infection, allergies, or other causes. The most frequent eye inflammation is conjunctivitis (inflammation of



the conjunctiva). For self-treatment of mild infectious, antiseptic eye drops can be used. In cases of allergic inflammation, avoiding allergens is crucial. Additionally, using artificial tears or physiological saline facilitates the removal of allergens from the eyes. To alleviate symptoms, preparations containing ectoine as well as short-term local decongestants and antihistamines may be beneficial.

#### KEY WORDS:

artificial tears, conjunctivitis, dry eye, eye inflammation, eyelid warming

### ALI STE VEDELI?

- Odrasla oseba v povprečju pomežikne 15- do 20-krat na minuto. Raziskave kažejo, da pri delu za računalnikom pomežiknemo le 5- do 10-krat v eni minuti, kar lahko vodi do nastanka suhih oči in nelagodja.
- Prva raziskava o učinkih hialuronske kisline pri sindromu suhega očesa je bila objavljena že leta 1982. Štiri leta kasneje so dokazali, da kapljice za oči, ki vsebujejo 0,1-odstotno hialuronsko kislino, podaljšajo čas razpada solznega filma pri bolnikih s suhimi očmi. Od takrat je hialuronska kislina ključni element v številnih umetnih solzah.
- Oči imajo izjemno sposobnost celjenja ran. Ob pravilni negi je potrebnih le 48 ur, da se zacelijo manjše praske na roženici.

povečuje (2). Gre za večfaktorsko bolezen, za katero je značilen nestabilen solzni film in hiperosmolarnost solz, kar prek kaskade dogodkov povzroči vnetje in okvaro očesne površine (2, 3). Simptomi in znaki, ki najpogosteje spremljajo suho oko, so občutek peska, tujka v očeh, občutek razdraženosti, utrujenosti ter nelagodja. Oko je lahko pordelo, srbeče, pekoče, vidna ostrina niha, pretirano solzenje, zjutraj so očesne veke zlepljene. Povečana je občutljivost in nelagodje ob nošenju kontaktnih leč (1). Do pojava suhega očesa lahko pride zaradi različnih vzrokov, ki se med seboj prepletajo, v grobem pa jih lahko razdelimo v dve skupini:

#### **Zmanjšanja tvorba solz (hiposekretivni vzrok, primanjkljaj vode):**

S staranjem se fiziološko zmanjšuje tvorba solz, kar je tudi najpogostejši razlog za suho oko. Zaradi hormonskih sprememb imajo ženske pogosteje težave, posebej po meno-

pavzi. Suho oko lahko spremlja nekatere bolezni, kot so Sjögrenov sindrom, revmatoidni artritis, obolenja ščitnice idr. Vzrok za nastanek so lahko tudi nekatera zdravila, kot so antihistaminiki, tiazidni diuretiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, triciklični antidepressivi, izotretonin idr.

#### **Povečano izhlapevanje solz (evaporativni vzrok):**

Meibomove žleze izločajo lipide, ki se ob mežikanju razporedijo po površini očesa. Pri motnjah v delovanju žlez pride do pomanjkljivega lipidnega sloja solznega filma, zaradi česar se poveča izhlapevanje solz. Povečano izhlapevanje solz nastane tudi zaradi preredkega mežikanja, saj se solzni film ne obnavlja zadosti. Do tega prihaja predvsem pri opravih, ki zahtevajo intenzivno vidno zbranost, npr. delo za računalnikom, vožnja, branje, ali pri boleznih, ki jih spremlja redkejša mežikanje, npr. Parkinsonova bolezen. Suhost oči je izrazitejša tudi v suhem, vročem podnebju, na vetru, v presuhem ozračju (centralno ogrevanje), na letalu, težave imajo pogosto tudi uporabniki kontaktnih leč (2).

## 2.1 SAMOZDRAVLJENJE

Tradicionalno zdravljenje suhega očesa zajema predvsem uporabo umetnih solz (3), ki jih pogosto imenujemo tudi vlažilne kapljice za oči ali solzni nadomestki (1). Če je mogoče, je v prvi vrsti treba odpraviti vzroke za nastanek suhega očesa. Bolnika je treba podučiti o naravi bolezni, o realnih pričakovanjih in samem zdravljenju. Suhega očesa se ne da vedno ozdraviti, z zdravljenjem pa lahko bolezen omilimo, bolniku izboljšamo kakovost življenja, preprečimo okvare na površini očesa in izboljšamo izid bolezni (3). Samozdravljenje težav zaradi suhega očesa navadno traja nekaj dni. Če po 3–4-dnevnem samozdravljenju ni izboljšanja ali se pojavijo bolečine v očesu, poslabšanje vida, stalno draženje, pordelost, je potreben obisk pri zdravniku, da se ugotovi vzrok težav (1).

### 2.1.1 Umetne solze

Umetne solze so temelj zdravljenja suhega očesa. Uporabljamo jih lahko v vseh fazah, bodisi samostojno (pri blagi do zmerni bolezni) bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili (pri zmerni do hudi bolezni) (5). Na voljo imamo zdravila, ki se izdajajo na recept, ter široko paleto umetnih solz brez recepta, ki so registrirani kot zdravila ali medicinski pripomočki (1). Med seboj se razlikujejo po različnih sestavinah, osmolarnosti, viskoznosti, prisotnosti/odsotnosti konzervansov ter vsebnikih (5). Na podlagi različnih lastnosti kapljic se lahko odločimo, kateri izdelek izbrati in svetovati, saj lahko različna formulacija potencialno vpliva na učinek izdelka in izid zdravljenja.



### 2.1.1.1 Osmolarnost

Bolniki s suhimi očmi imajo osmolarnost solznega filma višjo od običajne (hiperosmolarne solze). Nekatere raziskave kažejo, da bi morale umetne solze v idealnem primeru posnemati osmolarnost normalnih solz, druge kažejo, da so hipoosmolarne umetne solze optimalne. Na voljo imamo umetne solze z različnimi stopnjami osmolarnosti (5).

### 2.1.1.2 Viskoznost

Večja viskoznost umetnih solz podaljša čas zadrževanja solz na očesni površini. Za povečanje viskoznosti uporabljamo npr. derivate celuloze, polietilen glikol, propilen glikol, karbomer, glicerol in hidroksipropil gvar (5). Izdelki z večjo viskoznostjo navadno povzročijo zamegljenost vida, zato so za blago do zmerno obliko suhega očesa na splošno prednostni izdelki z manjšo viskoznostjo za dnevno uporabo, uporabo izdelkov z večjo viskoznostjo pa svetujemo zvečer. Pri hudi obliki suhega očesa pa so za izboljšanje simptomov primernejši izdelki z večjo viskoznostjo. Geli in mazila imajo večjo viskoznost kot kapljice, povzročajo pa tudi večjo zamegljenost vida in so običajno primernejši za uporabo čez noč (3). Pri izrazitejših težavah je priporočena kombinirana uporaba tako kapljic kot gela za oči, pri čemer najprej uporabimo kapljice, s časovnim zamikom vsaj 10 minut pa še gel (1).

### 2.1.1.3 Konzervansi

Konzervansi v kapljicah za oči zmanjšajo možnost bakterijske namnožitve in podaljšajo rok uporabe (5). Ločimo dva tipa konzervansov, in sicer površinsko aktivne snovi (npr. benzalkonijev klorid) in oksidativne konzervanse (npr. stabilizirani oksikloro kompleksi) (14). Površinsko aktivne snovi delujejo tako, da okvarijo bakterijske membrane, vendar pa lahko poškodujejo tudi celice očesne površine in povzročajo draženje (5, 14). Oksidativni konzervansi se v stiku z očesno površino razgradijo na neškodljive komponente in povzročajo bistveno manj sprememb na očesni površini kot površinsko aktivne snovi (14).

Benzalkonijev klorid je najpogosteje uporabljen konzervans v kapljicah za oči in je učinkovito protimikrobno sredstvo (14). Poleg učinkov na bakterijske membrane reagira tudi z lipofilnimi komponentami solznega filma in celičnih membran (15), zaradi česar povzroča nestabilnost solznega filma, draženje oči in poškodbo očesnih tkiv (15, 16). Toksičnost benzalkonijevega klorida je odvisna predvsem od odmerka in časa trajanja zdravljenja (15) ter ima pri dolgotrajni uporabi škodljive učinke na očesno površino (14).

Umetne solze s konzervansi običajno dobro prenašajo bolniki pri blagi obliki suhega očesa, če jih uporabljajo največ

4- do 6-krat na dan. Upoštevati je treba tudi izpostavljenost konzervansom v drugih pripravkih za oči (5) in pri bolnikih, ki uporabljajo več različnih kapljic dnevno (npr. bolniki z glavkomom), je priporočljiva uporaba kapljic brez konzervansov (14). Kapljice brez konzervansov svetujemo tudi uporabnikom kontaktnih leč, saj se lahko benzalkonijev klorid absorbira v mehke kontaktne leče in jih obarva. Pri uporabi kapljic, ki vsebujejo konzervanse, je treba opozoriti, da si uporabniki odstranijo kontaktne leče ter po uporabi kapljic počakajo vsaj 15 minut, preden si kontaktne leče spet vstavijo (16).

Da se izognemo škodljivim vplivom konzervansov na oči, so na voljo tudi kapljice brez konzervansov, v obliki enodmernih vsebnikov ali posebni večodmerni kapalni vsebniki, ki preprečujejo vdor bakterij v plastenko s posebnimi membranami, filtri ali enosmernimi ventili in zagotavljajo sterilnost raztopine ves čas uporabe (15).

### 2.1.1.4 Vsebniki

Izdelki za oči so na voljo v različnih vsebnikih – večodmerni kapalni vsebniki in enoodmerni vsebniki. Enoodmerni vsebniki so bili razviti z namenom, da bi se popolnoma izognili dodatkom konzervansov v kapljicah za oči, kar je tudi njihova glavna prednost. Namenjeni so enkratni uporabi, kar pomeni, da se mora morebitna preostala raztopina po uporabi zavreči. Večinoma vsebujejo več raztopine kot samo za eno aplikacijo, zato obstaja možnost, da bolniki hranijo odprte vsebnike za nadaljno uporabo, s čimer si zmanjšajo tako stroške kot odpadno embalažo, vendar pa tvegajo morebitno kontaminacijo vsebnika in raztopine. Predvsem pri starejših bolnikih in manj spretnih se je ta oblika vsebnika izkazala za težje uporabno pri aplikaciji pripravka (14).

### 2.1.1.5 Sestavine in njihova vloga

#### Hialuronska kislina

Hialuronska kislina je naravno prisotna v človeškem telesu in je v številnih tkivih, med drugim tudi v solznem filmu, roženici in steklovini. V več kot 30-letni klinični uporabi se je izkazala kot pomemben element pri zdravljenju suhega očesa. Hialuronska kislina je bogata s hidroksilnimi skupinami, ki privlačijo molekule vode ter povečajo viskoznost in stabilnost solznega filma. Zmanjša izhlapevanje iz očesne površine, kar zmanjša nastanek hiperosmolarnih solz ter posledično vnetja in poškodbe očesne površine. Hialuronska kislina ima mazalne, protivnetne, antioksidativne in antitoksične učinke na površini očesa.

V raziskavah so uporabljali različne koncentracije hialuronske kisline v oftalmoloških pripravkih (od 0,1 do 0,4 %).

Rezultati so pokazali, da hialuronska kislina v koncentracijah med 0,1 in 0,2 % zagotavlja objektivno izboljšanje, lajšanje simptomov in udobje bolnika brez znatne zamegljenosti vida. Višje koncentracije (> 0,2 %) zagotavljajo daljšo stabilnost solznega filma, vendar kažejo tudi povečane težave zaradi zamegljenega vida. 0,3-odstotna hialuronska kislina je takoj po vkapanju kapljic povzročila znatno večjo izgubo ostrine vida v primerjavi z 0,1-odstotno, vendar je ta razlika izginila v 5 minutah po uporabi (6).

### Dekspantenol

Dekspantenol ima higroskopske lastnosti in sposobnost zadrževanja vlage, zaradi česar preprečuje izsušitev epitelijske in ohranja celovitost očesne površine. Igra pomembno vlogo pri celjenju poškodb veznice in epitelijske roženice. V oftalmologiji je dobro znano in pogosto uporabljeno zdravilo pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi boleznimi očesne površine, pri zdravljenju poškodb in pooperativnem zdravljenju roženice, saj zmanjša bolnikovo nelagodje in pomaga pri hitrejšem celjenju (7).

### Trehaloza

Trehaloza je naravni disaharid, ki ga sintetizirajo številni organizmi, kadar so celice izpostavljene stresnim pogojem, kot so dehidracija, vročina, oksidacija, hipoksija. Čeprav je celice sesalcev ne sintetizirajo, je bilo dokazano, da ima številne pomembne lastnosti, ki kažejo na njeno uporabnost pri ljudeh (8). Trehaloza ima več potencialnih koristi pri obvladovanju suhega očesa. Stabilizira lipidno plast solznega filma, kar je bistveno za preprečevanje izhlapevanja solz. Zmanjša osmolarnost solznega filma in s tem prepreči poškodbe očesne površine. Dokazano poveča preživetje epitelijskih celic roženice, ki so bistvenega pomena za ohranjanje celovitosti in delovanje očesne površine. Ima protivnetne lastnosti in lahko modulira izražanje genov, ki sodelujejo pri uravnavanju izločanja solz in homeostaze očesne površine (9). Omogoča celjenje ran in ščiti celice pred oksidativnimi poškodbami ter izsušitvijo. Pri poškodbah roženice zmanjšuje vnetje in nastanek brazgotin, po operaciji oči preprečuje nastanek pooperacijske fibrozne brazgotine ter zavira fotopoškodbe, ki jih povzročajo žarki UVB (8).

### Derivati celuloze

Vodotopni derivati celuloze, ki jih najpogosteje uporabljamo v pripravkih za oči, so hidroksipropilmetil celuloza (hipromeloz), karboksimetil celuloza, metil celuloza in hidroksietil celuloza (10). V oftalmoloških pripravkih so pogosto uporabljeni zaradi sposobnosti vezave velike količine vode, za-

radi česar nabreknejo in tvorijo viskozno raztopino (10). S tem se podaljša čas zadrževanja ter izboljša prijem umetnih solz na roženici in veznici (11). Posledično se čas razpada solznega filma podaljša ter poveča stabilnost solznega filma, kar ščiti roženico pred izsušitvijo in lezijami epitelijskih celic (11).

### Lipidi

Najpogosteje uporabljeni lipidi v kapljicah za oči so mineralno olje, ricinusovo olje ali mešanica več lipidov (12). Delujejo tako, da obnavljajo in stabilizirajo lipidno plast solznega filma, kar zmanjša izgubo solz zaradi izhlapevanja iz očesne površine (13). Pri bolnikih z evaporativno obliko suhega očesa ali pri disfunkciji Meibomovih žlez izboljšajo očesne zanke in simptome ter olajšajo neugodje zaradi suhega očesa (12).

#### 2.1.2 Gretje in čiščenje vek

Kadar je razlog suhega očesa neprimerno izločanje lipidov iz Meibomovih žlez, je ključnega pomena redna higiena vek. Diagnoza se postavi s kliničnim pregledom pri oftalmologu. Svetuje se gretje vek s toplimi suhimi obkladki oziroma grelnimi prevezami. Postopek je treba izvajati redno, vsaj dvakrat na dan. Tople obloge se položijo na oči za 10 minut. Suha toplota zmehča gostejši izloček, ki maši žleze. Izcedek postane bolj tekoč in se lepše razporedi po očesni površini ter jo učinkovito zaščiti pred izsušitvijo. Po gretju se s prsti opravi masaža vek, da se iz vek odstranijo izločki žlez (17). Nazadnje se robovi vek očistijo s pomočjo čistilne suspenzije za veke ali s prepojenimi sterilnimi krpami, ki so učinkovitejše kot mešanica otroškega šampona in vode (3). S tem se z robov odstrani gostejši izcedek, ki se je izločil po gretju (17).

#### 2.1.3 Nefarmakološki ukrepi

Poleg uporabe umetnih solz je pomembno, da se v čim večji meri odpravijo vzroki, ki povzročajo nastanek težav. Izogibati se je treba prašnemu, zakajenemu okolju in klimatiziranim prostorom. V zimskem času, ko se prostori ogrevajo, je pomembno, da je zračna vlaga vsaj 50-odstotna. Zrak iz ventilacije naj ne bo usmerjen neposredno v oči, vetrovno ozračje in pihanje povečajo izhlapevanje solz (1). Opravila, ki zahtevajo vidno zbranost, kot je delo z računalnikom, mikroskopom, branje ipd., spremlja preredko mežikanje, zato je priporočeno zavestno pogostejše mežikanje in zapiranje oči na 20 minut za 20 sekund ter skrb za redne premore. Monitor računalnika naj bo spuščen pod višino oči, tako da je pogled usmerjen navzdol, saj se pri tem delno zaprejo oči in se s tem zmanjša površina, iz



katere izhlapevajo solze (5). Pomembno je pitje zadosti tekočine in uživanje hrane, bogate z vitamini in minerali (vitamin C, D, A, B12, selen) ter maščobnimi kislinami omega 3 (DHK in EPK), ki imajo dokazano učinkovitost pri suhem očesu (3, 18).

## 3 OČESNA VNETHA

Očesno vnetje je splošen izraz za vnetje katerega koli dela očesa ali okolnega tkiva. Diagnozo postavi zdravnik, samozdravljenje pa je primerno le pri blagih začetnih stanjih in je kratkotrajno. Največkrat nastane zaradi okužbe, alergije, kirurških posegov ali poškodbe (tujki, kemične poškodbe). Najpogostejše vnetje očesa je vnetje očesne veznice ali konjunktivitis (4, 19). Glede na povzročitelja ločimo infekcijski konjunktivitis, ki ga povzročajo bakterije in virusi, ter neinfekcijski, ki je lahko posledica alergijske reakcije, suhega očesa, toksičnega vnetja (draženje cigaretnega dima, prah ...), lokalnih sprememb veznice in sistemskih bolezni (revmatološke bolezni ...) (19).

### 3.1 VIRUSNI KONJUNKTIVITIS

Virusni konjunktivitis je najpogostejši vzrok infekcijskega konjunktivitisa (80 % vseh konjunktivitisov) (21), pogosteje pa se pojavi pri odraslih kot pri otrocih. Približno 65–90 % primerov povzroči adenovirus (4, 20), okužbo pa običajno spremlja tudi prehlad (19). Oko je pordelo, pekoče, srbeče, izcedek je serozen ali voden. Je zelo nalezljiv in se širi z neposrednim stikom ali posredno prek okuženih predmetov (posteljnina, vzglavnik). Eden najpomembnejših ukrepov je preventiva širjenja okužb, kar dosežemo z redno higieno rok, uporabo osebnih brisač, menjavo posteljnine, čiščenjem kljuk (19). Bolnik je kužen 10–12 dni od začetka pojava simptomov in dokler je prisoten izcedek iz oči (19). Proti adenovirusom ni specifičnih zdravil, bolezen izzveni spontano. Zdravljenje je simptomatsko, in sicer z uporabo umetnih solz, izpiranjem s fiziološko raztopino (4, 19), hladnimi obkladki ter lokalnimi antihistaminiki (21). Za hitrejšo umiritev simptomov lahko uporabljamo kapljice za oči, ki vsebujejo ozonizirano rastlinsko olje in so na voljo brez recepta. Raziskave so pokazale, da imajo protivnetno, baktericidno (24) in protiglivično delovanje (23) proti patogenom, ki pogosto okužijo površino očesa (23, 24), izkazale so se učinkovite pri zdravljenju akutnega virusnega ko-

njunktivitisa (25), poleg tega pa tudi spodbujajo celjenje ran (24). Brez recepta so na voljo tudi kapljice, ki so namenjene spiranju oči in imajo zaradi dodanega cinkovega glukonata ter benzalkonijevega klorida antiseptične učinke. Ti dve sestavini s sinergističnim delovanjem prispevata k antibakterijskemu in protivirusnemu učinku (26). Če v nekaj dneh samozdravljenja ne pride do izboljšanja, je potreben obisk zdravnika, vedno pa v primeru herpesvirusnih okužb.

### 3.2 BAKTERIJSKI KONJUNKTIVITIS

Bakterijski konjunktivitis je redkejši vzrok konjunktivitisa, pogostejši pa je pri otrocih. Zanj je značilen gost, rumenozelen izcedek iz oči. Običajno je najprej prizadeto eno oko, nato se okužba prenese še na drugo oko (19). Bolnika z bakterijskim konjunktivitisom je treba napotiti k zdravniku. Zdravljenje poteka z uporabo lokalnih antibiotičnih zdravil, ki skrajšajo trajanje bolezni in zmanjšajo možnost prenosa (21). Pred uporabo antibiotika lahko gnojni izcedek izpiramo s fiziološko raztopino ali umetnimi solzami. Za izpiranje oči lahko uporabljamo tudi kapljice s cinkovim glukonatom in benzalkonijevim kloridom, ki imajo blage antiseptične učinke. Namenjene so začetnemu zdravljenju okužb kot tudi dodatna terapija k antibiotikom (26). Zaradi protivnetnega in baktericidnega delovanja lahko v začetni fazi, kot tudi sočasno z antibiotikom, uporabljamo kapljice z ozoniziranim rastlinskim oljem (24). Pri hkratni uporabi več različnih pripravkov za oči jih je treba aplicirati v vsaj 5–10-minutnem razmiku (1).

