

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJA TEMA:  
IMUNOTERAPIJA  
RAKA



# Znanost, ki spreminja življenja

V Novartisu v Sloveniji razvijamo in proizvajamo inovativna zdravila s pomočjo najsodobnejših tehnologij in vrhunskega znanja. Več kot 4.300 strokovnjakov prispeva k rešitvam, ki izboljšujejo in podaljšujejo življenja ljudi po vsem svetu.

[www.novartis.si](http://www.novartis.si)





ODGOVORNA UREDNICA:  
Mojca Kerec Kos

GLAVNA UREDNICA:  
Dunja Urbančič

GOSTUJOČA UREDNIKA:  
Nejc Horvat  
Tomaž Vovk

UREDNIŠKI ODBOR:  
Žiga Jakopin  
Maja Jošt  
Marjetka Korpar  
Mitja Kos  
Anja Pišlar  
Andrea Šetina  
Matjaž Tuš  
Tomaž Vovk  
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:  
Miroslava Abazovič  
Matejka Cvirn Novak  
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 NLB d.d. Ljubljana:  
SI56 0201 0001 6686 585.

Prispevki v Farmacevtskem vestniku so odprto dostopni v skladu z licenco CC BY-NC 4.0.



Izhaja petkrat letno.  
Letna naročnina je 70 EUR.  
Za tuje naročnike 100 USD.

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 is 70 EUR inland and 100 USD in other countries.

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.

Drage članice in člani Slovenskega farmacevtskega društva,

v drugi številki Farmacevtskega vestnika je v ospredju imunoterapija raka kot področje, kjer se prepletajo hitro napredujoča znanstvena spoznanja, visoka pričakovanja bolnikov in velika odgovornost celotnega zdravstvenega tima. Farmacevti se pri tem srečujemo z novimi terapijami, kompleksno polifarmakoterapijo in vedno večjo potrebo po usklajenem, integriranem pristopu k obravnavi bolnika z rakom. Predstavljeni so sodobni koncepti imunoonkologije in vloga tumorskega mikrookolja pri uspehu zdravljenja. Posebna pozornost je namenjena neželenim učinkom imunoterapije, ki lahko prizadenejo praktično kateri koli organ, ter pomenu zgodnje prepoznavne in usklajene obravnave teh zapletov. Klinični primeri zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk nazorno pokažejo, kako se teorija prelije v konkretne odločitve pri posameznem bolniku.

Pomemben sklop prispevkov obravnava vpliv sočasno uporabljenih zdravil in življenjskega sloga na izide imunoterapije. Prispevki o antibiotikih, zaviralcih protonske črpalke, kanabinoidih in prehranskih ukrepih osvetlijo, kako črevesna mikrobiota in izbira drugih zdravil pomembno sooblikujeta učinkovitost imunoterapije. V tem kontekstu je predstavljen tudi strukturiran pristop k odpredpisovanju zaviralcev protonske črpalke, podprt s kliničnimi primeri, ki pokažejo, da je razmislek o ukinitvi ali znižanju odmerka pogosto enako pomemben kot uvedba novega zdravila.

Poleg osrednje teme so v prispevkih predstavljeni celični modeli, ki jih je mogoče uporabiti v predkliničnih raziskavah nevrodegenerativnih bolezni, nacionalni pilotni projekt farmacevta predpisovalca zdravil, psihološki modeli komunikacije v kriznih situacijah v lekarniškem okolju in stališča lekarniških farmacevtov do prostovoljnega končanja življenja ter ugovora vesti. S tem številka odpira prostor tudi za strokovno razpravo o etičnih dilemah in poklicni odgovornosti farmacevta v sodobni družbi.

Rdeča nit tokratne številke je spoznanje, da je farmacevt nepogrešljiv del integrirane onkološke obravnave od zgodnjega odkrivanja raka in uvajanja imunoterapije do racionalizacije spremljevalnega zdravljenja. Verjamo, da vam bodo predstavljene vsebine v pomoč pri vsakodnevnem delu in spodbuda za še tesnejše sodelovanje z drugimi člani zdravstvenega tima v dobro naših bolnikov.

Želimo vam prijetno branje.

doc. dr. Nejc Horvat in prof. dr. Tomaž Vovk, gostujoča urednika  
prof. dr. Mojca Kerec Kos, odgovorna urednica



## VSEBINA / CONTENT

### IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 91 **Selena Horvat, Anja Pišlar**  
Celični modeli nevrodegeneracije in nevrovnetja kot orodje predkliničnih raziskav: primer zaviralca katepsina X  
*Cellular models of neurodegeneration and neuroinflammation as tools for preclinical research: the case of a cathepsin X inhibitor*
- 102 **Maruša Mlakar, Nejc Horvat**  
Stališča lekarniških farmacevtov do prostovoljnega končanja življenja in ugovora vesti  
*Community pharmacists' attitudes toward assisted death and conscientious objection*
- 111 **Darja Kobal Grum**  
Komunikacija v kriznih situacijah v lekarniški praksi: pregled psiholoških modelov in pristopov  
*Communication in crisis situations in pharmacy practice: a review of psychological models and approaches*

### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI / REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 121 **Matej Štuhec**  
Pilotni projekt »farmacevta predpisovalca« v ambulantah farmacevta svetovalca v Sloveniji  
*»Pharmacist prescriber« pilot project in pharmacist consultant ambulatory care settings in Slovenia*
- 129 **Žiga Jakopin**  
Sodobni pristopi imunoterapije pri zdravljenju raka  
*Modern immunotherapy approaches for treatment of cancer*
- 139 **Urška Janžič**  
Vloga in napredek zdravljenja pljučnega raka z zaviralci imunskih kontrolnih točk  
*Role and advances of lung cancer treatment with immune checkpoint inhibitors*
- 146 **Lea Knez**  
Neželjeni učinki in interakcije zaviralcev imunskih kontrolnih točk  
*Adverse events and interactions of immune checkpoint inhibitors*
- 154 **Anže Vasle, Eva Podgoršek**  
Ali lahko s prehranskimi ukrepi vplivamo na izide imunoterapije raka?  
*Can dietary interventions affect cancer immunotherapy outcomes?*

### KRATKI STROKOVNI ČLANKI – PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE / SHORT PROFESSIONAL ARTICLES – CLINICAL CASES

- 162 **Mojca Nastran, Nuša Japelj**  
Odpredpisovanje zaviralcev protonske črpalke: klinična primera  
*Deprescribing of proton pump inhibitors: clinical cases*
- 168 **Mateja Stopinšek Rajšp**  
Zapleti pri zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk – klinični primer  
*Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors – case report*

### DRUŠTVENE VESTI

# CELIČNI MODELI NEURODEGENERACIJE IN NEVROVNETJA KOT ORODJE PREDKLINIČNIH RAZISKAV: PRIMER ZAVIRALCA KATEPSINA X

## CELLULAR MODELS OF NEURODEGENERATION AND NEUROINFLAMMATION AS TOOLS FOR PRECLINICAL RESEARCH: THE CASE OF A CATHEPSIN X INHIBITOR

AVTORICI / AUTHORS:

asist. dr. Selena Horvat, mag. farm.

izr. prof. dr. Anja Pišlar, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: selena.horvat@ffa.uni-lj.si



### POVZETEK

Nevrodegenerativne bolezni, kot sta Alzheimerjeva bolezen in Parkinsonova bolezen, so povezane s progresivno izgubo nevronov, pri čemer nevrovnetje deluje kot ključni pospeševalec degenerativnih procesov. V raziskavi smo vzpostavili in ovrednotili sklop celičnih modelov za ponovljivo posnemanje ključnih procesov neurodegeneracije in nevrovnetja ter funkcionalno vrednotenje spojin vodnic. Vključili smo model Alzheimerjeve bolezni, model Parkinsonove bolezni in modele nevrovnetja v celicah glije, tj. mikrogliji, astrocitih in oligodendrocitih, ki pomembno sodelujejo pri vnetnih procesih v osrednjem živčevju. Na vzpostavljenih modelih smo ovrednotili spojino AMS36, zaviralec katepsina X, z obetavnim zaščitnim učinkom na poškodovane nevrone in protivnetnim delovanjem. V celičnih modelih smo spremljali spremembe celičnega fenotipa, izražanje specifičnih celičnih označevalcev, stopnjo celične poškodbe ter aktivacijo poti apoptoze. Rezultati so potrdili ustreznost vzpostavljenih modelov, kar se odraža v povzročeni poškodbi celic in vnetnem odzivu, ter pokazali, da AMS36 poveča preživetje celic, zmanjša kazalce apoptoze in ublaži vnetni odziv. Predstavljeni sklop modelov predstavlja uporabno predklinično platformo za usmerjeno vrednotenje kandidatnih učinkovin pri procesih neurodegeneracije in nevrovnetja.

### KLJUČNE BESEDE:

celični modeli, neurodegeneracija, nevrovnetje, zaviralec katepsina X

### ABSTRACT

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease are associated with progressive neuronal loss, with neuroinflammation acting as a key driver that accelerates degeneration. In this study, we established and validated a set of cellular models to reproducibly mimic key aspects of neurodegeneration and neuroinflammation and to enable functional evaluation of lead compounds. The set included an Alzheimer's disease model, a Parkinson's disease model, and neuroinflammation models in glial cells, namely microglia, astrocytes, and oligodendrocytes, which play important roles in inflammatory processes in the central nervous system. Using these models, we evaluated AMS36, a



cathepsin X inhibitor, with promising neuroprotective effects on injured neurons and anti-inflammatory activity. Across the established models, we monitored changes in cellular phenotype, expression of specific cellular markers, the extent of cellular injury, and activation of apoptotic pathways. The results confirmed the suitability of the models, reflected by induced cellular damage and an inflammatory response, and showed that AMS36 increases cell survival, reduces apoptotic markers, and attenuates the inflammatory response. The presented set of models provides a useful preclinical platform for targeted evaluation of candidate compounds in the context of neurodegeneration and neuroinflammation.