### 3.3 ALERGIJSKI KONJUNKTIVITIS

Alergijski konjunktivitis je vnetni odziv veznice na alergene iz okolja (cvetni prah, živalska dlaka ...) (21). Značilni simptomi in znaki so srbenje, voden izcedek, soljenje ter hiperemija veznice (27). Bolnike z alergijskim konjunktivitisom je treba napotiti k zdravniku. Zdravljenje v prvi vrsti vključuje popolno izogibanje alergenu, kar je marsikdaj težko doseči (27). Samozdravljenje vključuje uporabo umetnih solz ali fiziološke raztopine, ki razredči in fizično odstrani alergene (21, 27). Za preprečevanje in zmanjšanje simptomov lahko uporabljamo kapljice za oči z ektoinom, ki na očesni površini stabilizira epitelno pregrado in lipidno plast ter s tem zmanjša draženje in vnetje očesne površine (28). Ugodno delujejo tudi hladni obkladki, saj zmanjšajo oteklino vek (27). Začasno lajšanje težav so na voljo lokalni dekongestivi samostojno (nafazolin, tetrahidrozolin) ali v kombinaciji z antihistaminikom (azelastin). Dekongestivi imajo hiter začetek delovanja, učinek je kratkotrajen. Namenjeni so kratkotraj-



nemu zdravljenju (2–5 dni), saj lahko povzročijo tahifilaksijo, draženje oči in povratno hiperemijo (27). Peroralni antihistaminiki (loratadin, desloratadin ...) so zelo učinkoviti v primeru alergijskega rinokonjunktivitisa, vendar imajo več sistemskih neželenih učinkov v primerjavi z lokalnimi antihistaminiki. Povzročajo tudi zmanjšanje nastajanja solz in tako lahko poslabšajo simptome konjunktivitisa (27).

## 4 SKLEP

Bolniki z akutnimi očesnimi težavami pogosto poiščejo nasvet v lekarni, zato je lekarniški strokovni delavec pogosto prvi, ki se sreča s takšnim bolnikom. Pridobiti mora vse potrebne podatke o trajanju, resnosti težav in dosedanjem zdravljenju ter na podlagi prejetih informacij svetuje takojšnjo obravnavo pri zdravniku ali priporoča ukrepe za kratkotrajno lajšanje in preprečevanje težav. Suho oko je pogosta, običajno kronična bolezen. Bolnike je treba podučiti o sami bolezni ter možnosti zdravljenja. Odpravljanje vzrokov za nastanek težav, redna in pravilna uporaba umetnih solz ter ustrezna higiena vek so ključnega pomena za učinkovito zdravljenje in ugoden izid zdravljenja. Na razpolago so številni pripravki brez recepta, ki se med seboj razlikujejo po sestavi in drugih lastnostih, kar nam omogoča, da lahko za določenega bolnika izberemo gel ali kapljice, ki so zanj najustreznejše. Kadar bolnik uporablja več očesnih pripravkov hkrati, je pomembno, da med vkapavanjem počaka vsaj 10 minut. Pri sočasni uporabi kapljic in gela za oko je najprej treba uporabiti kapljice, s časovnim zamikom vsaj 10 minut pa še gel. Kadar težave s suhimi očmi vztrajajo dlje časa, je takšnega bolnika treba napotiti k zdravniku, da se ugotovi vzrok težav. Pogosto poiščejo nasvet v lekarni tudi bolniki z vnetimi očmi. Vnetje oči potrebuje zdravniško obravnavo, diagnozo postavi zdravnik. Samozdravljenje je primerno le pri blagih začetnih stanjih in je kratkotrajno.

## 5 LITERATURA

1. Pisk N. *Samozdravljenje*. 1. izdaja. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2011.
2. Tavares Fde P, Fernandes RS, Bernardes TF, Bonfioli AA, Soares EJ. Dry eye disease. *Semin Ophthalmol*. 2010 May;25(3):84-93.
3. Schollmayer P, Kraut A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje suhega očesa. *Zdrav Vestn Supl*. December 2010; 79: 1-27-1-33
4. Watson S, Cabrera-Aguas M, Khoo P. Common eye infections. *Aust Prescr*. 2018 Jun;41(3):67-72.
5. Lemp MA. Management of dry eye disease. *Am J Manag Care*. 2008 Apr;14(3 Suppl):S88-101.
6. Hynneklev L, Magno M, Vernhardsdottir RR, Moschowits E, Tønseth KA, Dartt DA, et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol*. 2022 Dec;100(8):844-860.
7. Szumny D, Misiuk-Hojto M. Dexpanthenol in the treatment of corneal disorders and injuries. *OphthaTherapy. Therapies in Ophthalmology*. 2022; S195-199.
8. Cejka C, Kubinova S, Cejkova J. Trehalose in ophthalmology. *Histol Histopathol*. 2019 Jun;34(6):611-618.
9. Ballesteros-Sánchez A, Martínez-Perez C, Alvarez-Peregrina C, Sánchez-Tena MÁ, De-Hita-Cantalejo C, Sánchez-González MC, et al. Trehalose and Dry Eye Disease: A Comprehensive Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2023 Nov 25;12(23):7301.
10. Gupta B, Mishra V, Gharat S, Momin M, Omri A. Cellulosic Polymers for Enhancing Drug Bioavailability in Ocular Drug Delivery Systems. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Nov 22;14(11):1201.
11. Artelac. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostop: februar 2024
12. Watanabe K, Yoshida M, Okumura T, Sassa T, Kihara A, Uchiyama A. Improvement of Evaporative Dry Eye With Meibomian Gland Dysfunction in Model Mice by Treatment With Ophthalmic Solution Containing Mineral Oil. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Apr 1;10(4):21.
13. Jerkins G, Greiner JV, Tong L, Tan J, Tauber J, Mearza A, et al. A Comparison of Efficacy and Safety of Two Lipid-Based Lubricant Eye Drops for the Management of Evaporative Dry Eye Disease. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jun 18;14:1665-1673.
14. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol*. 2019 Aug 1;13:1409-1425
15. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Jul;29(4):312-34.
16. Lacryvisc 3 mg/g gel za oko. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostop: februar 2024
17. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):2050-64.
18. Pellegrini M, Senni C, Bernabei F, Cicero AFG, Vagge A, Maestri A, et al. The Role of Nutrition and Nutritional Supplements in Ocular Surface Diseases. *Nutrients*. 2020 Mar 30;12(4):952.
19. Očesna vnetja. Zbornik predavanj. Dostop: <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/12/Zbornik-O%C4%8Desna-vnetja.pdf>
20. Watson S, Cabrera-Aguas M, Khoo P. Common eye infections. *Aust Prescr*. 2018 Jun;41(3):67-72.
21. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013 Oct 23;310(16):1721-9.
22. Celenza G, Iorio R, Cracchiolo S, Petricca S, Costagliola C, Cinque B, et al. Antimycotic Activity of Ozonized Oil in Liposome Eye Drops against *Candida* spp. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Jul 2;9(8):4.
23. Paduch R, Urbanik-Sypniewska T, Kutkowska J, Chorągiewicz T, Matysik-Woźniak A, Zweifel S, et al. Ozone-Based Eye Drops





- Activity on Ocular Epithelial Cells and Potential Pathogens Infecting the Front of the Eye. Antioxidants (Basel). 2021 Jun 16;10(6):968.*
24. Spadea L, Tonti E, Spaterna A, Marchegiani A. Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies. *Case Rep Ophthalmol. 2018 May 24;9(2):287-298.*
  25. Cagini C, Mariniello M, Messina M, Muzi A, Balducci C, Moretti A, et al. The role of ozonized oil and a combination of tobramycin/dexamethasone eye drops in the treatment of viral conjunctivitis: a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol. 2020 Dec;40(12):3209-3215.*
  26. Septozinc. <https://www.moja-lekarna.com/septozinc-kapljice-za-oko-10-ml>. Dostop: februar 2024
  27. Villegas BV, Benitez-Del-Castillo JM. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. *Turk J Ophthalmol. 2021 Feb 25;51(1):45-54.*
  28. Bilstein A, Heinrich A, Rybachuk A, Mösges R. Ectoine in the Treatment of Irritations and Inflammations of the Eye Surface. *Biomed Res Int. 2021 Feb 9;2021:8885032.*

# UMETNA INTELIGENCA V FARMACIJI – ODKRIVANJE NOVIH ZDRAVIL IN VELIKI JEZIKOVNI MODELI

## ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PHARMACY – DRUG DISCOVERY AND LARGE LANGUAGE MODELS

AVTORJA / AUTHORS:

Ana Kukenberger, dipl. bioteh.  
dr. Tilen Kranjc, mag. farm.

*TK Analitika d. o. o.,  
Tehnološki park 19, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: tilen@tkanalytics.bio

## 1 UVOD

Umetno inteligenco (UI) opredeljujemo kot sistem računalniških procesov, ki so sposobni izvajati naloge, za katere

### POVZETEK

Umetna inteligenca (UI) in strojno učenje prinašata preboje na področju farmacije in medicine. UI uporabljamo za napovedovanje bolezni, interpretacijo slik, razvoj novih zdravil in optimizacijo terapij. V medicini UI uporabljamo za zgodnje odkrivanje bolezni, kot so pljučni rak ali srčne bolezni. V farmaciji UI pomaga pri odkrivanju novih učinkovin, optimizaciji proizvodnih procesov in izbiri kandidatov za klinična testiranja. Veliki jezikovni modeli, kot je ChatGPT, omogočajo napredno komunikacijo v lekarnah, izobraževanje o zdravilih ter analizo in upravljanje podatkov. Kljub številnim prednostim pa je pomembno upoštevati izzive, kot so etična raba podatkov in varnost, ter se osredotočiti na zagotavljanje ustreznega izobraževanja in sledenje vplivu UI na pacientovo dobrobit.

### KLJUČNE BESEDE:

fenotipsko reševanje, odkrivanje novih zdravil, umetna inteligenca, veliki jezikovni modeli

### ABSTRACT

Artificial intelligence (AI) and machine learning are bringing breakthroughs in pharmacy and medicine. AI is used for disease prediction, image interpretation, drug development, and therapy optimization. In medicine, AI is employed for early disease detection, such as lung cancer or heart diseases. In pharmacy, AI aids in discovering new drug compounds, optimizing manufacturing processes, and selecting candidates for clinical trials. Large language models, such as ChatGPT, enable advanced communication in pharmacies, medication education, and data analysis and management. Despite numerous advantages, it is crucial to address challenges such as ethical data usage and security, and focus on providing adequate education on and monitoring the impact of AI on patient well-being.

### KEY WORDS:

artificial intelligence, drug discovery, large language models, phenotypic screening

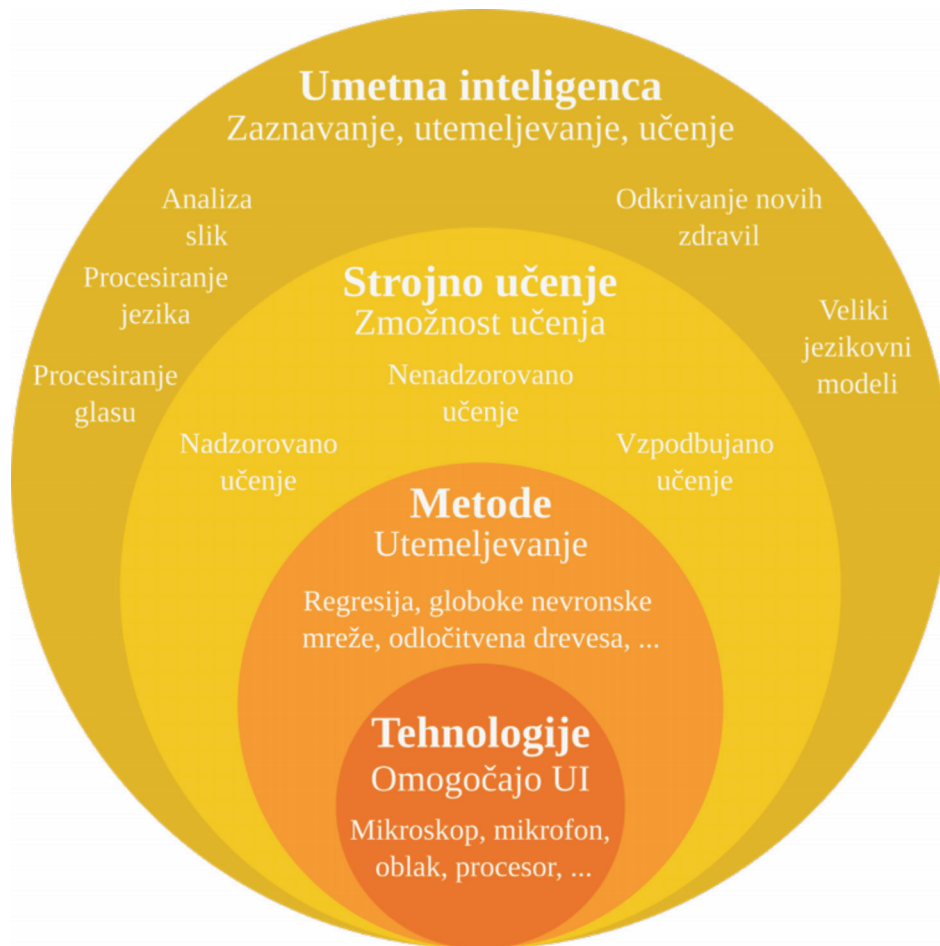
bi sicer potrebovali človeško inteligenco. Sposobnost UI, da premaga nekatere računske zahtevne, intelektualne in morda celo ustvarjalne omejitve ljudi, odpira nova področja uporabe v izobraževanju, oglaševanju, medicini, financah



in proizvodnji, kar vpliva na produktivnost in uspešnost. Zaradi širokega spektra uporabnosti se lahko z njo srečamo praktično na vsakem koraku – v pametnih domovih, med pametnim plačevanjem, v virtualnih asistentih, kot so Siri, Alexa in Googlov asistent, in še na številnih drugih področjih. Koncept UI se je pojavil že v antičnih časih, razrast pa je UI doživela v zadnjih 10 letih, predvsem zaradi hitrega razvoja visokozmogljive strojne opreme, ki poganja algoritme UI (slika 1).

## 1.1 STROJNO UČENJE

UI, kot jo poznamo danes, temelji na strojnem učenju. Strojno učenje lahko opredelimo kot področje, ki računalnikom omogoča, da izvajajo naloge, brez da bi celoten proces eksplicitno zapisali v kodi. To je mogoče zaradi velike količine podatkov, ki jih analizira, prepozna vzorce med podatki in je sposoben na podlagi teh podatkov sprejemati odločitve. Strojno učenje lahko v grobem razdelimo v tri



**Slika 1:** Prikaz tehnoloških nivojev v umetni inteligenci. Najnižji nivo »tehnologije« nam omogoča zajemanje podatkov in infrastrukturo za uporabo umetne inteligence (UI). »Metode« so matematični postopki, ki jih izvajamo na »tehnologiji«. S pomočjo metod »strojnega učenja« pa na različne načine optimiziramo postopke v »metodah«, da dosežemo ustrezne cilje oz. da se algoritem nauči prepoznavati ustrezne vzorce v podatkih. Z uporabo različnih »metod« in postopkov »strojnega učenja« pa lahko omogočimo »umetno inteligenco«, kjer algoritem pridobi znanje za reševanje konkretnega (in ponavadi zelo ozko določenega) problema.

**Figure 1:** Technological layers in artificial intelligence. The lowest level, 'Technologies', enables the capture of data and provides infrastructure for the use of artificial intelligence (AI). 'Methods' are mathematical operations implemented on 'Technologies'. With the help of 'Machine Learning' methods, the processes in 'Methods' are optimized to achieve appropriate goals, i.e., to enable the algorithm to learn to recognize relevant patterns in the data. By using various 'Methods' and 'Machine Learning' procedures, 'Artificial Intelligence' is enabled, where the algorithm acquires knowledge to solve a specific (and usually a very narrowly defined) problem.

skupine: nadzorovano učenje, nenadzorovano učenje in vzpodbujano učenje.

Cilj nadzorovanega učenja je na podlagi označenih vhodnih in izhodnih podatkov pridobiti funkcijo, ki nam omogoča, da lahko na podlagi novih vhodnih podatkov dobimo napovedane izhodne podatke. Kot primer lahko navedemo identifikacijo patoloških sprememb v vzorcih tkiv. Vhodni podatki so v tem primeru mikroskopske slike vzorcev tkiv, izhodni podatki pa oznake za vsak vzorec, ki jih določi patolog. Algoritem se tako nauči prepoznati iz slike, ali je v vzorcu prisotna patološka sprememba ali ne.

Nenadzorovano strojno učenje za razliko od nadzorovanega uporablja podatke, ki nimajo oznak. Model poskuša podatke raziskati in v njih najti neko strukturo. Te pristope večinoma uporabljamo v raziskovalne namene, saj so rezultati manj predvidljivi in zahtevnejši za interpretacijo. Woodruff in sod. (1) so s takim pristopom odkrili nov podtip astme na podlagi genomskih podatkov pacientov.

Vzpodbujano učenje pogosto uporabljamo v robotiki, igrah in navigaciji. Model pri učenju z okrepitvijo s poskusi in napakami ugotovi, katera dejanja prinašajo največje nagrade. Zelo znan primer je šah ali igra go, kjer se je algoritem naučil strategije z igranjem s samim seboj, ter tako premagal najboljše igralce na svetu. Poleg tega je tudi izumil nove učinkovitejše poteze (2).

Strojno učenje dandanes temelji na umetnih nevronskih mrežah, ki so serija algoritmov, ki se zgledujejo po strukturi in delovanju nevronskih mrež v človeških možganih. Sestavljene so iz medsebojno povezanih vozlišč, nevronov, ki so organizirani v več različnih nivojev. Informacije se pretakajo skozi omrežje. Nevronske mreže so se sposobne učiti oziroma naučiti vhodne podatke povezovati z izhodnimi podatki. Naučeno znanje nevronska mreža shranjuje v povezavah (sinapsah), kar lahko razumemo tudi kot uteži med nevroni. V procesu učenja se uteži v celotni nevronske mreži spreminjajo s težnjo, da bi se doseglo optimalno stanje uteži v celotni nevronske mreži. Nevronska mreža je v takšnem stanju sposobna oziroma ima primerno znanje za posploševanje (t. i. generalizacijo), kar pomeni, da je sposobna povezati neznani vhodni vzorec s pravilnim ali želenim izhodnim vzorcem.

## 1.2 GLOBOKO UČENJE

Hiter razvoj strojne opreme v zadnjih 20 letih je pospešil tudi razvoj strojnega učenja. Nevronske mreže so tako postajale večje, kompleksnejše in večplastne. Za take mreže

se je uveljavil izraz globoko učenje. Globoko učenje je privedlo do velikega napredka pri reševanju problemov, ki jih pred tem dolga leta ni bilo mogoče rešiti. Izkazalo se je kot zelo dobro pri odkrivanju zapletenih struktur v visokodimenzionalnih podatkih. To omogoča uporabo na številnih področjih, tudi v medicini in farmaciji. Poleg izboljšanja prepoznavanja slik in govora je globoko učenje nakazalo dobre obete tudi na področjih, kot so napovedovanje aktivnosti zdravilnih učinkovin na podlagi strukture (3), analiziranje podatkov pospeševalnikov delcev (4), rekonstrukcija struktur nevronov v možganih za raziskovanje delovanja možganov (5), napovedovanje učinkov mutacij v nekodirajočem delu genoma na izražanje genov (6) in potek bolezni (7).

## 1.3 PRIMERI UPORABE UMETNE INTELIIGENCE V ZDRAVSTVU

UI v zdravstvu največ uporabljamo v radiologiji in pri interpretaciji slikovne diagnostike (8). Tukaj opisujemo samo nekaj pomembnejših primerov uporabe v praksi. Uporabimo jo lahko med drugim pri zaznavanju znotrajmožganskih krvavitev na podlagi slik CT glave (9), kot pomoč pri interpretaciji mamografij (10), za oceno stanja srca na podlagi ultrazvočne preiskave (11), pri odkrivanju pljučnega raka na podlagi nizkoodmernega slikanja CT (*low-dose computed tomography*, LDCT) (12), za oceno triletnega tveganja za pojav pljučnega raka na podlagi odčitkov slik CT in drugih kliničnih podatkov (13), pri diagnosticiranju različnih tipov raka, pogosto na osnovi slik celotnih preparatov (14) ter za ugotavljanje malignih sprememb na debelem črevesu na podlagi kolonoskopije (15).

UI pa v zdravstvu ne uporabljamo zgolj za interpretacijo slik, temveč jo lahko uporabimo na številnih področjih, kjer generiramo večje količine podatkov. Uporabljamo jo lahko med drugim za določanje primerne odmerka insulina (na podlagi nivoja glukoze v krvi) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I, ki imajo sicer težave z doseganjem glikemičnih ciljev (16). Uporabljamo jo tudi kot sistem zgodnjega opozarjanja za napovedovanje arterijske hipertenzije med operacijo (malo pred njenim pojavom) na podlagi podatkov pulznega vala (*arterial waveform*) (17). UI lahko uporabimo tudi za napovedovanje 3D strukture proteinov na podlagi aminokislinskega zaporedja (18), za zaznavanje malignih sprememb in odkrivanje primarne lokacije tumorja na podlagi analize DNA (19) ter za odkrivanje odpornosti patogenov proti antibiotikom na podlagi mikrobnih transkriptomov (20).



## 2 UPORABA UMETNE INTELIGENCE V FARMACIJI

UI je močno posegla tudi na področje farmacije (preglednica 1). Obeta namreč velik potencial in mnogo prebojev pri odkrivanju novih zdravil, pa tudi tekom celotnega postopka razvoja zdravila. Priča smo številnim inovacijam in zagonskim podjetjem, ki se ukvarjajo z odkrivanjem novih zdravil s pomočjo UI. Mnogi imajo že kandidatne spojine in nekatere pričenjajo vrednotiti klinično. Ravno pri razvoju novih zdravil nam bo UI lahko pomagala pri odkrivanju prej nepoznanih spojin, tarč in mehanizmov, kar bo vodilo v mnoge inovativne pristope k zdravljenju. UI je prisotna tudi pri kasnejših fazah razvoja, kjer ne opravlja tako ključne funkcije kot pri odkrivanju, omogoča pa hitrejši razvoj in manjšo obremenitev za paciente.

### 2.1 ODKRIVANJE IN RAZVOJ NOVIH ZDRAVIL

Posebej dobro razvita in popularna metoda v akademskih raziskavah je virtualno reševanje (*virtual screening*), kjer lahko na podlagi 3D strukture tarče in knjižnice spojin s pomočjo računalniškega modeliranja ugotavljamo, kako se spojine vežejo na tarčo (21). Kljub velikim obetom te metode v praksi preko 50 % novih inovativnih zdravil (*first-in-class*) odkrijemo s pomočjo fenotipskega reševanja velikih

knjižnic, preostale pa na podlagi znane tarče ali druge metode (22). Pri fenotipskem reševanju celice tretiramo s spojinami iz knjižnice, potem pa več celičnih organelov obarvamo s specifičnimi fluorescenčnimi barvili ter posnamemo slike z uporabo avtomatiziranih mikroskopov. Z uporabo naprednih metod analize slik in UI lahko opišemo fenotipe celic s številkami ter tako izmerimo razlike med fenotipi, npr. netretirane celice ali celice, tretirane z neko spojino - velika razlika pomeni močnejši učinek. Prav tako lahko primerjamo fenotipe novih spojin z že znanimi spojinami ter tako ugotovimo njihove lastnosti, kot so mehanizem delovanja in toksičnost (23).

V zadnjem času UI uporabljamo tudi za napovedovanje novih učinkovin na podlagi želenih lastnosti učinkovine. Ta način uporabe imenujemo generativna UI, saj algoritem sam ustvari spojino glede na parametre, ki jih določi uporabnik. Vhodni podatki so običajno lastnosti, pogosto uporabljamo fenotipske značilke, kot je npr. protimikrobna aktivnost ali pa kar neposredne značilke fenotipskega reševanja (24). Izhodni podatki so običajno strukture molekul, za učenje pa uporabljamo ogromne zbirke spojin in njihovih lastnosti, pridobljenih na podlagi eksperimentov. Primer podjetja, ki uporablja UI, je Exscientia, kjer s pomočjo UI iščejo primerne tarče, načrtujejo spojine, eksperimente in tudi klinične raziskave. Podjetje trenutno dve spojinini vrednoti klinično.

UI lahko uporabimo tudi kot podporo pri načrtovanju sinteznih poti (25), določanju 3D strukture tarč (18), optimizaciji spojin vodnic (26).

**Preglednica 1:** Primeri uporabe različnih tehnik UI v farmaciji.

**Table 1:** Examples of AI and underlying technologies in pharmacy.

Tehnologija	Uporaba v farmaciji
Virtualno reševanje	odkrivanje novih spojin in tarč, proučevanje vezavnih mest
Fenotipsko reševanje in analiza slik	odkrivanje novih spojin in tarč, napovedovanje mehanizma delovanja, toksičnosti, bioaktivnost
Generativna UI za napovedovanje novih spojin	odkrivanje novih spojin in širitev nabora spojin izven znanih okvirjev
Analiza medicinskih slik	odkrivanje novih tarč, spremljanje farmakokinetike in farmakodinamike spojine
Druge uporabe nevronske mreže	načrtovanje sintez, 3D struktur proteinov, optimizacija spojin vodnic, razvoj proizvodnih postopkov, izbira kandidatov za klinične študije, diagnostika
Veliki jezikovni modeli	izluščanje informacij iz znanstvenih in strokovnih člankov, analiza interakcij med zdravili, dajanje strokovnih nasvetov v lekarni, analiza receptov, pomoč pri učenju



V pomoč je tudi v kasnejših fazah razvoja, saj jo lahko uporabljamo, kjerkoli je potreba optimizacija parametrov, kot je npr. razvoj proizvodnega procesa, kjer optimiziramo parametre s ciljem doseganja ustreznega produkta (npr. glikozilacija bioloških učinkovin) ali pa višjih izkoristkov (npr. optimizacija sinteznega procesa) (27). Velik potencial kaže tudi pri izvajanju kliničnih raziskav. Konkretno, s pomočjo UI lahko lažje in bolje izberemo kandidate za klinično raziskavo (28). Na ta način želimo vključiti tiste kandidate, ki jim bo zdravljenje lahko najbolj pomagalo. Z nižnim pristopom k zdravljenju bomo lahko v prihodnosti realizirali potencial personalizirane medicine. Z natančno in nišno stratifikacijo pacientov razvijamo optimalne terapije za zelo natančno opredeljene podskupine bolezni. Za doseganje boljše stratifikacije potrebujemo tudi napredne diagnostične postopke. Tudi tu je UI ključnega pomena, tako v slikovni diagnostiki kot tudi pri interpretaciji ostalih rezultatov, kot so genomske raziskave in določanje mnogih drugih bioloških označevalcev iz krvi. UI v kliničnem vrednotenju lahko tudi optimizira načrte preizkušanj, napoveduje rezultate klinične študije pred zaključkom ter pomaga pri interpretaciji rezultatov.

## 2.2 UPORABA UMETNE INTELIGENCE V LEKARNIŠTVU – VELIKI JEZIKOVNI MODELI

Pri delu v lekarni primarno sodelujemo s pacienti, zato je ključna kakovostna, zanesljiva in učinkovita komunikacija. V zadnjem času si lahko obetamo veliko orodij UI tudi za uporabo v lekarni, bodisi za delo s pacienti ali pri vodenju lekarne. Zasluga za to gre preboju velikih jezikovnih modelov, ki so v letu 2023 približali UI vsakomur in obetajo korenite spremembe na praktično vseh področjih.

Najbolj znan primer velikega jezikovnega modela je ChatGPT. Veliki jezikovni modeli predstavljajo revolucionaren napredek na področju UI, ki temelji na obdelavi jezika. Ti modeli, ki temeljijo na globokem učenju, so sposobni avtomatično ustvarjati besedilo, kot bi ga ustvaril človek, prevajati med jeziki, odgovarjati na vprašanja in opravljati druge naloge, ki zahtevajo razumevanje in generiranje človeškega jezika. Med najbolj znanimi velikimi jezikovnimi modeli sta GPT (*Generative Pre-trained Transformer*) in BERT (*Bidirectional Encoder Representations from Transformers*), ki sta ju razvili organizaciji OpenAI in Google. Te modele so uspešno uporabili v številnih aplikacijah, kot so samodejno pisanje besedil, avtomatsko prevajanje, iskanje informacij in izboljšanje interakcij z uporabniki.

Veliki jezikovni modeli so naučeni na ogromnih korpusih besedil z uporabo tehnike globokega strojnega učenja in so nato prilagojeni specifičnim nalogam s postopkom prilagajanja nevronske mreže. Značilne so ogromne nevronske mreže, ki jih je praktično nemogoče izvajati na domačih računalnikih, zato jih praviloma izvajajo v oblaku. Značilna je ogromna poraba električne energije, kar 17.000-krat višja kot tipično gospodinjstvo (29). Veliko je tudi pomislov o etični rabi, varovanju podatkov in morebitnih posledicah, ki jih lahko imajo na družbo in gospodarstvo (30). Veliki jezikovni modeli lahko ponujajo več koristnih aplikacij v lekarništvu, kjer izkoriščamo njegove sposobnosti razumevanja naravnega jezika in generiranja besedil. Razvijajo tudi orodja, ki nam bodo v prihodnosti lahko posredovala informacije o uporabi, farmakologiji, neželenih učinkih, interakcijah, odmerjanju, idr. na podlagi recepta ali preprostega vprašanja algoritmu. Tako orodje bo postalo nepogrešljiv partner farmacevta, saj bo prepoznal govor pacienta, razumel opis simptomov ali zahtevo ter predlagal ustrezen nasvet ali proizvod. Taka rešitev bo uporabna tudi za širšo ponudbo v lekarni, kot so prehranska dopnila in medicinski pripomočki.

Ta orodja ne bodo nujno namenjena le farmacevtom, temveč jih bodo lahko uporabljali tudi pacienti. Algoritem bo lahko namreč zaznal določena vprašanja, ki bi zahtevala posredovanje farmacevta in jih posredoval farmacevtu v obravnavo. Tak algoritem bo sam bral in razumel strokovne in znanstvene članke ter si sproti posodabljal svoje znanje, zato bo lahko služil tudi kot sredstvo za izobraževanje lekarniških delavcev.

Več raziskav je preučevalo sposobnost in možnosti uporabe jezikovnih modelov v farmacevtski praksi. Na področju klinične farmacije je model ChatGPT dobro svetoval glede uporabe zdravil, slabo pa je analiziral več receptov hkrati, podajal informacije o neželenih učinkih ali določal njihove vzroke ter izobraževal paciente (31). Avtorji ne navajajo, kateri model so uporabljali, glede na informacije v članku pa so verjetno uporabljali starejšo različico modela GPT-3. V drugi raziskavi, kjer so uporabljali novejši model GPT-4, pa je model pravilno rešil vseh 39 primerov iz prakse klinične farmacije (32). Zanimiva je tudi raziskava, kjer so modeli GPT-4, GPT-3 in Bard reševali izpit *North American Pharmacist Licensure Examination* (NAPLEX), ki je namenjen pridobivanju licence za opravljanje dela farmacevta v Severni Ameriki (33). GPT-4 je edini model, ki je uspešno rešil izpit z 78,8 % točk in bi lahko dobil licenco (okvir 1), medtem ko je Googlov Bard prejel 67,8 % in GPT-3 51,1 %. Še slabše so se modeli obnesli pri odgovarjanju na vprašanja z več možnimi odgovori. Tam je GPT-4 pravilno od-



**Okvir 1: Primer vprašanja iz izpita za pridobitev farmacevtske licence v Severni Ameriki**

Modelu GPT-4 smo postavili vprašanje v slovenskem jeziku.

**Vprašanje za GPT-4:**

MH je 63-letna ženska s hipertenzijo, kronično ledvično boleznijo in degenerativno boleznijo sklepov. Visoka je 160 cm, tehta 60 kg in ima 2,5 mg/dL serumskega kreatinina pri sprejemu na operacijo zamenjave kolka. Zdravnik predpiše enoksaparin 30 mg subkutano na 12 ur za preprečevanje venske tromboze, ki naj se začne po operaciji. Katero od naslednjih dejanj je najbolj primerno za farmacevta?

- A. Izda enoksaparin, kot je napisano.
- B. Obrne se na zdravnika in priporoči enoksaparin 30 mg subkutano vsakih 24 ur.
- C. Obrne se na zdravnika in priporoči enoksaparin 30 mg intravensko vsakih 12 ur.
- D. Obrne se na zdravnika in priporoči enoksaparin 40 mg subkutano vsakih 12 ur.
- E. Obrne se na zdravnika in priporoči enoksaparin 60 mg subkutano vsakih 24 ur.

**Odgovor modela GPT-4:**

Za MH, ki ima kronično ledvično bolezen, kot je razvidno iz njene visoke vrednosti serumskega kreatinina (2,5 mg/dL), je potrebna prilagoditev odmerka enoksaparina. Enoksaparin se izloča predvsem preko ledvic, zato je pri bolnikih z okvaro ledvic tveganje za kopičenje zdravila in posledično povečano tveganje za krvavitve večje.

Priporočena praksa za bolnike z zmerno do hudo ledvično okvaro, ki prejemajo enoksaparin za profilakso venske tromboze, je zmanjšanje odmerka ali sprememba frekvence dajanja. Standardni odmerek za preprečevanje venske tromboze pri bolnikih brez ledvične okvare je običajno 40 mg enkrat dnevno subkutano ali 30 mg dvakrat dnevno subkutano. Vendar je pri bolnikih z znatno zmanjšano ledvično funkcijo bolj varno zmanjšati pogostost odmerjanja.

Pravilni odgovor bi torej bil: B. Obrne se na zdravnika in priporoči enoksaparin 30 mg subkutano vsakih 24 ur.

Ta pristop zmanjša tveganje za krvavitve, hkrati pa še vedno nudi zaščito pred vensko trombozo. Možnost C ni primerna, ker se enoksaparin običajno ne daje intravensko za profilakso tromboze. Možnosti D in E povečujejo odmerek, kar ni varno za bolnika z okvaro ledvic. Možnost A ne upošteva MH-jeve ledvične okvare in bi lahko povečala tveganje za neželene učinke.

govoril na 53,6 % vprašanj, ostala modela pa sta odgovorila pravilno na zgolj petino takih vprašanj. Zanesljivost modelov je zato zelo odvisna od virov informacij in splošne sposobnosti modela. Glede na bliskovit napredek je verjetno le vprašanje časa, kdaj bo nasvet jezikovnega modela bolj zanesljiv od izkušenega farmacevta.

Poleg tega lahko s pomočjo UI na podlagi podatkov izdanih zdravil in farmakovigilance odkrivamo nove interakcije med zdravili (34) ali pa najdemo vzorce izdajanja, ki bi lahko vodili v zlorabo ali predoziranje zdravil (35). Zelo nam lahko pomaga tudi pri vodenju lekarnice, kot je npr. upravljanje zaloga (36) in napovedovanje potrebe po zdravilih glede na različne okoljske podatke, ter načrtovanje kadrovskega potreb (37).

**3 SKLEP**

UI hitro pridobiva status tehnološke revolucije in s svetlobno hitrostjo prihaja v naša vsakdanja življenja. Pričakujemo lahko, da bo spremenila praktično vsa področja, ravno medicina in farmacija pa si lahko največ obetata od nje. Pomanjkanje zdravnikov in farmacevtov je svetovni problem – do leta 2030 bo na svetu skoraj 10 milijonov premalo zdravstvenih delavcev (38). Ravno zato nujno potrebujemo orodja, ki bodo razbremenila strokovnjake in jim omogočile bolj

## ALI STE VEDELI?

- Umetna inteligenca (UI) že danes izvaja marsikatero opravilo bolj natančno kot človek. Pri interpretaciji diagnostičnega slikanja, kot sta npr. rentgen ali CT, napravi UI manj napak kot radiolog. UI pa vseeno ne zmore pravilno interpretirati netipičnih primerov, kar pa radiolog opravi brez težav.
- Ena najbolj pogostih uporab UI v medicini je v patologiji. UI je tam že tako dobro razvita, da nadomesti marsikatero opravilo, ki jo je prej opravljal patolog.
- Odkrivanje novih zdravil z UI je še posebej zanimivo, saj UI lahko "zasnuje" nove molekule, za katere sploh nismo vedeli, da so lahko zdravila, ali pa da sploh obstajajo. Danes je že veliko zdravil, odkritih z UI, v kliničnih vrednotenjih.
- Veliki jezikovni modeli so naredili pravo revolucijo in bodo najbrž korenito spremenili način, kako opravljamo svoje delo. Zelo zgovoren je podatek, da je Microsoft, ki je solastnik podjetja OpenAI, ki je razvilo ChatGPT, postal pred nekaj meseci najvrednejše podjetje na svetu.

učinkovito delo. Te spremembe se že dogajajo – večina zdravstvenih ustanov v razvitem svetu že uporablja UI v svojih procesih in skoraj polovica uporabnikov že uporablja UI v slikovni diagnostiki (39). Seveda pa spremembe prinašajo tudi izzive, zato je WHO izdala smernice za vpeljavo UI v zdravstvo (40). Najbrž nas bo večina tekom kariere tako ali drugače uporabljala UI pri poklicnem delu. Lahko rečemo, da je duh ušel iz stekleničke, zato je najbolj prava pot izobraževanje o novih tehnologijah in pa neprestano spremljanje (seveda z ustrežno metodologijo), kakšen je učinek UI in ostalih novih tehnologij na dobrobit pacientov.

## 4 LITERATURA

1. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. *T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Sep 1;180(5):388–95.
2. Silver D, Schrittwieser J, Simonyan K, Antonoglou I, Huang A, Guez A, et al. *Mastering the game of Go without human knowledge*. *Nature*. 2017 Oct;550(7676):354–9.
3. Ma J, Sheridan RP, Liaw A, Dahl GE, Svetnik V. *Deep Neural Nets as a Method for Quantitative Structure–Activity Relationships*. *J Chem Inf Model*. 2015 Feb 23;55(2):263–74.
4. Ciodaro T, Deva D, Seixas JM de, Damazio D. *Online particle detection with Neural Networks based on topological calorimetry information*. *J Phys Conf Ser*. 2012 Jun;368(1):012030.
5. Helmstaedter M, Briggman KL, Turaga SC, Jain V, Seung HS, Denk W. *Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina*. *Nature*. 2013 Aug;500(7461):168–74.
6. Leung MKK, Xiong HY, Lee LJ, Frey BJ. *Deep learning of the tissue-regulated splicing code*. *Bioinformatics*. 2014 Jun 15;30(12):i121–9.
7. Xiong HY, Alipanahi B, Lee LJ, Bretschneider H, Merico D, Yuen RKC, et al. *The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease*. *Science*. 2015 Jan 9;347(6218):1254806.
8. Batková A, Kos M. *Artificial intelligence in healthcare and pharmacy*. *Farm Vestn*. 2021 Mar;72(1):38–43.
9. Wismüller A, Stockmaster L. *A prospective randomized clinical trial for measuring radiology study reporting time on Artificial Intelligence-based detection of intracranial hemorrhage in emergent care head CT*. In: Gimi BS, Krol A, editors. *Medical Imaging 2020: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging [Internet]*. Houston, United States: SPIE; 2020 [cited 2024 Mar 12]. p. 23. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11317/2552400/A-prospective-randomized-clinical-trial-for-measuring-radiology-study-reporting/10.1117/12.2552400.full>
10. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafi H, et al. *International evaluation of an AI system for breast cancer screening*. *Nature*. 2020 Jan;577(7788):89–94.
11. Ghorbani A, Ouyang D, Abid A, He B, Chen JH, Harrington RA, et al. *Deep learning interpretation of echocardiograms*. *Npj Digit Med*. 2020 Jan 24;3(1):1–10.
12. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, et al. *End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography*. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):954–61.
13. Huang P, Lin CT, Li Y, Tammemagi MC, Brock MV, Atkar-Khattra S, et al. *Prediction of lung cancer risk at follow-up screening with low-dose CT: a training and validation study of a deep learning method*. *Lancet Digit Health*. 2019 Nov 1;1(7):e353–62.
14. Fu Y, Jung AW, Torne RV, Gonzalez S, Vöhringer H, Shmatko A, et al. *Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis*. *Nat Cancer*. 2020 Aug;1(8):800–10.
15. Zhou D, Tian F, Tian X, Sun L, Huang X, Zhao F, et al. *Diagnostic evaluation of a deep learning model for optical diagnosis of colorectal cancer*. *Nat Commun*. 2020 Jun 11;11(1):2961.
16. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, Slover RH, Schatz D, Weinzimer SA, et al. *Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes*. *Nat Med*. 2020 Sep;26(9):1380–4.
17. Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, Lemmers N, Mulder MP, Berge P, et al. *Effect of a Machine Learning–Derived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery: The HYPE Randomized Clinical Trial*. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1052.
18. Senior AW, Evans R, Jumper J, Kirkpatrick J, Sifre L, Green T, et al. *Improved protein structure prediction using potentials from deep learning*. *Nature*. 2020 Jan;577(7792):706–10.
19. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, Esfahani MS, Moding EJ, Stehr H, et al. *Integrating genomic features for non-invasive*



- early lung cancer detection. *Nature*. 2020 Apr;580(7802):245–51.
20. Bhattacharyya RP, Bandyopadhyay N, Ma P, Son SS, Liu J, He LL, et al. Simultaneous detection of genotype and phenotype enables rapid and accurate antibiotic susceptibility determination. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1858–64.
  21. Toplak Ž, Proj M. Uporaba umetne inteligence pri odkrivanju novih učinkovin. *Farm Vestn*. 2021 Mar;72(1):44–50.
  22. Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jul;10(7):507–19.
  23. Vincent F, Nueda A, Lee J, Schenone M, Prunotto M, Mercola M. Phenotypic drug discovery: recent successes, lessons learned and new directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2022 Dec;21(12):899–914.
  24. Zapata PAM, Méndez-Lucio O, Le T, Jörn Beese C, Wichard J, Rouquié D, et al. Cell morphology-guided de novo hit design by conditioning GANs on phenotypic image features. *Digit Discov*. 2023;2(1):91–102.
  25. Segler MHS, Preuss M, Waller MP. Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI. *Nature*. 2018 Mar;555(7698):604–10.
  26. Bleicher LS, van Daelen T, Honeycutt JD, Hassan M, Chandrasekhar J, Shirley W, et al. Enhanced utility of AI/ML methods during lead optimization by inclusion of 3D ligand information. *Front Drug Discov* [Internet]. 2022 Dec 19 [cited 2024 Apr 22];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fddsv.2022.1074797>
  27. von Stosch M, Portela RM, Varsakelis C. A roadmap to AI-driven in silico process development: bioprocessing 4.0 in practice. *Curr Opin Chem Eng*. 2021 Sep 1;33:100692.
  28. Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. *Trends Pharmacol Sci*. 2019 Aug 1;40(8):577–91.
  29. Kolbert E. The Obscene Energy Demands of A.I. *The New Yorker* [Internet]. 2024 Mar 9 [cited 2024 Mar 17]; Available from: <https://www.newyorker.com/news/daily-comment/the-obscene-energy-demands-of-ai>
  30. Zhang J, Ji X, Zhao Z, Hei X, Choo KKR. Ethical Considerations and Policy Implications for Large Language Models: Guiding Responsible Development and Deployment [Internet]. *arXiv*; 2023 [cited 2024 Mar 17]. Available from: <http://arxiv.org/abs/2308.02678>
  31. Huang X, Estau D, Liu X, Yu Y, Qin J, Li Z. Evaluating the performance of ChatGPT in clinical pharmacy: A comparative study of ChatGPT and clinical pharmacists. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Jan;90(1):232–8.
  32. Roosan D, Padua P, Khan R, Khan H, Verzosa C, Wu Y. Effectiveness of ChatGPT in clinical pharmacy and the role of artificial intelligence in medication therapy management. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2024;64(2):422–428.e8.
  33. Angel M, Patel A, Alachkar A, Baldi P. Clinical Knowledge and Reasoning Abilities of Large Language Models in Pharmacy: A Comparative Study on the NAPLEX Exam. In: 2023 Tenth International Conference on Social Networks Analysis, Management and Security (SNAMS) [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 22]. p. 1–4. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10375395>
  34. Zhang Y, Deng Z, Xu X, Feng Y, Junliang S. Application of Artificial Intelligence in Drug-Drug Interactions Prediction: A Review. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2023 Jul 17 [cited 2024 Mar 17]; Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00582>
  35. Lo-Ciganic WH, Huang JL, Zhang HH, Weiss JC, Wu Y, Kwok CK, et al. Evaluation of Machine-Learning Algorithms for Predicting Opioid Overdose Risk Among Medicare Beneficiaries With Opioid Prescriptions. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 22;2(3):e190968.
  36. Abu Zwaida T, Pham C, Beauregard Y. Optimization of Inventory Management to Prevent Drug Shortages in the Hospital Supply Chain. *Appl Sci*. 2021 Jan;11(6):2726.
  37. Burrell DN, Mcandrew I. Exploring the Ethical Dynamics of the Use of Artificial Intelligence (AI) in Hiring in Healthcare Organizations. *Land Forces Acad Rev*. 2023 Dec 1;28(4):309–21.
  38. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: workforce 2030 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2024 Mar 17]. 64 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/250368>
  39. Stewart C. Statista. 2021 [cited 2024 Mar 17]. Application of AI models on healthcare data worldwide in 2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1226202/application-of-ai-models-on-healthcare-data-worldwide/>
  40. World Health Organization. WHO issues first global report on Artificial Intelligence (AI) in health and six guiding principles for its design and use [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 17]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-06-2021-who-issues-first-global-report-on-ai-in-health-and-six-guiding-principles-for-its-design-and-use>

# VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA PRI PREPOZNAVNI IN ZDRAVLJENJU DEMENCE

## THE ROLE OF COMMUNITY PHARMACISTS IN THE RECOGNITION AND TREATMENT OF DEMENTIA

AVTORICI / AUTHORS:

mag. Venceslava Bavčar, mag. farm., spec.  
Ana Zgonc Škulj, mag. farm., spec.