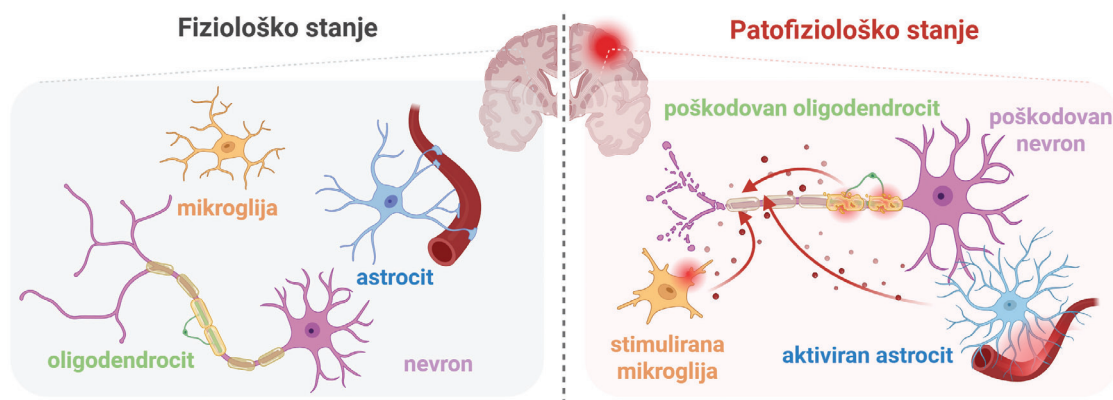
**KEY WORDS:**

cathepsin X inhibitor, cellular models, neurodegeneration, neuroinflammation

# 1 UVOD

Nevrodegenerativne bolezni, kot sta Alzheimerjeva bolezen (AB) in Parkinsonova bolezen (PB), zaradi staranja prebivalstva predstavljajo vse večji zdravstveni izziv (1, 2). Kljub različnim kliničnim in patološkim značilnostim, ju povezuje po-

stopna in selektivna izguba določenih populacij nevronov (3). Pri AB so posebej prizadeti holinergerični nevroni, pri PB pa dopaminergični nevroni nigrostriatnega sistema (4, 5). Selektivna ranljivost posameznih nevronskega podtipov kaže, da morajo raziskovalni pristopi v obzir vzeti njihove funkcionalne posebnosti, saj se patološki procesi in odzivi na dražljaje med populacijami nevronov pomembno razlikujejo (6). Nevrodegeneracija ni omejena le na nevrone, temveč je tesno povezana z nevrovnetjem in delovanjem celic glije, med katere sodijo mikroglija, astrociti in oligodendrociti (7–10) (slika 1). Mikroglija je glavni imunski nadzornik osrednjega živčevja, ki se ob aktivaciji preusmeri v vnetno stanje in izloča citokine ter reaktivne kisikove in dušikove zvrsti (11). Astrociti, ki v fizioloških razmerah podpirajo sinaptično delovanje, se v bolezenskih razmerah preoblikujejo v reaktivne fenotipe, ki lahko okrepijo vnetno okolje (12). Sproščeni vnetni mediatorji lahko škodljivo vplivajo tudi na oligodendrocite, ki v fizioloških razmerah tvorijo mielinsko ovojnico okoli aksonov ter s tem omogočajo hitro prevajanje živčnih impulzov (13–15). V patofizioloških razmerah pa vnetno mikrookolje okvari oligodendrocite in oslabi njihovo sposobnost ohranjanja mielinizirajočega fenotipa (14). Osrednje živčevje je kompleksen sistem nevronov in celic glije, kjer patološke spremembe določajo medcelična komunikacija, regulacijske zanke in mikrookolje (16). Celični modeli so zato v začetnih predkliničnih fazah nepogrešljivi, ker omogočajo nadzorovano primerjavo eksperimentalnih pogojev, odmerkov spojin vodnic in kvantitativno ovrednotenje celičnih odzivov, s čimer je mogoče presojati farma-



**Slika 1:** Fiziološko in patofiziološko stanje celic osrednjega živčevja. V fiziološkem stanju so celice osrednjega živčevja v ravnovesju, v patofiziološkem pa pride do vnetnega mikrookolja ter poškodbe oligodendrocitov in nevronov. Povzeto po (10). Ustvarjeno v programu BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/i8gen51.