*Javni zavod Lekarna Ljubljana,  
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: ana.zgonc-skulj@lekarna-lj.si

### POVZETEK

S povezavo aktivnosti združenja Spominčica in farmacevtske obravnave v novo lekarniško storitev svetovanja pacientom pri demenci na demenci prijaznih točkah v lekarnah želimo izboljšati dostopnost do strokovnih informacij o bolezni, ki jih potrebujejo pacienti, njihovi svojci in skrbniki. Vloga lekarniškega farmacevta pri obravnavi pacienta je lahko naslednja: ozaveščanje o bolezni in dejavnih tveganja za demenco, prepoznavna pacientov z demenco, pregled in usklajevanje zdravljenja z zdravili ter spodbujanje ustreznih komunikacijskih veščin z osebami z demenco in njihovimi svojci ter skrbniki. Z zgodnjo prepoznavo znakov bolezni, obravnavo pri zdravniku in ustreznim zdravljenjem pacient pridobi največ.

### KLJUČNE BESEDE:

demenca, lekarna, lekarniški farmacevt

### ABSTRACT

By linking the activities of the Spominčica association at dementia-friendly points in the pharmacy and the pharmacist's interventions to create a new pharmacy service for counselling dementia patients, we aim to improve access to professional information about the disease that both patients and their relatives and caregivers need. The role of a community pharmacist can be as follows: Raising awareness of the disease and risk factors for dementia, identifying patients with dementia, employing the Medicine Use review services and promoting appropriate communication skills for individuals with dementia and their family members or caregivers. With early recognition of the signs of the disease and appropriate treatment, the patient will receive the maximum benefit.

### KEY WORDS:

dementia, community pharmacy, community pharmacist

## 1 UVOD

Beseda demenca označuje sindrom, skupek degenerativnih sprememb osrednjega živčevja, ki povzročijo napredu-





### ALI STE VEDELI?

- Demenca ni le starostna pozabljivost.
- Lekarniški farmacevt lahko pomembno vpliva na zdravje pacientov.
- Zgodnja prepoznavna težav pri kognitivnih spremembah je pomembna.
- Svetovanje v lekarni pripomore k boljšemu obvladovanju bolezni.
- Zdravila pri demenci pomagajo upočasniti napredovanje bolezni.

jočo kognitivno motnjo do mere, da pri obolelem prizadejejo izvajanje osnovnih življenjskih aktivnosti. Pomembno je, da se zavedamo, da pri kognitivnih sposobnostih ne gre samo za spomin, ampak tudi za druge višje možganske funkcije kot so mišljenje, razumevanje, govor, presoja, orientacija in računske ter učne sposobnosti (1).

Sindrom demence lahko povzroči več kot sto različnih bolezni. Najpogostejši vzrok je alzheimerjeva bolezen (2). Dokaj pogoste so tudi demenca zaradi poškodb in bolezni v možganskem žilju (vaskularna demenca), demenca z lewyjevimi telesci, demenca pri Parkinsonovi bolezni, frontotemporalna demenca in mešane oblike demenc. Alzheimerjeva bolezen predstavlja 50–70 % vseh demenc. Incidenca bolezni narašča s starostjo, predvsem po 70. letu (3).

## 1.1 POTEK IN EPIDEMIOLOGIJA BOLEZNI

Potek bolezni je praviloma počasen, začne se neopazno in bolezen postopoma napreduje. Demenca predstavlja tudi veliko družbeno breme. Različna obdobja bolezni zahtevajo od pacienta, njegovih družinskih članov in okolice ter zdravstvenih delavcev drugačno obravnavo (4). Na svetu živi več deset milijonov ljudi z demenco, številka naj bi se do leta 2050 povečala na 150 milijonov (5). V Sloveniji je po oceni 43.000 ljudi z demenco, število naj bi se do leta 2035 podvojilo. Posredno je poleg obolelih prizadetih še 150.000 svojcev, skrbnikov, prijateljev in ostalih, ki za paciente z demenco skrbijo (6).

Stopnja incidence bolezni v Evropi in Severni Ameriki se je, glede na študije, v zadnjih 25 letih zmanjšala. Incidenca je podobna pri moških in ženskah, zmanjšanje je bilo nekoliko večje pri moških. Ta opažanja zahtevajo vztrajna prizadevanja za iskanje vzrokov, kot tudi ugotavljanje njihove veljavnosti v geografsko in etnično raznolikem prebivalstvu

(7). Merjenje pojavnosti demence v populacij je težavno iz naslednjih razlogov:

- demenca je v zgodnjih fazah pogosto neprepoznana (nediagnosticirana),
- medtem ko je razširjenost bolezni pri starejših od 65 let visoka, je razširjenost v celotni populaciji majhna, kar pomeni, da je zahtevana velikost vzorca velika in
- osebe, ki imajo demenco, so lahko nesorazmerno izključene iz raziskav ali spremljanja zaradi svojih kognitivnih primanjkljajev (8, 9).

## 1.2 PREPOZNAVA ZNAKOV DEMENCE

Cilj obravnave pacienta z demenco je v prvi vrsti izboljšanje oz. ohranjanje pacientove kakovosti življenja in ohranjanje njegove varnosti. Trenutne farmakoterapevtske možnosti zdravljenja demence so uspešnejše v zgodnjih fazah bolezni, da se ublaži znake in simptome bolezni in obenem upočasnijo napredovanje blage kognitivne motnje v demenco. Obravnava se spreminja glede na potek bolezni in simptomatiko, ki najbolj vpliva na kakovost življenja.

Na primarnem zdravstvenem nivoju, kamor sodijo tudi lekarne, je pomembno ustrezno prepoznavanje opozorilnih znakov demence, da so pacienti pravočasno napoteni k osebному zdravniku oz. naprej na usmerjeno specialistično obravnavo zaradi nadaljnje diagnostične opredelitve, potrditve diagnoze ter zdravljenja (3).

V vseh obdobjih demence pacienti in svojci potrebujejo podporo in nasvete. V Sloveniji je zelo razvita dejavnost nevladnih organizacij pri nudenju pomoči in podpore osebам z demenco in njihovim svojcem. Predstavljajo steber obvladovanja demence v družbi. Od leta 1997 deluje združenje Spominčica, Alzheimer Slovenija (Združenje za pomoč pri demenci), ki koordinira projekt »demenci prijazne točke« (DPT). Združenje organizira in izvaja usposabljanje za zaposlene v različnih organizacijah, ki se vključijo v projekt. DPT so namenjene osebам z demenco, svojcem in drugim v lokalni skupnosti, da se ljudi z demenco pravočasno prepozna in da se jim pomaga ter bolezen destigmatizira. Pacienti in svojci lahko na točkah pridobijo tudi osnovne informacije kam in na koga se lahko obrnejo, ko bolezen napreduje in potrebujejo čedalje več zunanje podpore.

## 1.3 DEMENCI PRIJAZNE TOČKE

DPT so prepoznane kot primer dobre prakse tudi s strani Svetovne zdravstvene organizacije. Pri nas v mreži DPT

deluje več kot 450 različnih organizacij, njihov skupni cilj pa je ustvarjanje demenci prijazne skupnosti. V mrežo so zajete tudi lekarnе. Trenutno je v Sloveniji 52 lekarn z oznako DPT (Gorenjske lekarnе: 24 lekarn, Kraške lekarnе: 11 lekarn, Lekarna Ljubljana: 7 lekarn, Obalne lekarnе: 7 lekarn, Lekarna Straža; Lekarna Sevnica; Mariborske lekarnе: 1 lekarna) (10). Lekarna kot DPT predstavlja mesto pridobitve osnovnih informacij, kamor se lahko svojci in pacienti obrnejo po pomoč, izvedo v katera združenja se lahko vključijo in v njih tudi dejavno sodelujejo, pozanimajo se lahko o storitvah, kot so dnevno varstvo, pomoč na domu, delovna terapija in druge storitve za osebe z demenco.

## 2 SVETOVANJE PACIENTOM PRI DEMENCI V LEKARNI

Za dobro obravnavo pacienta z demenco in nudenje pomoči svojcem ali skrbnikom skrbi tim usposobljenih strokovnjakov, med katere sicer sodijo tudi farmacevti. Žal trenutna Nacionalna strategija obvladovanja demence v Sloveniji 2022–2030 ne vključuje lekarn oz. farmacevtov (11).

Lekarniški farmacevt je najbolj dostopen zdravstveni delavec (12). Zato se lahko povežejo aktivnosti združenja Spominčica na DPT v lekarnah s farmacevtsko obravnavo v novo lekarniško storitev svetovanja pacientom pri demenci.

### 2.1 DEJAVNIKI TVEGANJA ZA DEMENCO

Kognitivne spremembe so lahko posledica vpliva genetike, starosti, spola, zdravil, prehrane, komorbidnosti, fizične (ne)aktivnosti, kajenja in uživanja alkohola. Na določene dejavnike tveganja lahko vplivamo in s tem na spremembe v delovanju možganov (13).

Neželene učinke nekaterih zdravil na pozornost, spomin, jezikovne sposobnosti, izvršilne in kognitivne funkcije je običajno začasen in reverzibilen v primeru opustitve zdravljenja ali v primeru prilagoditve odmerjanja teh zdravil. Zato je veliko starejših pacientov primernih kandidatov za odpredpisovanje zdravil, kadar obstaja večje tveganje za te neželene učinke in le-ti prevladajo koristi jemanja zdravil. Posebna pozornost velja za zdravila z delovanjem na centralni živčni sistem.

Pacienti z demenco z napredovanjem bolezni nenamerno izgubljajo tudi pusto telesno maso. Ob pridruženih boleznih, neustrezni prehrani, sedečem načinu življenja se s fiziološkim staranjem pogojene spremembe v sestavi telesa še stopnjujejo. S staranjem pogojene spremembe sestave telesa vključujejo tudi elemente krhkosti. Krhkost je rezultat podpraznega zmanjšanja zmogljivosti številnih fizioloških sistemov. Študije so pokazale tudi kompleksno povezanost med krhkostjo in kognitivnim upadom (14). Zaradi splošne slabotnosti se lahko za zdravljenje določenih zdravstvenih stanj postopoma potrebuje vse manj intenzivna terapija ali pa le-ta sploh ni več potrebna oz. se z napredovanjem bolezni oceni, kako intenzivno zdraviti glede na pričakovano življenjsko dobo in morebitne neželene učinke zdravil (15).

### 2.2 VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA

Vloga lekarniškega farmacevta v multidisciplinarnem timu obravnave pacienta z demenco je lahko naslednja:

- ozaveščanje o bolezni in dejavnih tveganja za demenco,
- prepoznava pacientov z demenco,
- pregled in usklajevanje zdravljenja z zdravili in
- spodbujanje ustreznih komunikacijskih veščin z osebami z demenco in njihovimi svojci ter skrbniki.

Lekarniški farmacevti se kot strokovnjaki na področju primarnega zdravstvenega varstva pogosteje srečujejo s pacienti kot ostali zdravstveni delavci, zato so lahko prvi, ki prepoznajo prve opozorilne znake demence: motnje spomina, težave pri opravljanju vsakodnevnih opravil, težave pri govorjenju, branju in pisanju, izguba prostorske in časovne orientacije, napačne ocene in odločitve, motnja abstraktnega razmišljanja, pogosto izgubljanje stvari, spremembe razpoloženja in vedenja, sprememba razumevanja vidnih in prostorskih informacij, izguba socialnih stikov.

### 2.3 PRESEJALNI TEST

Ob znakih bolezni v lekarni lahko ponudimo možnost kratkega (10 min) presejalnega testa kognitivnih funkcij (Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti – MoCA, *Montreal cognitive assessment test*). Uporablja se za presejanje moških in žensk, starejših od 65 let, ki še niso bili obravnavani zaradi okrnjenih kognitivnih sposobnosti v okviru zdravstvenega sistema. Uporabljamo standardizirano in validirano slovensko verzijo vprašalnika (slika 1). Z njim ocenjujemo pozornost, orientacijo, računanje, jezik, delovni

spomin, srednjeročni spomin in vidno prostorske funkcije. Največje število točk pri testu je 30, rezultat, nižji od 26 točk, lahko kaže na kognitivno motnjo, doseženih 23 točk ali manj pa kaže na nenormalen rezultat. Rezultat je sicer odvisen tudi od stopnje izobrazbe in starosti, prisotnega stresa in čustvenega stanja pacienta. Test je primeren tudi za spremljanje pacientovega kognitivnega stanja. Za za-

gotavljanje pravilne izvedbe testa MoCA je potrebno izobraževanje in tudi uradno certificiranje vseh izvajalcev presejanja pri demenci (16).

Za natančno oceno in interpretacijo pacientovega stanja je potreben ustrezno izveden nevropsihološki pregled pri zdravniku. Pomembno je, da se nikoli ne odlašajo z napotitvijo pacientov k zdravniku kljub »samo mejnim« rezultatom

**MONTREALSKA LESTVICA SPOZNAVNIH SPOSOBNOSTI (MoCA - Slovenska)**

IME : \_\_\_\_\_  
 Izobrazba : \_\_\_\_\_ Datum rojstva : \_\_\_\_\_  
 Spol : \_\_\_\_\_ Datum preizkusa : \_\_\_\_\_

<b>VIDNOPROSTORSKE / IZVRŠILNE</b>		Prerišite kocko		Narišite URO (naj kaže deset čez enajst) (3 točke)		TOČKE	
				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			___/5
<b>POIMENOVANJE</b>							
						___/3	
<b>S P O M I N</b>							
Preberite seznam besed, preiskovanec naj jih ponovi za vami. Opravite dva poskusa ponavljanja, tudi če je bil prvi povsem uspešen. Poskus priključitve besed opravite po 5 minutah.		OBRAZ	ŽAMET	CERKEV	MARJETICA	RDEČ	Ni točk
		1. poskus					
		2. poskus					
<b>POZORNOST</b>							
Preberite seznam števil (1 številka / sekundo)		Preiskovanec naj jih ponovi v enakem vrstnem redu [ ] 2 1 8 5 4					___/2
		Preiskovanec naj jih ponovi v obratnem vrstnem redu [ ] 7 4 2					
Berite seznam črk (1 črka na sekundo). Preiskovanec naj potolče z roko, kadarkoli sliši črko A.		Ni točk ≥ 2 napaki. [ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1
Zaporedno odštevanje po 7, začne pri 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65		4 ali 5 pravih odštevanj : 3 točke, 2 ali 3 pravih : 2 točki, 1 pravilno : 1 točka, 0 pravih : 0 točk					___/3
<b>JEZIK</b>							
Ponovite : " Vem samo to, da je Peter danes na vrsti za pomagat. " [ ] " Mačka je vedno zbežala pod kavč, ko so bili v sobi psi. " [ ]							___/2
Fluentnost : V eni minuti naj pove čimveč besed, ki se začnejo na črko S : _____ [ ] _____ (N ≥ 11 besed)							___/1
<b>ABSTRAKCIJA</b>							
Kaj imata skupnega banana - pomaranča (= sadje) [ ] vlak - bicikel [ ] ura - ravnilo [ ]							___/2
<b>ODLOŽENI PRIKLIC</b>							
Priključite besede BREZ IZTOČNICE		OBRAZ	ŽAMET	CERKEV	MARJETICA	RDEČ	Točke le za odloženi priključ BREZ IZTOČNICE
S kategorialno iztočnico		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Z izbiro med več možnostmi							
<b>ORIENTACIJA</b>							
[ ] Datum [ ] Mesec [ ] Leto [ ] Dan [ ] Kje smo [ ] Mesto							___/6
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normalno ≥ 26 / 30		SKUPAJ ___/30	
Preizkus opravil : _____		Dodaj 1 točko če ≤ 12 let izobrazbe					

Slika 1: Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti, MoCA (17).  
 Figure 1: Montreal cognitive assessment test or MoCA test (17).

presejalnega testa, saj gre za paciente, ki lahko z ustrezno zgodnjo diagnozo in zdravljenjem največ pridobijo (3).

## 2.4 FARMACEVTSKA OBRAVNAVA PACIENTA Z DEMENCO

Po postavljeni diagnozi farmacevt skrbnikom in družini pomaga z nasveti glede zdravljenja in pravilnega jemanja zdravil. Pacienta lahko napoti na pregled uporabe zdravil, pregleda možne interakcije med zdravili ter svetuje o drugih nefarmakoloških in farmakoloških ukrepih. Pacientom se priporočajo ukrepi, ki vključujejo primerno telesno dejavnost, uravnoteženo prehrano, bogato s sadjem, z zelenjavo, s polnozrnatimi žitaricami in z rastlinskimi olji ter aktivnosti za urjenje spomina, ki vzdržujejo kognitivne sposobnosti starejših: reševanje križank, zbiranje fotografij, opisovanje dogodkov na fotografijah, glasno obnavljanje dnevnih dogodkov, učenje novih jezikov, lahko si izberejo nov hobi, berejo knjige, se učijo na pamet (npr. pesmi). Opozorimo jih tudi na skupinske prostočasne aktivnosti kot so družanja, delovna terapija, plesne vaje. Pomemben je tudi dober nadzor nad že znanimi dejavniki tveganja za razvoj demence: kajenje, sladkorna bolezen, visok krvni tlak, bolezn srca, prekomerna telesna masa in poškodbe glave (18). Simptomi oz. znaki demence niso vedno samo kognitivni, ampak tudi psihični in vedenjski. Lahko se hitro spreminjajo, kar je za skrbnike lahko zelo utrujajoče in naporno, pacientom pa pomembno zmanjša kakovost življenja. Za obravnavo neustreznih vedenjskih vzorcev uporabljamo opazovalno shemo ABC – beleženje predhodnih dogodkov (A, *antecedent*), vedenja (B, *behaviour*), in posledic (C, *consequence*) oz. dogodkov, ki pomembno vplivajo na

pojavljanje in ohranjanje neustreznih vzorcev vedenja. Z analizo teh treh komponent bolje razumemo vzorce vedenja in njihove sprožilne dejavnike (1).

Po drugi strani pa je ravno podpora bližnjih zelo pomembna in ključna za preprečevanje in zdravljenje motenj razpoloženja in vedenja (19). Takrat svojci ali skrbniki največkrat v lekarni iščejo informacije o bolezni, načinih zdravljenja, podporo in spodbudo. Ko so pacienti soočeni z novimi in različnimi znaki in s simptomi bolezni, lahko farmacevt pomaga tudi tako, da prepozna na primer neželeni učinek zdravila ali zdravstvene težave, ki niso povezane z demenco, ter svetuje načine za izboljšanje kakovosti življenja (15).

Cilj je zmanjšati težave, povezane z zdravili in hkrati izboljšati pacientove izide zdravljenja. Farmacevt lahko tudi predlaga spremembo odmerka, farmacevtske oblike ali zamenjavo zdravila, če je to potrebno. Velik izziv pri pacientih z napredovano obliko demence je gotovo disfagija oz. motnja požiranja. Farmacevt lahko druge zdravstvene delavce opozori, če se katero zdravilo ne sme drobiti ali deliti in predlaga uporabo druge oblike zdravila, če peroralna pot uporabe za pacienta z motnjami požiranja ni varna (15).

## 3 PROTOKOL SVETOVANJA PRI DEMENCI V LEKARNI

Po seštevku dobljenih točk izpolnjenega presejalnega vprašalnika MoCA ocenimo, ali ima oseba kognitivni upad, in glede na rezultat ustrezno svetujemo (18).

**Preglednica 1:** Ukrepanje farmacevta glede na rezultat vprašalnika MoCA (18).

**Table 1:** Pharmacist' intervention based on MoCA score (18).

	NORMALNA VREDNOST (nad ali enako 26 točk)	ZNIŽANA VREDNOST (pod 26 točk)
MoCA	kognitivne sposobnosti niso okrnjene	kognitivne sposobnosti so okrnjene (kognitivni upad)
Svetujemo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrav življenjski slog</li> <li>• nefarmakološki ukrepi</li> <li>• ponovitev testa čez 1 leto oz. prej ob prisotnosti znakov in simptomov (16)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrav življenjski slog</li> <li>• nefarmakološki ukrepi</li> <li>• farmakološki ukrepi</li> <li>• obisk zdravnika</li> <li>• vabilo k magistru farmacije po obravnavi pri zdravniku (PUZ)</li> </ul>

# 4 PRIKAZ PRIMERA

Z namenom ozaveščanja, razumevanja te bolezni in izboljšanja storitev v nadaljevanju predstavljamo tri primere farmacevtske obravnave pacientov z demenco v lekarni.

## 4.1 KLINIČNI PRIMER 1

Gospa AS, stara 86 let, demenca diagnosticirana pred 5 leti. Prejema rivastigmin transdermalne obliže 13,3 mg/24h. Njeno stanje je bilo do sedaj zadovoljivo. V lekarno pride njena hči z receptom za kvetiapin 25 mg (zvečer 1 tableto in po potrebi 1 tableto čez dan). Hči je zaskrbljena, saj je njena mama zelo vznemirjena, izgleda tudi, kot da je zamenjala dan za noč.

Za obravnavo neustreznih vedenjskih vzorcev uporabljamo opazovalno shemo ABC. Hčeri svetujemo, naj premisli, kaj oz. kateri dogodek bi lahko vplival na pojavljanje in ohranjanje neustreznih vzorcev vedenja. Po pogovoru izvemo, da je mama ne dolgo nazaj padla in zato trenutno veliko leži in posledično tudi več dremlje čez dan. Svetujemo, naj se ji omogoči, da bo podnevi zadosti izpostavljena dnevni svetlobi in bo tudi veliko zunaj na zraku. Ko pa nastopi večer, naj to hči jasno pokaže – zagrnejo naj se zavese, luči naj se ugašajo, oz. intenziteta naj se zmanjša, vzpostavi naj se večerna rutina pred spanjem, npr. masaža stopal in rok z eteričnimi olji sivke in melise (aromaterapija). Svetujemo, naj najprej poskusijo z nefarmakološkimi intervencijami.

Po kakšnem tednu se gospa ponovno oglasi v lekarni in pove, da je mama boljše in da kvetiapin tablet ni bilo potrebno uporabiti.

## 4.2 KLINIČNI PRIMER 2

Gospod SJ, star 65 let, zelo suhe postave. Predpisali so mu rivastigmin kapsule in sicer 1,5 mg dvakrat na dan. Po dveh tednih so povečali odmerek na 3mg dvakrat na dan. Z gospo sta se oglasila v lekarni, saj mu je neprestano slabo, nima apetita, tudi bruhal je. Zanima ju, kaj lahko vzame proti slabosti. V zadnjih dveh tednih je izgubil vsaj 2 kg. Potrebna bo počasnejša titracija odmerka in jemanje zdravila po jedi; svetuje se obisk zdravnika, v kolikor se stanje ne bo izboljšalo. Zmanjšanje telesne teže vpliva na fizično moč, elektrolitsko neravnovesje pa posledično na kognitivne funkcije pri starejših osebah. Svetuje se uživanje

manjših obrokov večkrat na dan, dokler telo ne razvije tolerance na povečanje odmerka – praviloma v dveh tednih. Alternativa je tudi uporaba transdermalnih obličev, saj z njimi lahko dosegamo konstantne koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi, s tem pa posledično manjše tveganje za neželene učinke.

## 4.3 KLINIČNI PRIMER 3

Gospod PJ, star 83 let ima sledečo terapijo: pantoprazol 40 mg 1 tableto zjutraj, telmisartan 40 mg 1 tableto zjutraj, bisoprolol 2,5 mg 1 tableto zjutraj, rivastigmin 4,5 mg 2-krat na dan 1 kapsulo, apiksaban 2,5 mg 2-krat 1 tableto, rosuvastatin 20 mg 1 tableto zvečer, memantin 10 mg 1 tableto zvečer, kvetiapin 25 mg, ½ do 1 tableto zvečer po potrebi. Žena pride v lekarno, potoži o gospodovih težavah s požiranjem, ki jih spremlja izguba zanimanja za hrano, tudi kdaj zadušljiv kašelj po obroku. Običajno so ti znaki prisotni pri napredovali obliki demence, lahko pa so med drugim tudi posledica gastroezofagealne refluksne bolezni ali oralne kandidoze. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke ali s protiglivičnimi zdravili je po navadi uspešno. Po pogovoru izvemo, da gospod že več kot 14 dni ne jemlje več pantoprazol tablet, ker mu jih zdravnik ne želi več predpisati. Jemal jih je več mesecev. Približno dve tretjini pacientov z gastroezofagealno refluksno boleznijo potrebuje dolgotrajno zdravljenje, v kolikor simptomi vztrajajo. Svetuje se, naj zaenkrat vzame pantoprazol 20 mg tablete, ki se jih lahko kupi v lekarni in se oglasi pri zdravniku, ter mu razloži težave. Po nekem času gospa pride v lekarno, gospodu so ponovno predpisali pantoprazol 40 mg tablete, gospod nima več težav.

# 5 KOMUNIKACIJSKE VEŠČINE PRI FARMACEVTSKI OBRAVNAVI PACIENTOV Z DEMENCO

Pomemben del farmacevtske obravnave pacienta z demenco v lekarni so tudi komunikacijske veščine. Med pogovorom s pacientom smo pozorni na besedno in nebesedno sporazumevanje.

## 5.1 VERBALNA KOMUNIKACIJA

Uporabljamo običajne, enostavne besede in stavke, govorimo počasi, v stavku naenkrat povemo le po eno navo-



dilo, uporabljamo imena in ne zaimkov, navodila ponovimo natanko tako, kot je bilo povedano prvič.

Ne šepetamo, govorimo z mirnim glasom ter se izogibamo motečim dejavnikom.

Ne postavljamo jih pred izbiro, jim ne nasprotujemo, ne pričakujemo vedno odgovora. Uporabljamo vprašanja z možnim odgovorom »da/ne«.

Bodimo potrpežljivi. Nekatero osebo z demenco so zaradi dezorientiranosti in izgube spomina čustveno nestanovitne, vznemirjenost in negotovost lahko vodita tudi v blodnje. Tega se moramo zavedati in z izbiro ustreznega načina komunikacije poskrbeti za občutek varnosti, predvsem pa moramo delovati pomirjajoče (4).

## 5.2 NEVERBALNA KOMUNIKACIJA

Pri nebesednem sporazumevanju smo pozorni na to, da vzpostavimo stik z očmi, uporabljamo govorico obraza, poskrbimo, da se govorica obraza ujema z izrečeno besedo, uporabljamo umirjen in prijazen pristop ter obziren in nežen dotik (4).

## 6 SKLEP

Po vzoru tujih dobrih praks multidisciplinarnega pristopa obravnave pacientov z demenco, ki vključujejo tudi farmacevta svetovalca, bi lahko optimizirali oskrbo pacientov s kognitivnimi motnjami in demenco (20).

Lekarniški farmacevti imamo edinstveno proaktivno vlogo, da znamo prisluhniti svojcem in skrbnikom dementskih oseb, da obravnavamo paciente spoštljivo in da spodbujamo dobre odnose znotraj družine. Pomagamo tudi pri destigmatizaciji in ozaveščenosti o tej bolezni ter sodelujemo pri izobraževanju tako pacientov kot svojcev. Svojci se morajo zavedati, da pacient potrebuje strpno okolje, veliko pomoči, razumevanja in umirjene podpore (21).

Zdravila so pogosto ključna pri zdravljenju bolezni. Z zagotavljanjem storitev kot so zgodnja prepoznavna bolezni, pregled uporabe zdravil in farmakoterapijski pregled, lahko farmacevt pomembno vpliva na zdravje pacientov v lokalni skupnosti. Z zgodnjo prepoznavo bolezni, obravnavo ter zdravljenjem lahko pacient največ pridobi.

## 7 LITERATURA

1. Whittlesea C, Hodson K: *Clinical pharmacy and therapeutics*, Elsevier, 2019: 557–79.
2. Kogoj A: Etiologija Alzheimerjeve bolezni in drugih najpogostejših demenc. *Farmacevtski vestnik* 2008; 59: 55 – 58.
3. Pirtošek Z, Trošt M: *Mala šola nevrologije, parkinsonizem in demenca*. Zbornik kliničnega oddelka za bolezni živčevja UKC Ljubljana; Ljubljana, november 2010.
4. Feldman HH, Jacova C, Robilnrad A, Garcia A, Chow T et al.: *Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis*. *CMAJ* 2008; 178: 825 – 36.
5. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. *Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105–e125.
6. Stanje glede demence po svetu in v Sloveniji? <https://edemence.si/kaksno-je-stanje-glede-demence-po-svetu-in-v-sloveniji>. Dostop 1.2.2024.
7. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R et al.: *Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States, The Alzheimer Cohorts Consortium*. *Neurology* 2020; 95(5): 519 – 31.
8. Matthews FE, Stephan BCM, Robinson L et al.: *A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II*. *Nat Commun* 2016; 7: 11398.
9. Welberry, H.J., Brodaty, H., Hsu, B. et al. *Merjenje incidence demence v kohorti 267.153 starejših Avstralcev z uporabo rutinsko zbranih povezanih administrativnih podatkov*. *SCI Rep* 10, 8781 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65273-w> Dostop: 4.4.2024
10. Spominčica, *Alzheimer Slovenija*; <https://www.spomincica.si/>. Dostop: 6.2.2024
11. *Strategija obvladovanja demence v Sloveniji do leta 2030*. <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/DJZ-Preventiva-in-skrb-za-zdravje/Demence/demence-Strategija-odemenci-javna-razprava-021122.pdf>. Dostop: 6.2.2024
12. Valliant SN, Burbage S et al.: *Pharmacists as accessible health care providers: quantifying the opportunity*. *J Manag Care Spec Pharm* 2022; 28 (1): 10.
13. *Alzheimer's disease facts and figures*. *Alzheimer's Dement* 2023; <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>. Dostop: 6.2.2024
14. Gabrijelčič Blenkuš M et al.: *Perspektive: Krhkost*. *Javno zdravje* 2017; 1(1): 92 – 127.
15. Riachi M: *How pharmacists can help their dementia patients*. *Can Pharm J (Ott)* 2016; 149 (2): 67–69.
16. *MoCA cognition*. <https://mocacognition.com/>. Dostop 1.2.2024.
17. *MoCA-Test-SLO final*. <https://doczz.net/doc/6969742/moca-test-slo-final>. Dostop 5.2.2024.
18. Bavčar V, Balaban M: *Interni protokol svetovanja pri demenci*. *Lekarna Ljubljana* 2022; PRO- 006-01: 1 – 12.
19. Marriott A, Donaldson C, Tarrier N, Burns A: *Effectiveness of cognitive-behavioural family intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease*. *B J Psych* 2000; 176 (6): 557 – 562.

20. Elbeddini A, Tayefehchamani YYZ, Villegas JJ, Zhang EY: Evaluation of a community-based memory clinic in collaboration with local hospitals to support patients with memory decline. *J Taibah Univ Med Sc* 2022; 17(2): 220 - 234.

21. Kovač-Kovačić B: Delo s starostnikom. *Družinska medicina* 2010; 8 (Suppl 5).

# IZZIVI PRI DELU FARMACEVTA Z BOLNIKI Z DEMENCO

## PHARMACIST'S CHALLENGES IN PATIENTS WITH DEMENTIA

AVTORICA / AUTHOR:

Tina Kajan, mag. farm., spec.

*Javni zavod Kraške lekarnе Ilirska Bistrica,  
Lekarna Sežana, 25 Partizanska cesta, Sežana 6210*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.kajan@kri.si

## 1 UVOD

Demenca je velik zdravstveni problem po vsem svetu. Ocena števila obolelih v Sloveniji presega 32.000, zanje pa naj bi skrbelo več kot 100.000 svojcev, zdravstvenih in socialnih delavcev ter drugih (1). Najpogostejši vzrok demence je Alzheimerjeva bolezen, ki predstavlja 50–60 % vseh demenc. Po pogostosti ji sledijo demenca z Lewyjevimimi telesci, vaskularna demenca, demenca pri Parkinsonovi bolezni in frontotemporalna demenca, ki skupaj predstavljajo približno 80–90 % vseh primerov demenc (2). Številna zdravila lahko pospešijo kognitivni upad in/ali poslabšajo vedenjske in psihične simptome ob demenci. V zadnjem času zato narašča število raziskav, ki preuču-

## POVZETEK

Število oseb z demenco zaradi staranja prebivalstva narašča. V Sloveniji ocenjujemo število obolelih na več kot 32.000, zanje pa skrbi približno 100.000 svojcev, zdravstvenih in socialnih delavcev ter drugih. Pravilno postavljena diagnoza je najpomembnejši pogoj za dobro zdravljenje. Zaradi starosti so ti bolniki pogosto podvrženi polifarmaciji. Pridružene vedenjske in psihične spremembe pri demenci dodatno otežujejo zdravljenje teh bolnikov. V prispevku sta predstavljena dva klinična primera bolnikov z demenco iz ambulante farmacevta svetovalca.

## KLJUČNE BESEDE:

demenca, klinični primer, polifarmakoterapija, potencialno manj primerna zdravila pri demenčnih bolnikih

## ABSTRACT

The number of people with dementia is increasing due to the aging population. In Slovenia, the number of affected individuals is estimated to be more than 32,000, with approximately 100,000 family members, healthcare and social workers, and others taking care of them. Correct diagnosis is the most important condition for effective treatment. Due to their age, these patients often undergo polypharmacy. Associated behavioural and psychological symptoms of dementia further complicate the treatment of these patients. The article presents two clinical cases of patients with dementia from the Clinical Pharmacist's Consultation Practice.

## KEY WORDS:

dementia, clinical case, polypharmacotherapy, potentially inappropriate medication for patient with dementia

jejo primernost uporabe določenih skupin zdravil v različnih obdobjih poteka bolezni (3). Z napredovanjem bolezni se namreč tudi cilji zdravljenja spreminjajo. V začetnih stopnjah bolezni si želimo upočasniti napredovanje in zdraviti sočasna obolenja ter delovati preventivno. V zadnjem stadiju bolezni, ko bolnik praktično izgubi sposobnost govora, večino časa preleži in ni sposoben samostojnega hranjenja pa je cilj zdravljenja zmanjšati breme zaradi uporabe zdravil in izboljšati kvaliteto življenja. Za



## ALI STE VEDELI?

- Po oceni Svetovne zdravstvene organizacije vsako leto za demenco na novo zboli 10 milijonov ljudi. Ocenjuje se, da bo do leta 2050 naraslo število ljudi z demenco na 139 milijonov. Demenca je trenutno sedmi najpogostejši vzrok smrti in eden glavnih vzrokov izgube samostojnosti med starejšo populacijo.
- Od leta 2018 lahko kognitivne modulatorje po smernicah za obravnavo bolnika z demenco predpisujejo tudi specialisti družinske medicine.
- Z načinom življenja (npr. fizična aktivnost, prenehanje kajenja, zmerno pitje alkohola, izobrazba) in vplivom na dejavnike tveganja (npr. zdravljenje debelosti, povišanega krvnega tlaka, depresije) lahko v 40 % preprečimo razvoj demence ali zamaknemo njen razvoj.

ugotavljanje in opredelitev stopnje demence se uporablja lestvica ocene funkcionalnega stanja bolnika (*functional assessment staging tool*).

## 2 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 1

Zaradi obsežne polifarmakoterapije je bila 79-letna bolnica, oskrbovanka doma starejših občanov (DSO), napotena na farmakoterapijski pregled z namenom zmanjšanja števila zdravil v terapiji. Poleg diagnoze neopredeljena demenca so bile zabeležene še naslednje bolezni: arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, hiperlipidemija, depresivna epizoda, glavkom, inkontinenca in zaprtje. Gospa je visoka 157 cm in težka 53 kg. V laboratorijskih izvidih odstopa nekoliko povišan kreatinin (S-kreatinin 96  $\mu\text{mol/L}$ , oGF = 48 mL/min/L/1,73 m<sup>2</sup>). Preračunan očistek kreatinina po Cockcroft-Gault enačbi z upoštevanjem idealne telesne mase znaša 35,2 mL/min. Na zadnjih dveh zdravniških pregledih so bili zabeleženi nižji tlaki: 100–110/55–65 mmHg. Pred tremi meseci je bil opravljen Kratek preizkus spoznavnih sposobnost (KPSS). Rezultat KPSS je pokazal zmeren kognitivni upad (16/30). Redno, enkrat na teden prejema kontaktno odvajalo bisakodil. V sklopu vedenjske in psihične spremembe pri demenci (VPSD), ponoči je nemirna, se krega z zaposlenimi in moti spanec sostanovke, ji je bil predpisan olanzapin. Trenutno je gospa umirjena.

Predpisana redna terapija:

- Furosemid 40 mg, 1 tableta zjutraj
- Perindopril 4 mg/amlodipin 5 mg, 1 tableta zjutraj
- Bisoprolol 2,5 mg, 1 tableta zjutraj
- Sertralin 50 mg, 1 tableta zjutraj
- Dabigatran 110 mg, 2x1 kapsula
- Rivastigmin 9,5 mg/24 h obliž, 1 obliž na dan
- Memantin 10 mg, 1 tableta zjutraj
- Solifenacin 10 mg, 1 tableta zvečer
- Olanzapin 10 mg, 1 tableta zvečer
- Latanoprost 50  $\mu\text{g/mL}$  kapljice, 1 kapljica zvečer v obe oči
- Paracetamol 500 mg, 2-krat 1 tableta
- Bisakodil 5 mg, 2 tableti zvečer, ob ponedeljkih
- Holekalciferol (vitamin D3) 7000 i. e., 1 tableta na teden

Terapija po potrebi:

- Diazepam 5 mg, 1 tableta ob nemiru
- Laktuloza 667 mg/mL sirup, 2 žlici ob zaprtju

## 2.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

V terapiji ima gospa predpisana dva antideMENTIVA iz dveh različnih skupin; rivastigmin (zaviralec acetilholinesteraze, AChEI) in memantin (antagonist glutamatnih receptorjev). Učinkovitost AChEI je odvisna od integritete presinaptičnih nevronov, kar pomeni, da se njihova učinkovitost zmanjšuje z napredovanjem bolezni (2, 4). Na mestu je torej vprašanje, ali je smiselna sočasna kombinacija obeh zdravil. V zadnjem času je namreč moč opaziti porast predpisovanja AChEI ob memantinu pri napredovali demenci. Mnenja strokovnjakov glede sočasnega jemanja memantina in AChEI so deljena, ker so nekatere študije potrdile in nekatere ovrgle ugoden učinek na upočasnitev kognitivnega upada pri zmerni in hudi Alzheimerjevi demenci (2). Za doseg dodatnega učinka slovenske smernice dopuščajo kombinacijo obeh skupin zdravil (5). Kombinacija obeh skupin zdravil se trenutno predpisuje predvsem zaradi ugodnega učinka, ki ga izkazujejo AChEI pri obvladovanju VPSD. Na voljo je namreč čedalje več študij, ki potrjujejo njihovo učinkovitost pri obravnavi teh težav. Čeprav se VPSD primarno zdravijo z antipsihotiki, antidepresivi in anksiolitiki, pa uporaba zaviralcev AChEI predstavlja za dementnega bolnika manjše tveganje kot ostala zdravila (2).

Antiholinergiki so heterogena skupina zdravil, ki se pogosto uporabljajo pri starostnikih. Gospa ima v terapiji dve učinkovini z močnim antiholinergičnim delovanjem: olanzapin

in solifenacin. Raziskave v ZDA, Avstraliji in Veliki Britaniji so pokazale, da naj bi kar 40–60 % bolnikov z demenco imelo predpisano vsaj eno zdravilo s klinično pomembnimi antiholinergičnim delovanjem (5). Antiholinergiki so za starostnike potencialno manj primerna zdravila (6–10). Večje antiholinergično breme pri starejših odraslih je povezano s kognitivnim upadom, delirijem, zmedenostjo, padci in hospitalizacijami. Periferni neželeni učinki antiholinergikov vključujejo suha usta, zaprtje in retenco urina (2). Zaradi propada holinergičnih nevronov in posledično upada acetilholina v centralnem živčnem sistemu (CŽS), so demenčni bolniki še bolj dovzetni za neželene učinke teh zdravil. Številnim zdravilom z antiholinergičnim delovanjem se je mogoče izogniti ali pa jih zamenjati z varnejšimi alternativami. Kadar le-te niso na voljo, se svetuje jemanje najnižjega učinkovitega odmerka, v primeru neučinkovitosti pa prekinitve z zdravljenjem (11, 12). Solifenacin se v zdravljenju inkontinence uporablja ravno zaradi svojih antiholinergičnih lastnosti, saj je sečni mehur oživen s parasimpatičnimi holinergičnimi živci. Urinska inkontinenca je zelo pogosta pri starostnikih, pri demenčnih bolnikih pa je incidenca celo 3x večja. Demenca že sama po sebi predstavlja dejavnik tveganja za nastanek oz. poslabšanje urinske inkontinence. Z napredovanjem bolezni se pojavi praktično pri vseh bolnikih, zato je obravnava bolezni pri tej populaciji zelo zahtevna (13). Glede na to, da je pri bolnici inkontinenca že napredovala in uporablja plenice, je smiselno ukiniti solifenacin. S tem, ko zmanjšamo antiholinergično breme pri bolnici, se bodo morda zmanjšale tudi težave z zaprtjem. Kadar se pri demenčnem bolniku vseeno odločimo za predpis zdravila, ima prednost mirabegron ob predpostavki, da to dopuščajo pridružene bolezni, ali tropsij, ki ne prehaja skozi krvno-možgansko bariero (14).

Bolnici je bil predpisan olanzapin zaradi nemira in kričanja na zaposlene. Težave so se pojavljale predvsem ponoči, čez dan je bilo njeno obnašanje znosno. VPSD se prej ali slej pojavijo pri večini bolnikov z demenco (5). Po definiciji Mednarodnega psihogeriatrčnega združenja so VSPD čustveni in vedenjski odgovor na spremenjeno zaznavanje in razumevanje miselnih vsebin. Pogosto predstavljajo večje težave kot sam upad kognitivnih funkcij. V poteku bolezni se pojavijo pri večini bolnikov. Petletna prevalenca VPSD znaša kar 97 %. Vedenjski simptomi so agresivno vedenje, kričanje, jokanje, vznemirjenost, tavanje, socialno neustrezno vedenje, zbiranje zalog, motnje hranjenja, vsiljivost in odklonilno vedenje. Psihični simptomi so tesnoba, depresija, apatija, nespečnost, blodnje, napačno prepoznavanje in halucinacije. Pogosto se sočasno pojavlja več simptomov, kar otežuje obravnavo teh bolnikov (15). Številne

države (tudi Slovenija) imajo izdelane smernice za obravnavo VPSD (5). V praksi se pogosto uporabljajo atipični antipsihotiki, od katerih imajo nekateri tudi uradno registracijo za prehodno zdravljenje teh simptomov (npr. risperidon) (16). Antipsihotike uporabljamo pri jasno opredeljenih psihotičnih stanjih, ki jih spremljajo halucinacije in blodnje, ter pri izrazitem agresivnem vedenju in kot drugi izbor pri vznemirjenosti in anksioznosti, vendar le po tem, ko smo izkoristili tudi vse nefarmakološke možnosti (5). To so simptomi, ki so jih vrednotili v kliničnih raziskavah in za katere obstajajo dokazi o učinkovitosti/neučinkovitosti terapije z antipsihotiki. Za zdravljenje VPSD se uporabljajo nižji odmerki antipsihotikov. V splošnem velja, da se zdravljenje začne z najnižjim odmerkom, da se v čim večji meri izognemo neželenim učinkom. Titracija naj bo počasna, da se zagotovi uporaba najnižjega učinkovitega odmerka. Odmerki zdravil, ki so bili uporabljeni v kliničnih raziskavah in so se pokazali za učinkovite, nam lahko služijo kot usmeritev glede ustreznega odmerjenja (15). V zadnjem obdobju je zaznati težnjo k zmanjšanju njihovega predpisovanja. Pojavila so se poročila in podatki iz metaanaliz, ki kažejo na relativno večje tveganje za smrt pri demenčnih bolnikih (17). Kljub temu njihove koristi pogosto odtehtajo tveganja pri bolnikih z demenco, ko je zdravljenje ključnega pomena za varnost, dobro počutje in kakovost življenja bolnikov in negovalcev (18). V nekaterih primerih je torej uporaba antipsihotika smiselna. Problem pa nastane, ker po uvedbi zdravila ta pogosto preide v redno terapijo. Po določenem času je nujno potrebno terapijo z antipsihotikom ponovno ovrednotiti in poskusiti z njegovo ukinitvijo. VPSD se namreč sčasoma spreminjajo, ne glede na to, ali se zdravijo z zdravili ali ne. Kadar se simptomi, zaradi katerih je bilo zdravilo uvedeno umirijo, je smiselno zmanjšati odmerke ali prekiniti z zdravljenjem. Ukinitve antipsihotika mora biti postopna, čeprav so uporabljeni odmerki navadno nizki. Priporoča se zniževanje odmerka za 25–50 % vsaka dva tedna do minimalnega odmerka in nato ukinitve zdravila (19, 20). Olanzapin se pogosto predpisuje demenčnim bolnikom za obvladovanje VPSD. Zaradi delovanja na histaminske receptorje povzroča sedativne učinke, zato se pogosto predpisuje za nespečnost. Motnje spanja se pri demenci pojavljajo z napredovanjem obolenja. Problematika nespečnosti se pri posameznem bolniku sicer izraža zelo različno. Med motnjami spanja so najpogostejša nočna prebujanja, težave z uspavanjem in motnje dnevno-nočnega ritma. Bolniki so lahko preko noči zbujeni in celo hiperaktivni, preko dneva pa imajo krajša ali daljša obdobja spanja in dremeža. Trenutno ni na voljo randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi pokazale, katera skupina zdravil je najprimernejša za farmakološko zdravljenje nespečnosti pri demenčnem





bolniku. Obvladovanje težav, povezanih z nespečnostjo, tako pogosto vodi v neustrezno predpisovanje zdravil (21). Zaradi antiholinergične aktivnosti lahko olanzapin poslabša nekatere že prisotne težave pri bolnici (kognitivni upad, zaprtje). Pri gospe je bil uveden olanzapin v odmerku 10 mg dnevno brez ustrezne titracije, čeprav se je v kliničnih raziskavah pokazalo, da so za obvladovanje VPSD učinkoviti že nižji odmerki. Višji odmerki antipsihotikov predstavljajo predvsem tveganje za pojav neželenih učinkov (22). Ker je gospa trenutno stabilna in je bilo zdravilo predpisano že pred enim letom, je smiselno poskusiti s postopnim ukinjanjem.

V DSO imajo dementni bolniki pogosto predpisane benzodiazepine po potrebi, da lahko medicinska sestra ob odsotnosti zdravnika ukrepa v primeru nespečnosti, nemira. Kadar je zdravljenje z benzodiazepini utemeljeno, se priporoča uporaba kratkodelujočih benzodiazepinov brez aktivnih metabolitov (alprazolam, oksazepam, lorazepam), v nizkih odmerkih in za kratek čas. Diazepam je zaradi dolge razpolovne dobe in aktivnih metabolitov manj primerno zdravilo za starostnike (5). Pri starejših se razpolovni čas diazepam podaljša, z 20–48 ur na 90 ur, zato se učinek zdravila (prekomerna sedacija) lahko kaže še naslednji dan (16). Še posebej se odsvetuje predpis v redni terapiji. Zdravniku smo svetovali ukinitiv diazepam in predpis kratkodelujočega benzodiazepina v nizkem odmerku.

Pri osebah z demenco je bolečina pogosto prisotna. Gospa ima predpisan paracetamol v nizkem odmerku (2x500 mg). Vzroki za bolečino so pri dementnih bolnikih isti kot pri ostalih starostnikih: revmatični artritis, osteoporoza, zlom kolka in mišično-skeletna bolečina, ki je povezana s starostjo. Pri osebah z demenco, ki niso zmožne verbalnega komuniciranja, je izražanje bolečine ovirano oz. omejeno. Značilnosti bolečine pri obolelih so prepoznane preko naslednjih oblik vedenja: vokalizacije, glasnega dihanja, mimize, nemira in napetosti, agresivnosti ali otopelosti. Bolečina pri obolelih z napredovalo demenco se torej kaže z vedenjskimi in čustvenimi motnjami, zato je njeno ocenjevanje ključnega pomena, da se izognemo neustreznemu predpisovanju psihotropnih zdravil (23). Glede na to, da gospa že dalj časa prejema nizke odmerke paracetamola, smo zdravniku svetovali evalvacijo terapije in jemanje analgetika zgolj po potrebi.

Tudi potek ostalih pridruženih bolezni, se sčasoma spreminja. Nema lokrat lahko opazimo, kako pri bolnikih, ki se vrsto let zdravijo zaradi povišanega tlaka, le-ta naenkrat upade, terapija po ostane nespremenjena. Glede na izmerjen nizek krvni tlak, smo predlagali ponovno merjenje in ob hipotenzivnih vrednosti krvnega tlaka, ukinitiv amlodipina.

Med zdravili, ki se pogosto neustrezno predpisujejo, so tudi diuretiki vhodnega kraka Henleyeve zanke. Gospa je imela predpisan furosemid že dalj časa, brez jasne indikacije. Furosemid je simptomatsko zdravilo, ki se uporablja ob simptomih kongestije pri srčnem popuščanju in kronični ledvični bolezni ter za zdravljenje ascitesa pri jetrni cirozi (16). Redkeje se predpisuje za zdravljenje visokega krvnega tlaka. Neprimerno je njegovo predpisovanje za odpravljanje edemov kot posledica jemanja kalcijevih antagonistov. Edem nastane zaradi dilatacije prekapilarnih sfinktrov in arteriol ter je po svoji naravi lokaliziran. Z uporabo furosemida ga ne moremo dobro odpraviti. Neustrezna je tudi njegova uporaba za odpravljanje edemov spodnjih okončin, ki so posledica kronične venske insuficience (24). Zdravniku smo predlagali, da se ponovno opredeli glede nadaljevanja zdravljenja.

#### PREDLOG TERAPIJE

- Ukinitiv: amlodipin 5 mg, solifenacin 10 mg, paracetamol 500 mg
- Olanzapin 5 mg (postopno ukinjanje, ob tem spremljanje pojava VPSD)
- Diazepam 5 mg (predpis kratkodelujočega BZ po potrebi: npr. alprazolam 0,25mg, lorazepam 0,5 mg)
- Laktuloza 3,3g/5 mL redno 2 žlici zjutraj
- Bisakodil 5 mg po potrebi
- Furosemid 40 mg (opredelitev glede nadaljevanja zdravljenja)

## 3 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 2

74-letna gospa je bila napotena v ambulanto farmacevta svetovalca zaradi slabosti in bruhanja, ki se je pojavilo ob zadnjem dvigu zdravil za Parkinsonovo bolezen (PB). Poleg PB se je zdravila še za sladkorno boleznijo, demenco, inkontinenco in anemijo zaradi pomanjkanja železa. Sladkorna bolezen je imela dobro nadzorovano s strani diabetologa (K-HbA1C: 7,2 %), zdravila za demenco ji je predpisal psihiater (KPSS: 24/30), PB je bila vodena pri nevrologu. Osebna zdravnica ji je zaradi nekoliko znižanih vrednosti železa (S-železo: 13,1 µmol/L, K-Hb: 114 g/L) uvedla peroralno nadomeščanje železa. V laboratorijskih izvidih ni bilo ostalih večjih odstopanj. Za zdravljenje slabosti ji je zdravnica predpisala metoklopramid (domperidon v tistem času ni bil dobavljiv).

Predpisana redna terapija:

- Gliklazid MR 60 mg, 1 tableta zjutraj
- Sitagliptin 50 mg/metformin 1000 mg, 2-krat 1 tableta
- Mirabergon 50 mg, 1 tableta zjutraj
- Levodopa 200 mg/karbidopa 50 mg/entakapon 200 mg, 5-krat 1 tableta
- Rivastigmin TDO 9,5 mg/24 h, 1 obliž na 24 ur
- Železov (II) sulfat 80 mg, 1 tableta pri kosilu

Terapija po potrebi:

- Metoklopramid 10 mg, do 3-krat 1 tableta po potrebi, ob slabosti

### 3.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

Po pregledu dokumentacije je bilo razbrati, da so gospe pred kratkim povečali odmerek zdravila za demenco (rivastigmin TDO 9,5 mg/24 h), kot tudi zdravila za zdravljenje PB (levodopa 200 mg/karbidopa 50 mg/entakapon 200 mg). Slabost s siljenjem na bruhanje je najverjetneje posledica dviga odmerka obeh zdravil hkrati. Številna zdravila so lahko vzrok za pojav slabosti. V center za bruhanje gastrointestinalne impulze prenaša visceralno živčevje. Pri bruhanju sodeluje pet receptorjev z nevrotansmitterji: muskarinski M1 z acetilholinom, dopaminski D2 z dopaminom, histaminski H1 s histaminom, 5-hidroksitriptamin (HT)-3 s serotoninom in nevrokinin 1 s substanco P (25).

Gospa ima v terapiji antidementiv rivastigmin. AChEI se uporabljajo tudi pri zdravljenju demence ob Parkinsonovi bolezni. V te namene je registriran le rivastigmin, čeprav so se v raziskavah vsi trije izkazali za podobno učinkovite (26). Slabost kot neželeni učinki AChEI je posledica prevelike stimulacije holinergičnega sistema. Ta neželeni učinek se pojavlja pogosto, ampak je slabost navadno prehodne narave in se ob postopnem uvajanju redkeje pojavi. S počasno titracijo (prvi mesec uvajamo v najnižjem možnem odmerku), jemanjem zvečer in po jedi lahko ta neželeni učinek zmanjšamo. V primeru, da ima bolnik kljub temu težave in zdravilo težko prenaša, se lahko odločimo za zamenjavo zdravilne učinkovine ali pa uporabimo transdermalne obliže, ki izkazujejo manjše pojavljanje neželenih učinkov (2, 27). Iz obližev se rivastigmin sprošča kontinuirano, zato so manjša nihanja koncentracij v krvi. Ker se učinkovina pri uporabi obliža izogne prehodu skozi želodec, gastrointestinalni trakt in jetra, so potrebni tudi nižji odmerki za doseg terapijskega učinka (28).

Slabost je pogost neželeni učinek tudi ob nenadnem dvigu dopamina pri zdravljenju PB (levodopa 200 mg/karbidopa 50 mg/entakapon 200 mg). Z jemanjem ob jedi, lahko ta neželeni učinek zmanjšamo. Potrebno se je izogibati le obrokov z visoko vsebnostjo beljakovin. Levodopa tekmuje za iste transporterje v steni tankega črevesa in krvno-možganski pregradi kot nekatere aminokisliline, zato se lahko zmanjša njena učinkovitost. To je še posebej izrazito pri napredovali bolezni, ko se uporabljajo visoki odmerki levodope (29). Prehodno znižanje odmerka lahko odpravi težave s slabostjo, vendar pa tvegamo, da se poslabšajo simptomi PB (npr. motorična fluktuacija), zaradi katerih je prišlo do dviga odmerka.

Metoklopramid ni primerno zdravilo za zdravljenje slabosti pri bolnikih s PB. Je antagonist dopamina, ki prehaja v CŽS, kjer se veže na dopaminske receptorje, zato lahko izniči delovanje antiparkinsonikov. Zdravilo izbora za zdravljenje slabosti ob PB je domperidon. Domperidon ne prehaja v CŽS. Z zaviranjem perifernih dopaminskih receptorjev v prebavilih in centralnih dopaminskih receptorjev v kemo-receptorskem področju podaljšane hrbtenjače (ki leži zunaj krvnomožganske pregrade), preprečuje slabost in uravnava prebavo. Prevladuje periferni učinek na dopaminske receptorje (16).

#### PREDLOG TERAPIJE

Osební zdravnici smo svetovali ukinitve metoklopramida in predpis domperidona 10 mg v odmerku do 3-krat na dan 1 tableta ter znižanje odmerka obliža z rivastigminom na 4,6 mg/24 h v kolikor bi slabost še vedno vztrajala. Nižanje odmerka antidementiva predstavlja za bolnico manjše tveganje kot nižanje odmerkov zdravil za PB, ki naj ostane v presoji nevrologa.

## 4 SKLEP

Obravnava bolnika z demenco je za vsakega farmacevta izziv, saj so si bolniki med seboj zelo različni in tudi sama bolezen se odraža na različne načine. Na voljo je malo dobro zasnovanih kliničnih raziskav, ki bi nam pomagale pri odločitvah glede primernosti terapije. Zato je zelo pomemben individualen pristop k vsakemu bolniku, predvsem pa timsko sodelovanje z zdravnikom družinske medicine, psihiatrom in drugim osebjem v DSO.

# 5 LITERATURA

1. Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje. *Strategija obvladovanja demence v Sloveniji do leta 2020*. April 2016.
2. Marušec M, Koraki. Korak 1, demenca. *Multidisciplinarno psihogeriatrično srečanje za zdravnike specialiste in specializante psihiatrije, družinske medicine ter farmacevte*. Maribor, 2018.
3. Parsons C. Polypharmacy and inappropriate medication use in patients with dementia: an under-researched problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2017; 8 (1):31-46.
4. Pozzi FE, Conti E, Appollonio I, Ferrarese C, Tremolizzo L. Predictors of response to acetylcholinesterase inhibitors in dementia: A systematic review. *Front Neurosci*. 2022; 16:998224.
5. Darovec J, Kogoj A, Kores Plesničar B et al. *Smernice za obravnavo pacientov z demenco*. Viceversa, 2013.
6. American Geriatric Society 2023 Beers Criteria Update Expert Panel. *American Geriatric Society 2023 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*. *JAGS* 2023; 71:2052-2081.
7. O'Mahoney D, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European Geriatric Medicine* 2023; 14:625-632.
8. Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA: Potentially inadequate medications in the elderly: PRISCUS 2.0-first update of the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 3–10.
9. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725-731.
10. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann P A. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 861-875.
11. Gray Shelly L, Hanlon Joseph T. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2016; 7(5): 217-224.
12. Gray Shelly et al. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175(3): 401-407.
13. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, Shulman KI, Lee PE, Rochon PA. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 11;165(7):808-13.
14. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. *Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment*. *J Urol*. 2015 May;193(5):1572-80.
- The International Psychogeriatric Association (IPA) complete guides to behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) – specialists guide. Version 2015.
15. Centralna baza zdravil. [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 28]. Available from: [www.cbz.si](http://www.cbz.si)
16. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R; DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):151-7.
17. UpToDate. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 28]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-neuropsychiatric-symptoms-of-dementia?search=neuropsychiatric%20symptoms%20of%20dementia&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-neuropsychiatric-symptoms-of-dementia?search=neuropsychiatric%20symptoms%20of%20dementia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
18. Antipsychotic Deprescribing Algorithm 2018. Dosegljivo na naslovu: <https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/AP-deprescribing-algorithm-2018-English.pdf>
19. Miarons M et al. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(11):1389-1398.
20. UpToDate. Sleep-wake disturbances and sleep disorders in patients with dementia. [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 28]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/sleep-wake-disturbances-and-sleep-disorders-in-patients-with-dementia?search=bpsd%20dementia&topicRef=5082&source=see\\_link#H1659421](https://www.uptodate.com/contents/sleep-wake-disturbances-and-sleep-disorders-in-patients-with-dementia?search=bpsd%20dementia&topicRef=5082&source=see_link#H1659421)
21. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
22. Kobenta R. Celostni pristop k ugotavljanju in obravnavi bolečine pri obolelih z demenco: na dokazih podprta priporočila za dobro prakso. *Obzornik zdravstvene nege* 2014; 48(3): 227-237.
23. Jelka Lindič et al. *Bolezni ledvic*. Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo. 3. izdaja. 2014.
24. Bashashati M, McCallum RW. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan5;722:79-94.
25. Žakelj N, Menih M, Rakuša M. Kognitivni upad in demenca pri Parkinsonovi bolezni. *Zdrav Vestn*. 2020;89(9–10):539–51.
26. NHS Education for Scotland (Pharmacy). *The pharmaceutical care of people with dementia*. [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://www.nes.scot.nhs.uk/media/ilkd2czp/pharmaceutical-care-of-people-with-dementia-2014.pdf>
27. Locatelli I, Mrhar A. Odmerjanje zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni. *Farmacevtski vestnik* 2008; 59: 79-85.
28. Boelens Keun JT, Arnoldussen IA, Vriend C, van de Rest O. Dietary Approaches to Improve Efficacy and Control Side Effects of Levodopa Therapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2021 Dec 1;12(6):2265-2287.

# KLINIČNI PRIMER – IZZIVI FARMAKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA MULTIPLE SKLEROZE

## CLINICAL CASE – CHALLENGES OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTORICA / AUTHOR:

Danila Hriberšek, mag. farm., spec.

*Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,  
Oblakova 5, 3000 Celje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: danila.hribersek@sb-celje.si

## 1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je napredujoča avtoimuna vnetna nevrodegenerativna, demielinizacijska bolezen centralnega živčnega sistema, ki prizadene najpogosteje mlajše odrasle

## POVZETEK

Multipla skleroza je napredujoča avtoimuna vnetna nevrodegenerativna, demielinizacijska bolezen centralnega živčnega sistema. Prizadene mielinske ovojnice živčnih vlaken, ki so pomembne pri prevajanju živčnih impulzov. Pri vsakem posamezniku poteka drugače. Še vedno ni ozdravljiva. Z njo se najpogosteje soočijo mlajši odrasli med 20. in 40. letom starosti. Pri večini bolnikov gre za recidivno remitenten potek bolezni. Recidivno remitentna oblika multiple skleroze poteka v zagonih. Med zagoni bolezen ne napreduje. Sčasoma preide v sekundarno napredujočo obliko. Nekateri zbolijo za primarno napredujočo obliko multiple skleroze, pri kateri se znaki bolezni postopoma, vendar nepretrgoma, slabšajo. Še ne tako daleč nazaj je multipla skleroza povzročala pri večini obolelih hitro napredovanje bolezni. Danes zgodnje odkrivanje bolezni, pravočasno postavljena diagnoza, predvsem pa razvoj novih zdravil in sodobni načini zdravljenja, nudijo obolelim upanje za ustavitev ali vsaj dolgoročno upočasnitev napredovanja bolezni. Danes imamo na voljo več kot 12 različnih zdravilnih učinkovin za zdravljenje multiple skleroze in prognoza je vedno boljša. Med zdravljenjem je včasih potrebna tudi menjava zdravila, ki terapevta postavi pred izziv.

## KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, sodobno zdravljenje, menjava zdravila

## ABSTRACT

Multiple sclerosis is a progressive autoimmune inflammatory neurodegenerative disease of the central nervous system. Its progress varies among individuals. It is still incurable. The prevalence is highest among individuals between the ages of 20 and 40. The most common disease course is relapsing-remitting multiple sclerosis, which is characterized by a pattern of relapses. The disease does not progress between relapses. Over time, it changes into secondary progressive multiple sclerosis. Some suffer from the primary progressive form of multiple sclerosis, in which the symptoms of the disease gradually but continuously worsen. Not long ago, multiple sclerosis caused rapid progression of the disease in most patients. Today, early detection of





the disease, timely diagnosis, and above all the development of new medication and modern treatment methods, offer patients hope to stop or at least slow down the progression of the disease in the long term. We now know of more than 12 medicines for the treatment of multiple sclerosis and the prognosis is improving. During treatment, therapeutic substitution is sometimes necessary, which has proved challenging for therapists.

#### KEY WORDS:

multiple sclerosis, modern treatment, therapeutic substitution

med 20. in 40. letom starosti. Prognoza bolezni je danes boljša, saj imamo na voljo več kot 12 različnih zdravilnih učinkovin za zdravljenje (2). Sodobni načini zdravljenja MS so usmerjeni v čim zgodnejši začetek zdravljenja z ustreznim zdravilom, s katerim želimo zaustaviti oziroma dolgoročno upočasniti sicer dokaj nepredvidljivi potek te bolezni (3). Zdravljenje MS je v fazi hitrega napredka z več novimi zdravili, ki so dosegla trg ali bodo dana na trg v bližnji prihodnosti. To zagotavlja nove priložnosti za individualizirano zdravljenje in ustvarja nove izzive v zvezi s spremljanjem aktivnosti bolezni ter dolgoročnimi vprašanji o varnosti in učinkovitosti novih zdravil pri bolnikih z napredujočo boleznijo.

## 2 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 1

### 2.1 PRVIČ PRI NEVROLOGU

Pri starosti 22 let je bila pacientka prvič v nevrološki ambulanti Splošne bolnišnice Celje. V ambulanto jo je napotil okulist zaradi dvojnega vida, ki se je pojavil pred nekaj dnevi. Tožila je tudi zaradi občasnih glavobolov in vrtoglavice. Nevrolog je posumil na nevrodegenerativno obolenje in predlagal diagnostiko za izključitev ali potrditev MS. Zaradi depresivnega razpoloženja ji je predpisal antidepresiv escitalopram v dnevnem odmerku 10 mg. Opravila je magnetno resonanco, na kateri so bila vidna posamezna hiperintenzivna žarišča. Radiolog je potrdil, da gre pri pacientki za demielinizacijski proces. Prva hospitalizacija na Nevrološkem oddelku je bila namenjena diagnostiki obo-

lenja. Opravili so lumbalno punkcijo, ki je potrdila demielinacijsko obolenje. Pacientka takrat ni imela hujših težav, zato se za kortikosteroidno terapijo niso odločili. Čez mesec dni je bila zaradi poslabšanja ponovno sprejeta na Nevrološki oddelek. Poslabšanje se je kazalo kot mravljinčenje v okončinah in čudnih občutkih v podplatih, zato je prejela tridnevno intravensko terapijo z metilprednizolonom v dnevnom odmerku 1 g, po katerem je prišlo do delnega izboljšanja, saj simptomi niso popolnoma izzveneli. Prejela je recept za inhibitor protonske črpalke in priporočilo za kontrolo v roku treh mesecev. Redno je jemala antidepresiv in peroralno kontracepcijo. Podana je bila vloga za imunomodulatorno zdravljenje.

### 2.2 ZAČETKI ZDRAVLJENJA

Po letu in treh mesecih je začela zdravljenje z interferonom 1b. Prvi odmerek je prejela v bolnišnici, zatem je z zdravljenjem na 48 ur nadaljevala doma. Pred aplikacijo interferona je jemala še 500 mg paracetamola in 10 mg loratidina za preprečevanje neželenih učinkov zdravila. Zdravljenje je dobro prenašala. Hodila je na redne kontrole, na katerih so spremljali potek bolezni s slikovno diagnostiko. Sedem let po postavitvi diagnoze in rednega zdravljenja z interferonom, je sledilo ponovno poslabšanje in hospitalizacija. Opisovala je mravljinčenje v nogah, težave s hojo in občasen megljen vid. EDSS ocena je znašala 0,5.

Prejela je tridnevno terapijo s kortikosteroidom metilprednizolonom. V dokumentaciji je zabeleženo, da sta s partnerjem v tistem času načrtovala nosečnost.

Leto dni kasneje je bila potrebna prva menjava terapije zaradi odhoda zdravila s tržišča. Interferon so zamenjali z glatiramerijevim acetatom v odmerku 40 mg podkožno, 3-krat tedensko. Prejemala ga je do začetka leta 2018. Zaradi slabšega prenašanja in želje po večji učinkovitosti zdravljenja, so uvedli natalizumab v intravenski aplikaciji na 4 tedne.

#### ALI VESTE?

- Razširjena lestvica stopnje prizadetosti (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS) je eno najstarejših in verjetno najpogosteje uporabljenih ocenjevalnih orodij za multiplo sklerozo (4). Je orodje, s katerim določamo stopnjo okvare, ki je nastala zaradi MS. Lestvico nevrologi uporabljajo za spremljanje sprememb v stopnji invalidnosti pacienta skozi čas. Lestvica EDSS se giblje od 0 do 10 v korakih po 0,5 enote, kar predstavlja višjo stopnjo invalidnosti.



## 2.3 ZDRAVLJENJE Z NATALIZUMABOM

### ALI VESTE?

- Natalizumab je rekombinantno humanizirano protitelo anti- $\alpha$ 4-integrin, proizvedeno na celični liniji miši in podgan z uporabo tehnologije rekombinantne DNA. Zdravilo je indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri odraslih z zelo aktivno recidivno remitentno (RR) MS. (5) Na tržišču je v dveh farmacevtskih oblikah, intravenski in podkožni. Aplikacije zdravila so navadno na 4 tedne.

Drugo aplikacijo natalizumaba je prejela v mesecu aprilu 2018. EDSS ocena je znašala 1,0.

Dan pred tretjo aplikacijo natalizumaba je opravila laboratorijske preiskave krvi (pregled hemograma, diferencialne krvne slike, določili so vnetne mediatorje, elektrolite, ledvične retente in encime jetrne funkcije ter protitelesa na virus Johna Cunninghama (JCV). Izvidi so bili v mejah normale. Za protitelesa JCV je prejela negativen izvid. Na nevrološkem pregledu oktobra 2018 je prejela oceno EDSS 1,5. Januarja 2019 je sledila enajsta aplikacija natalizumaba. Nov izvid anti-JCV titra je bil pozitiven (0,62). Do leta 2024

### ALI VESTE?

- Virus JC povzroča progresivno multifokalno levkoencefalopatija (PML), ki je demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja in je najpogostejša klinična manifestacija okužbe centralnega živčnega sistema z virusom JC. Okužba z virusom JC je možna z vdihavanjem ali zaužitjem kontaminirane vode. Pri 85 % odrasle populacije so prisotna protitelesa proti virusu, kar kaže na predhodno asimptomatsko izpostavitve ali možnost latentne okužbe v sečnem traktu, kostnem mozgu, oziroma vranici. Reaktivacija JCV in razsoj po krvi v centralnem živčnem sistemu sta posledica zelo oslABLJENE celične imunosti (6). PML je eden najresnejših z zdravljenjem povezanih zapletov, s katerimi se srečujejo bolniki z MS. PML je resen zaplet pri zdravljenju MS, ki je najpogosteje povezan z natalizumabom. Indeks  $> 0,40$  označuje pozitivnost protiteles proti JCV, indeks  $< 0,20$  označuje negativnost protiteles proti JCV in indeks  $\geq 0,20$ , vendar  $\leq 0,40$  označuje nedoločen odziv, ki zahteva nadaljnjo oceno v potrditvenem testu.

je prejela skupno 65 odmerkov natalizumaba, v začetku vsake 4 tedne. Zdravilo je bilo v prvih letih njenega zdravljenja še v intravenski obliki, kasneje je na tržišče prišla tudi za odmerjanje prijaznejša, podkožna oblika zdravila. V obdobju pandemije se pacientka ni želela cepiti proti covidu-19. Decembra 2021 je prejela 47. odmerek. Takratno magnetno resonančno slikanje ni pokazalo napredovanja bolezni. Znakov za PML ni bilo. Takratna ocena EDSS je bila celo 0. Maja 2021 je bila odvzeta kri za kontrolni JCV, ki je bil pozitiven v titru 0,76. Režim odmerjanja smo zaradi nevarnosti PML podaljšali na 5 tednov. V letu 2022 je dvakrat prebolela okužbo s covidom-19. Režim odmerjanja smo nekajkrat, zaradi prebolevanja okužb, podaljšali celo na 6 tednov. Vsako podaljšanje režima aplikacije zdravila poveča tveganje za relaps bolezni. Kljub daljšim odmernim intervalom je do leta 2023 zdravljenje z natalizumabom potekalo brez večjih zapletov. Pacientka je na pregledih pred aplikacijo zdravila nekajkrat potožila zaradi ponovnega mravljinčenja okončin.

Oktober 2023 je poročala o manjšem poslabšanju vida. Na slikovni diagnostiki je bila v primerjavi s preiskavo pred tremi meseci vidna nova lezija. Radiolog je opisal blag progres bolezni, vendar brez znakov za PML. Ocena EDSS je bila 1,0.

## 2.4 PREHOD NA ZDRAVLJENJE Z OKRELIZUMABOM

V novembru 2023 se je zaradi kliničnih znakov zagona senzibilitetne narave ter povišanega tveganja za PML, ob dolgotrajnem zdravljenju z natalizumabom, zdravnik odločil za menjavo natalizumaba z okrelizumabom. Konec novembra je prejela prvi odmerek okrelizumaba, drugi del prvega cikla zdravljenja pa 14 dni kasneje. Zatem naj bi zdravilo prejela na pol leta.

### ALI VESTE?

- Nocreilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki selektivno tarčno učinkuje na CD20, celični površinski antigen, prisoten na pre-B in zrelih limfocitih B. Po vezavi na celično površino na limfocite B povzroči od protiteles odvisno celično citolizo in s komplementom posredovano lizo. Po 2 začetnih intravenskih odmerkih, danih v razmiku dveh tednov, se naslednji intravenski odmerki dajejo vsakih 6 mesecev. Zdravilo je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze, ki imajo klinično ali s slikovno diagnostiko opredeljeno aktivno bolezen (8).

V decembru se je pojavilo poslabšanje vida, zato smo ponovili pulzno zdravljenje s kortikosteroidom. V januarju 2024 je zaradi vztrajanja motnje vida prejela še humane imunoglobuline v dnevnom odmerku 35 g, 5 dni zapored. Zaradi preprečevanja trombotičnih zapletov je ob terapiji prejela zaščitni odmerek nizkomolekularnega heparina. Sledilo je postopno izboljšanje.

Trenutno je stanje pri pacientki z visoko aktivno obliko RR MS enako. Še vedno se, kljub napredovanju bolezni, oklepa svojih škodljivih razvad. Dnevno pokadi do 10 cigaret in občasno uživa kanabinoidno smolo. Od zdravil redno prejema antidepresiv duloksetin (60 mg/dan), bisoprolol (2,5 mg/dan), pantoprazol (40 mg/dan) in vitamina B1 in B6 (200 mg/dan). Po EDSS je bila nazadnje ocenjena z 2,5.

## 3 RAZPRAVA

Iz opisanega primera je razvidno, da je kritična točka v poteku zdravljenja ravno menjava farmakoterapije. S farmakološkim zdravljenjem je pacientka začela kmalu po postavljeni diagnozi MS. Zdravila se je ves čas in zdravila je redno prejela. Kljub uspehu zdravljenja z zdravili in skrbnem spremljanju pacientke vidimo, da bolezen ubira svojo pot. Pri izboru novega zdravila smo poskušali upoštevati aktivnost bolezni in seveda pričakujemo, da bo zdravilo bolezen ustavilo. Pacientka ima šele 36 let. Še vedno razmišlja o materinstvu. Pogoj za uspešno nosečnost in materinstvo pa je vsekakor stabilizacija bolezni in skrbno tehtanje med tveganjem in koristijo zdravljenja z zdravilom ter upoštevanje obstoječih smernic zdravljenja (9, 10).

## 4 SKLEP

Pri nekaterih pacientih zdravila ne učinkujejo, prenehajo učinkovati ali pa jih moramo kljub učinkovitosti ukiniti zaradi neželenih učinkov. Težko naprej napovemo, kako bo potekalo zdravljenje. Pomagati pacientom pri obvladovanju negotovosti v zvezi z zamenjavo ali prekinitvijo zdravljenja ter spremljanje zdravljenja z zdravili so ključne naloge kliničnega farmacevta v timu, ki obravnava pacienta z MS.

Stalno spremljanje zdravljenja z zdravili je ključna sestavina dolgoročne oskrbe osebe z MS (11).

Danes imamo za zdravljenje MS na voljo številna zdravila, ki na sam proces bolezni delujejo prek različnih mehanizmov in imajo različne profile neželenih učinkov. Zdravilom, s katerimi spreminjamo potek bolezni, je skupno, da so usmerjena na sam vnetni proces. Z zdravili zmanjšujemo verjetnost nastanka novega zagona in pojava novih demielinizacijskih lezij. Pričakujemo še razvoj zdravil, ki bi zaščitila živčne celice pred propadanjem ali bi jih celo obnovila. Pri izboru ustreznega zdravila nam pomagajo podatki iz kliničnih raziskav, sodobna diagnostika in dobra dostopnost strokovnjakov, ki so specializirani za zdravljenje MS. Centri za zdravljenje MS združujejo strokovnjake različnih profilov, ki ne spremljajo le zdravljenja. Pacientom pomagajo načrtovati prihodnost ob napredovanju bolezni, skrbijo za izobraževanje svojcev ter nenazadnje ozaveščajo javnost o prisotnosti bolezni in težavah posameznikov, ki se z boleznijo spopadajo.

## 5 LITERATURA

1. Delo. Iskanje novih načinov zdravljenja multiple skleroze [Internet]. 7.7.2021. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: <https://www.delo.si/dpc-zdravje/iskanje-novih-nacinov-zdravljenja-multiple-skleroze/>.
2. Moja MS. Načela uspešnega zdravljenja multiple skleroze [Internet]. [citirano 2. februar 2024]. Dostopno na: <https://www.mojams.si/clanki/nacela-uspesnega-zdravljenja-multiple-skleroze>.
3. Zdravstveni portal. Nova era zdravljenja bolnikov z multiple sklerozo - podrobneje o tem asist. Lina Savšek in prof. dr. Uroš Rot [Internet]. [citirano 2. februar 2024]. Dostopno na: <https://www.zdravstveniportal.si/zdravje/bolezni/842/multipla-skleroza-uros-rot-lina-savsek>.
4. Mediatelly. O tem orodju. [Internet]. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: <https://mediatelly.co/si/tools/EDSS>.
5. Centralna baza zdravil. Podrobni podatki o zdravilu Tysabry 300 mg koncentrat za infundiranje, informacije o zdravilu [Internet]. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: [https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_sl.pdf).
6. eSiNAPSA. Progresivna multifokalna encefalopatija [Internet]. Zabret U, Šurlan Popovič K. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: [https://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/20148/137/Progresivna\\_multifokalna\\_encefalopatija](https://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/20148/137/Progresivna_multifokalna_encefalopatija)
7. Mansoor S, Mullane G, Adenan MH, Kelly S, Water A, McPartland G, idr. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in multiple sclerosis (MS): "a case report from Ireland with review of literature, clinical pitfalls and future direction". *Egypt J Neurol Psychiatr*

- Neurosurg [Internet]. 2021 [citirano 2. februar 2024];57(1). Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33437143/>.
8. Centralna baza zdravil. Podrobni podatki o zdravilu Ocrevus 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, informacije o zdravilu [Internet]. [citirano 5. februar 2024]. Dostopno na: [https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_sl.pdf).
9. yer P, Dobsoncorresponding R. Multiple Sclerosis in Pregnancy: A Commentary on Disease Modification and Symptomatic Drug Therapies. *Neurol Ther.* [Internet]. 2023 Feb; 12(1): 1–10. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9837363/>.
10. Graham EL, Bove R, Costello K, Crayton H, Jacobs DA idr. Practical Considerations for Managing Pregnancy in Patients With Multiple Sclerosis, Dispelling the Myths. *Neurology: Clinical Practice* [Internet] 2024;14:e200253. Dostopno na: <https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/CPJ.000000000200253>.
11. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Continuum. Multiple Sclerosis and other CNS Inflammatory Diseases* p. 715-735 2019 Jun;25(3):715-735.

## PRAZNOVANJE TEDNA HOMEOPATIJE Z OKROGLO MIZO

Maruša Hribar



V tednu od 10. do 16. aprila tradicionalno praznujemo teden homeopatije (*World Homeopathy Awareness Week*). Časovno ta teden sovпада z rojstvom ustanovitelja homeopatije dr. Samuela Hahnemanna.

Letos smo praznovanje obeležili z okroglo mizo, ki jo je organizirala Homeopatska sekcija pri SFD. Na okrogli mizi smo sodelovali: Darja Potočnik Benčič (predsednica Lekarniške zbornice Slovenije), Maruša Hribar (predsednica Homeopatske sekcije SFD), Mirjam Blatnik (predsednica Slovenskega veterinarskega homeopatskega društva), Alenka Vilfan Gobec (JAZMP), Indira Zanco (IO Homeopatske sekcije), Brigita Jurjavčič Koračin (IO Homeopatske sekcije), Božidara Vulović (IO Homeopatske sekcije), Helena Mohorko (IO Homeopatske sekcije).

Na okrogli mizi smo s konstruktivnim dialogom sodelovali predstavniki inštitucij s področja homeopatije: Lekarniška zbornica Slovenije, Homeopatska sekcija pri SFD, JAZMP in Slovensko veterinarsko homeopatsko društvo. Vsi člani homeopatske sekcije SFD in drugi so bili lahko prisotni na daljavo s pomočjo platforme Zoom.

Homeopatska sekcija pri SFD združuje več kot 240 članov Slovenskega farmacevtskega društva, kot prva sekcija je Homeopatsko sekcijo izbralo 128 magistrov farmacije. Sekcija se zavzema za izobraževanje magistrov farmacije, svetovanje magistrov v lekarni, aktivno farmacevtsko skrb, podkrepljeno z nasveti, in spremljanje poteka zdravljenja. Skrbimo za ozaveščanje javnosti o homeopatiji in se povežujemo s kolegi iz tujine. Sekcija sodeluje pri zagotavljanju



homeopatskih zdravil na tržišču in odgovornosti za nomenklaturo. Sodelovali smo pri terminološkem farmacevtskem slovarju s področja homeopatije. Magistri farmacije v lekarni se posvečamo ohranjanju zdravja in skrbi za dobro počutje obiskovalcev lekarn. Homeopatija, kot del integrativne komplementarne holistične medicine, predstavlja celostni pristop k zdravljenju in obravnavi pacienta kot posameznika (personalizirana medicina), zato je pomemben doprinos h kakovostni klinični zdravstveni obravnavi vseh skupin ljudi, tako tistih, ki so že bolni, in tistih, ki so še zdravi.

Lekarniška zbornice Slovenije se zavzema za izobraževanja iz homeopatije. Organizira osnovno izobraževanje, ki je sestavljeno iz 12 modulov. To izobraževanje je končalo 384 magistrstov farmacije. Nadaljevalno usposabljanje je organizirano enkrat letno in je namenjeno poglobljanju znanj iz homeopatije za tiste, ki so že pridobili dodatno specialno znanje s področja homeopatije.

Registracijo homeopatskih zdravil oz. izdajo dovoljenj za promet v skladu s slovensko in evropsko zakonodajo ureja Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Na slovenskem tržišču je registriranih 117 homeopatskih zdravil.

Slovensko veterinarsko homeopatsko društvo skrbi za osveščanje in izobraževanje veterinarjev ter lastnikov živali s področja veterinarske homeopatije.

Sodobna medicina človeku nudi neprecenljivo pomoč in se nenehno razvija. Na drugi strani pa moramo priznati, da se včasih preveč posvečamo odpravi posledic, namesto da bi poiskali vzroke. Ko nastanejo hude posledice na človekovem zdravju, je takšna situacija prav gotovo eden največjih izzivov za posameznika. Homeopatija nudi možnost nagovora različnih sprememb v celotnem spektru človekovega počutja – od fizičnih, miselnih in čustvenih nihanj.

Tu vidimo posebno vlogo homeopatije. Pomaga nam lahko namreč tudi preventivno in nas hkrati uči, da smo zavestni glede tega, kako se počutimo in kaj se nam dogaja. Ko nastopi kronična bolezen, je pogosto potrebna konkretnjša pomoč. Posledic ne doživlja le posamezna oseba, temveč cela družina in družba.

Homeopatija, ki jo zahtevajo milijoni uporabnikov in uporabnic v Evropski uniji, ima potencial, da humanizira sodobno medicino in razširi njen pogled – ne samo v bolezen, temveč v zdravje in dobro počutje v najširšem pomenu. Ljudje se odločajo za homeopatsko zdravljenje zaradi celostnega pristopa, cenovne ugodnosti in varnosti. Danes se prebivalci in prebivalke Evrope zavedajo odgovornosti za svoje zdravje in za svoje življenje. Pomoč v homeopatiji poiščejo takrat, ko jim običajno zdravljenje ne nudi zadovoljivih rezultatov, poleg tega so zaskrbljeni zaradi neželenih učinkov nekaterih zdravil. Izbira homeopatije zrcali njihove vrednote in filozofsko naravnost k celostnemu dožemanju življenja in zdravja.

V svetovnem merilu se priljubljenost homeopatije, merjeno v odstotkih na celotno prebivalstvo posameznih držav, odraža: v Franciji več kot 50 % populacije uporablja homeopatijo, malo manj v Nemčiji in drugih zahodno evropskih državah, 30–40 %, ter na Poljskem 30 % .

Naj zaključim, da je bil Hahnemann zagovornik tega, da človek ne sme sebe izčrpavati preko svojih zmognosti in sposobnosti iz prav nobenega razloga, saj to privede do razvoja bolezni njegovega telesa. Svetoval je omejitve nepotrebni aktivnosti pri človeku z namenom, da bi varčeval s svojo dnevno energijo in le-to usmerjal v bolj inteligentno in polno ter zdravo preživljanje vsakdanjika.

Posnetek okrogle mize si lahko ogledate na povezavi:

<https://www.sfd.si/vsebina/teden-homeopatije-2024/>





## OBISK CUDV DRAGA, ENOTA MAVRICA

Mina Kovačević, Miroslava Abazović



Iz Centra za usposabljanje, delo in varstvo Dolfke Boštjančič, Draga (CUDV Draga), enota po poškodbi možganov Mavrica, je prispelo prijazno povabilo na sedež Slovenskega farmacevtskega društva z željo, da farmacevti predstavimo svoje društvo in strokovno delo. Vabilu smo se z veseljem odzvali, saj s tem prispevamo k prepoznavanju poklica farmacevta v laični javnosti in pomagamo pacientom z nasveti glede varne uporabe zdravil.

Tako sva v četrtek, 11. aprila 2024, obiskali enoto v Ljubljani na Verovškovi 55a in se udeležili njihove delavnice z naslovom »Minuta za zdravje«, ki jo organizirajo vsak teden, v njej pa gostijo različne strokovnjake s področja promocije zdravja. V uvodu sva navzočim predstavili namen ustanovitve, organizacijo in aktivnosti Slovenskega farmaceut-

skega društva, izpostavili sva predvsem to, da društvo združuje farmacevte s številnih področij delovanja, od lekarn do industrije, upravne in akademske sfere. V nadaljevanju sva predstavili delo kliničnega farmacevta v bolnišnici in farmacevta v zunanji lekarni. V predstavitvi sva govorili o pregledu uporabe zdravil, osebni kartici zdravil in drugih kognitivnih storitvah, ki jih izvajamo farmacevti. Omenili sva tudi ostale farmacevtske poklice, ki so morda javnosti malo manj poznani.

Udeleženci so zastavljali tudi konkretna vprašanja glede uporabe, neželenih učinkov in interakcij svojih zdravil. Pri razlagi sva večkrat izpostavili različne farmacevtske oblike, predvsem njihove posebnosti, ki pogojujejo ustrezno jemanje – na prazen želodec, pred jedjo, med jedjo. Obraz-



ložili sva nekaj primerov, zakaj določenih zdravil in tudi prehranskih dopolnil ne smemo jemati skupaj. Veliko je bilo vprašanj na temo filmsko obloženih tablet, lomljenja oz. drobljenja, iz česa so zdravila, kaj pomenijo odmerki ipd. Razprava je bila živahna in videti je bilo, da varovance enote Mavrice poklic farmacevta in vse, povezano z zdravili, zelo zanima.

Vprašanja so se kar vrstila in za srečanje odmerjena urica je še prehitro minila. Za zaključek smo posneli še skupinsko fotografijo in v zahvalo prejeli majhno darilce, ki so ga varovanci enote Mavrica izdelali sami. Prijazni gostitelji so naju po končanem srečanju popeljali še na ogled svojih prostorov, od skupnih prostorov, ki so namenjeni druženju, do prostorov za različne zdravstvene obravnave oziroma terapije. Najbolj so naju navdušile delavnice, v katerih iz-

delujejo različne izdelke za prodajo. V teh delavnicah ni manjkalo različnih strojev, pripomočkov za delo in orodja. Izdelke tudi ustrezno reciklirajo. Enota Mavrica je namenjena dnevnemu bivanju in druženju varovancev, lahko pa rečeva, da je vzdušje izredno prijetno in da so varovanci zadovoljni. Druženje v enoti Mavrica je bilo nadvse prijetno in poučno za vse udeležence: za njihove paciente, ki so se nekaj novega naučili o svojih zdravilih in razširili vedenje o tem, kaj lahko vprašajo farmacevta v lekarni; za zdravstveno osebje enote, ki je pridobilo vedenje o tem, kako široko je delovno področje farmacevtov oz. farmacevtske stroke, in tudi za naju, ki sva razširili svoje obzorje in videli kaj vse pacienti in osebje v delovnih centrih delajo oz. kako poteka njihov delovni dan. Stik je vzpostavljen, najina želja pa je, da bi se še večkrat obrnili na nas.





# PREDAVANJE OB DNEVU ŠČITNICE

Melita Stopar Zeme

Društvo Metuljčica je neprofitna organizacija, ki nudi podporo in informacije bolnikom z boleznimi ščitnice ter njihovim družinam v Sloveniji. 16. marca 2024 je društvo organiziralo tradicionalni Dan ščitnice. Ob prijetnem druženju v sklopu dogodka je doc. dr. Pirnat predstavil nemedikamentozno zdravljenje bolezni ščitnice, kot farmacevtka pa sem govorila o za bolnika prijaznem nadomeščanju ščitničnih hormonov. Na začetku predavanja sem poudarila, kako pomembno je, da so bolniki člani društev, ki združujejo osebe s podobnimi težavami. Društva bolnikov z organizacijo tovrstnih dogodkov zagotavljajo bogat vir informacij o bolezni. Bolniki lahko izvedo veliko koristnega tudi o najnovejših možnostih zdravljenja, podprtih s številnimi znanstvenimi raziskavami. Izmenjajo si lahko izkušnje, kar za nekatere predstavlja kažipot v življenju in nenazadnje tudi kažipot v zdravstvenem sistemu. V sklopu društva člani pridobijo podporo pri razumevanju svojih pravic, psihološko podporo ter se udeležijo družabnih aktivnosti, ki lahko pomembno izboljšajo kakovost njihovega življenja.

V nadaljevanju predavanja sem predstavila žlezo ščitnico, možne patološke spremembe, dejavnike in zdravila, ki lahko povzročijo bolezen ščitnice, ter zdravila, s katerimi zdravimo obolenja ščitnice.

Prevalenca bolezni ščitnice v Sloveniji je podobna kot v svetovnem merilu in se razlikuje glede na vrsto bolezni in populacijo, ki jo proučujemo. V Sloveniji hipertiroidizem prizadene približno 1,5 % prebivalcev, hipotiroidizem približno 5 %, avtoimunski tiroiditis približno 5 % žensk in 2 % moških, za rakom ščitnice pa zboli približno 1000 ljudi na leto. Rak ščitnice je peti najpogostejši rak pri ženskah. Žleza ščitnica je majhna, metuljasta žleza na sprednjem delu vratu, v kateri se iz jodirane aminokislinske tirozina in joda sintetizirajo ščitnični hormoni tiroksin (T4) in trijodtironin (T3). Po sintezi se hormoni sprostijo v krvni obtok in se prenašajo po telesu. Vežejo se na transportno beljakovino tiroksin vezoči globulin (TBG), ki omogoča prenos hormonov do ciljnih tkiv. Ščitnični hormoni vstopijo v ciljne celice in se vežejo na jedrne receptorje, kjer sprožijo spremembe v izražanju genov. T3 je dejansko aktivna oblika hormona, medtem ko se T4 v ciljnih tkivih pretvori v T3.

Delovanje ščitničnih hormonov uravnava presnovo, rast in razvoj, srčni utrip in krvni tlak, telesno temperaturo, telesno maso, moč mišic in delovanje živčevja, koncentracijo in razpoloženje, reproduktivno funkcijo in presnovo kosti. Spremenjeno delovanje ščitnice lahko vpliva na skoraj vse

celice v telesu in je tako vzročno povezano s številnimi sočasnimi boleznimi. Bolezni ščitnice se lahko razvijejo hitro ali pa nastajajo postopno, v nekaj mesecih ali letih. Spremembe lahko spremljajo tako blagi kakor tudi hujši simptomi, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja. Burna reakcija pri bolezni ščitnice se običajno pojavi pri tiroiditisu, ko vnetje ščitnice v kri nenadoma sprosti veliko shranjenih ščitničnih hormonov. To lahko povzroči nenaden nastop hudih simptomov hipertireoidizma, kot so palpitacije srca, tesnoba, tremor, znojenje in driska. Asimptomatske spremembe ščitnice pa pogosto odkrijemo, ko iščemo vzroke za nastanek sočasnih bolezni.

Za zdravljenje bolezni ščitnice imamo v primerjavi z ostalimi boleznimi na voljo malo zdravil. Najpogosteje se uporablja nadomestna terapija ščitničnih hormonov za hipotiroidizem (s sinteznim levotiroksinom). Levotiroksin uporabljamo tudi za zavoro TSH pri raku ščitnice. Pri uporabi levotiroksina je potrebno opozoriti, da zdravila različnih proizvajalcev niso medsebojno zamenljiva. Če je potrebno zdravilo zamenjati, npr. v primeru pomanjkanja na tržišču, ali če bolnik uporablja Euthyrox 100 µg, nato pa začne uporabljati 2 tableti po 50 µg, je potrebno čez 8 tednov kontrolirati ščitnične hormone. Zdravljenje z levotiroksinom je običajno doživljenjsko, opusti pa se lahko le pri redkih reverzibilnih stanjih.

Za zdravljenje hipertireoidizma uporabljamo tiamizol in propiltiouracil, ki zavirata nastajanje ščitničnih hormonov. Zdravili uporabljamo za premostitveno obdobje. Jod, kot pomemben gradnik ščitničnih hormonov, lahko uporabljamo v nekaterih primerih hipotiroidizma. Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta pa lahko uporabljamo za zdravljenje nekaterih simptomov hipertireoidizma, kot so palpitacije srca, tesnoba in tremor.

Največ pozornosti pa smo med druženjem namenili vprašanju, kako nadomeščati ščitnične hormone na način, ki bo najugodnejši za bolnika. Ali je nadomeščanje ščitničnih hormonov sploh lahko (ne)prijazno do uporabnika? Odgovor je odvisen od tega, s katerimi očmi gledamo na zadevo in s katerega zornega kota. Če gledamo z očmi zdravstvenega delavca in primerjamo to terapijo s terapijo sladkorne bolezni, bi lahko rekli, da je nadomeščanje ščitničnih hormonov zelo enostavno. Če pa gledamo z očmi bolnika z disfagijo, ki zjutraj težko pogoltne že požirek vode, pa ni vseeno, ali mora pogoltniti še eno, dve ali tri tablete. Bolnik včasih sreča znanca, pa ne more na kavo, ker še ni minilo zadosti

časa, odkar je vzel tableto. Situacija se še dodatno zaplete, ko se v terapiji pojavijo številna druga zdravila za zdravljenje pridruženih bolezni. Takšni bolniki pogosto že zgodaj zjutraj začnejo z jemanjem zdravil in se s tem ukvarjajo cel dan. Zapleten režim odmerjanja nastane, ker bolniki ne vedo, katera zdravila lahko vzamejo skupaj in med katerimi je potrebno narediti razmik. S podobnimi težavami se srečujejo tudi udeleženci srečanja. Postavljali so številna vprašanja in z odgovori nanje smo poskušali poenostaviti uporabo zdravil. Enostavne sheme odmerjanja so zelo zaželeni tudi zato, ker se tako izboljša sodelovanje pri zdravljenju.

Za vsa nerešena vprašanja sem na koncu udeleženca povabila, da rešitev poiščejo v sklopu farmacevtskih kognitivnih storitev (pregleda uporabe zdravil, farmakoterapijskega pregleda in priprave osebne kartice zdravil). Člani društva pa so me povabili na strokovno ekskurzijo, ki jo bodo organizirali v maju, kjer bomo nadaljevali z razpravo o zdravilih.

Naj zaključim s sloganom društva Metuljčica, ki lepo opiše ščitnico:

Upanje je krhko kot metulj. Vendar nas lahko ponese do oddaljenega cilja.

## 10. ŠS SFD SIMPOZIJ

Nuša Hameršak, Nina Grum

Študentska sekcija Slovenskega farmacevtskega društva se ukvarja z organizacijo raznovrstnih projektov. Eden naših največjih strokovnih dogodkov je tradicionalni ŠS SFD simpozij, ki ga bomo oktobra 2024 organizirali že desetič zapored.

Simpozij je namenjen študentom Fakultete za farmacijo, povabljeni pa so tudi študenti drugih fakultet, kot so: Fakulteta za medicino, Zdravstvena fakulteta, Biotehniška fakulteta in druge. Simpozij je med študenti zelo priljubljen, saj se ga vsako leto udeleži med 150 in 200 študentov.

Cilj tega celodnevne dogodka je študentom približati in predstaviti temo iz sveta farmacije, ki je aktualna ter prinaša tako za farmacevte kot tudi za druge zdravstvene delavce nove mejnike in izzive. Letošnja tema simpozija se bo osredotočala na kronične bolezni ledvic, kar je trenutno ena od najbolj aktualnih tem tako v farmacevtskih kot tudi v medicinskih vodah. Zajeli bomo celostno obravnavo bolezni te skupine ter spoznavali napredne tehnike za zgodnje diagnosticiranje in prepoznavanje simptomov, posvetili pa se bomo tudi praksam zdravljenja.

Na simpozij povabimo predavatelje, ki so strokovnjaki s posameznega področja, v enem dnevu pa se zvrsti med 6 in 8 predavanj, ki skupaj zaokrožijo pregled nad celotno tematiko simpozija. Na koncu simpozija sledi tudi okrogla miza, kjer študentom ponudimo možnost za postavljanje vprašanj in jih spodbudimo h kritičnemu razmišljanju. Med predavanji potekajo odmori za kavo, kjer imajo udeleženci simpozija priložnost sproščene pogovora z morebitnimi predstavniki različnih partnerjev.

Pregled preteklih simpozijev:

- 1. ŠS SFD simpozij: Onkologija (24. 10. 2015)
- 2. ŠS SFD simpozij: Imunoterapija (22. 10. 2016)

- 3. ŠS SFD simpozij: Pomen prehrane pri celostni obravnavi pacienta (11. 11. 2017)
- 4. ŠS SFD simpozij: Zdravila za napredno zdravljenje (20. 10. 2018)
- 5. ŠS SFD simpozij: Sodobna tarčna terapija (19. 10. 2019)
- Leta 2020 smo organizirali 1. ŠS SFD kongres z naslovom Moč personalizirane medicine (24.–27. 3. 2020) ter 1. ŠS SFD virtualni mini simpozij: SARS-COV-2: Klinična slika in kako ga ustaviti (maj 2020).
- 7. ŠS SFD simpozij: Zdravstvo v koraku z digitalizacijo (16. 10. 2021)
- 8. ŠS SFD simpozij: Spolno in reproduktivno zdravje (15. 10. 2022)
- 9. ŠS SFD simpozij: Molekule bolečine – farmakologija in terapije (14. 10. 2023)

Veseli smo, da lahko študentom vsako leto omogočamo, da se udeležijo dogodka, namenjenega njihovemu strokovnemu izobraževanju in nadgradnji znanja. Zavedamo se, da je v farmacevtski stroki pomembno, da sledimo novostim v znanosti in medicini, zato skušamo s tovrstnimi dogodki spodbuditi študente k neprestanemu in vseživljenjskemu iskanju informacij in znanja. Tovrstnih dogodkov pa ne bi uspeli organizirati brez podpore Slovenskega farmacevtskega društva, partnerjev in nenazadnje strokovnjakov s področij farmacije, ki vsako leto z veseljem predajate vaše znanje nadobudnim študentom.

Več o samih dogodkih je možno prebrati v preteklih glasilih Spatula ter na naših socialnih omrežjih, kot so: spletna stran (dsfs.si), Instagram (@dsfs.slovenia) in LinkedIn (@DSFS - Slovenian Pharmaceutical Students' Association).



Gorenjska podružnica Slovenskega farmacevtskega društva  
vas v sklopu projekta



 v **soboto, 14. septembra 2024**, vabi, da se jim pridružite na planinskem pohodu na relaciji

## Medvedova konta na Pokljuki - Blejska koča na Lipanci - Debela peč

Zasledujte podrobnosti, da vam ne pobegnejo.







V PRIMERU SLABEGA VREMENA POHOD ODPADE.





sponzor dogodka:





# NAPOVEDNIK DOGODKOV SFD

-  **Simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov SFD**  
**PODATKOVNA ANALITIKA V FARMACEVTSKI TEHNOLOGIJI**  
13. 6. 2024 v poslovi stavbi Novartis (Verovškova 57, Ljubljana)  
Program in prijava:  
<https://www.sfd.si/dogodek/34-simpozij-sekcije-farmaceutskih-tehnologov/>
-  **Simpozij Sekcije farmacevtskih tehnikov**  
Rogla, 14. in 15. junij 2024  
**SKRB ZA ZDRAVJE**  
Program in prijava:  
<https://www.sfd.si/dogodek/simpozij-sekcije-farmaceutskih-tehnikov-2024/>
-  **Simpozij Sekcije za zgodovino farmacije pri SFD**  
Fakulteta za farmacijo, 19. september 2024  
**ZGODOVINSKE ZBIRKE, ARHIVSKO GRADIVO in AKTUALNA PROBLEMATIKA NA PODROČJU ZGODOVINE FARMACIJE**  
Lahko se prijavite za aktivno sodelovanje na povezavi:  
<https://www.sfd.si/dogodek/znanstveni-simpozij-sekcije-za-zgodovino-farmacije/>
-  **Simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn pri SFD**  
Domus Medica, Ljubljana, 15. oktober 2024  
**PALIATIVNA OSKRBA**

-  Na spletni strani [www.sfd.si](http://www.sfd.si) si med drugim še vedno lahko ogledate posnetek dogodka NA STIČIŠČU DISCIPLIN (brez licenčnih točk) in 2 predavanji za licenčne točke: POMEMBNE NOVOSTI NA PODROČJU MEDICINSKIH PRIPOMOČKOV – OBVEZNOSTI GOSPODARSKIH SUBJEKTOV ter POMEN POROČANJA O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL
-  Gorenjska podružnica bo 14. septembra 2024 za vse člane društva organizirala tradicionalne FarmaHribe.
-  Med družabnimi dogodki napovedujemo tudi FarmaJesen, ki bo letos v obliki plesnega večera v Festivalni dvorani. Dovolj časa je še, da do jeseni opravimo osvežitveni plesni tečaj. Rezervirajte si soboto, 19. oktobra 2024 za prijetno plesno druženje.
-  Napovedujemo tudi mednarodno konferenco CESPT, ki jo bosta soorganizirala SFD in FFA na Bledu, od 25. do 27. septembra 2025. Več kmalu na: <https://www.sfd.si/cespt2025/>





**SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO**  
SLOVENIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

Slovensko farmacevtsko društvo v okviru Sekcije farmacevtskih tehnologov s pomočjo strokovnjakov na področju čistih prostorov in v sodelovanju s Sanolaborjem organizira

## **GMP SIMPOZIJ 2024**

**Novi EU GMP Annex 1 – zahteve, izzivi, primeri iz prakse**

### **2024 GMP Conference Adriatic Region**

**Contamination control strategy - CCS (EU GMP Annex 1) – requirements, challenges, practical examples**



**11. junij 2024, Hotel Šport (Grajska cesta 2), Otočec**

**PROGRAM:** <https://www.sfd.si/dogodek/gmp-simpozij/>

**PRIJAVE:** [cleanroom@sanol-h.com](mailto:cleanroom@sanol-h.com)

**M:** +386 (0)31 437 308

**M:** +385 (0)99 5050 265

## Prisluhnite podkastu s strokovnjakom: Glavobol v lekarni – kako se približati bolniku?

S Stanislavom Piškom, mag. farm., spec., smo se pogovarjali o glavobolu. Dotaknili smo se zelo različnih tem: od možnih vzrokov glavobola do multimodalnega pristopa k zdravljenju in samozdravljenja ter še marsičesa zanimivega.



Celotnemu pogovoru prisluhnite na spletni strani: <https://www.sfd.si/vsebina/podkast/> ali dostopite preko spodnje QR kode.

Prijazno vabljeni k poslušanju.