**Figure 1:** Physiological and pathophysiological states of central nervous system cells. In a physiological state, the cells of the central nervous system are in balance, but in a pathophysiological state, an inflammatory microenvironment and damage to oligodendrocytes and neurons occur. Adapted from (10). Created with BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/i8gen51.

kološki učinek posameznih celičnih tipov in usmerjati nadaljnje raziskave (6, 17, 18).

Med pomembnimi molekularnimi tarčami neurodegeneracije je katepsin X, lizosomska cisteinska peptidaza s pomembno vlogo v celicah imunskega odziva in glije (19). Njegova aktivnost je povezana z uravnavanjem vnetnih odzivov celične signalizacije, adhezije in migracije, kar lahko prispeva k večji ranljivosti nevronov (20–22). Katepsin X proteolitično cepi tudi  $\gamma$ -enolazo, protein z zaščitno vlogo v živčevju. Encim  $\gamma$ -enolaza poleg glikolitične funkcije deluje kot nevrotrofični dejavnik, saj spodbuja preživetje nevronov, rast nevitov in diferenciacijo nevrnskih celic, njeno delovanje pa je posebej povezano z ohranjenim C-končnim delom (23, 24). Povečana proteolitična aktivnost katepsina X v pogojih nevrovnetja in neurodegeneracije dodatno prispeva k napredovanju poškodbe nevronov, zato predstavlja utemeljeno tarčo za zaviranje (25).

Namen raziskave je postaviti in ovrednotiti sklop predkliničnih celičnih modelov za spremljanje celičnega fenotipa, okvare, preživetja in izločanja vnetnih mediatorjev. V posameznih modelih bomo kot kandidatno učinkovino uporabili AMS36, kovalentni zaviralec katepsina X, ter preverili, ali zaviranje katepsina X vpliva na izbrane funkcionalne kazalnike v različnih celičnih tipih osrednjega živčevja.

## 2 MATERIALI IN METODE

### 2.1 GOJENJE CELIČNIH KULTUR IN VZPOSTAVITEV MODELOV NEURODEGENERACIJE IN NEVROVNETJA

Za vzpostavitev celičnih modelov neurodegeneracije smo uporabili človeško celično linijo nevronov SH-SY5Y (ATCC), za celične modele nevrovnetja pa človeško celično linijo oligodendrocitov HOG (Sigma-Aldrich), mišjo celično linijo mikroglie BV2 (darilo dr. Biljane Božić Nedeljković, Univerza v Beogradu) in mišjo celično linijo astrocitov C8-D1A (ATCC). Celice SH-SY5Y in HOG smo gojili v gojišču DMEM/F12 (angl. *Dulbecco's modified eagle medium*; Sigma-Aldrich), dopolnjenim z 10 % fetalnega govejega seruma (angl. *fetal bovine serum*; FBS; Thermo Fisher Scientific) in 1 % penicilina/streptomocina (Sigma-Aldrich). Celice BV2 in C8-D1A smo gojili v go-

### KLJUČNA SPOROČILA

- Vzpostavili smo celične modele, ki posnemajo spremembe pri Alzheimerjevi in Parkinsonovi bolezni ter nevrovnetja.
- Modeli omogočajo zanesljivo preučevanje poškodb živčnih celic in vnetnega odziva.
- Zaviralec katepsina X AMS36 je zaščitil celice, zmanjšal znake celične smrti in oslabil vnetje.
- Raziskava ponuja uporabno osnovo za razvoj novih pristopov zdravljenja neurodegenerativnih bolezni.

jišču aDMEM (angl. *advanced Dulbecco's modified eagle medium*; Thermo Fisher Scientific), dopolnjenim z 10 % FBS, 1 % L-glutamina (Sigma-Aldrich) in 1 % penicilina/streptomocina. Vse celične kulture smo vzdrževali pri 37 °C v atmosferi s 5 % CO<sub>2</sub>.

Za diferenciacijo celic SH-SY5Y smo plošče predhodno prekrili s kolagenom (20  $\mu$ g/mL; Sigma-Aldrich) v fosfatnem pufru (PBS; Sigma-Aldrich) za 2 h pri 37 °C, nato pa plošče sprali s PBS. Za vzpostavitev modela AB smo celice diferencirali v holinergični podtip nevronov po protokolu, povzetem iz literature (26). Celice SH-SY5Y smo najprej diferencirali z retinojsko kislino (RA; angl. *retinoic acid*; 10  $\mu$ M; Sigma-Aldrich) v gojišču z zmanjšanim serumom (2 % FBS) za 72 h, nato dodatnih 72 h z RA (10  $\mu$ M) v kombinaciji z rastnim dejavnikom možganskega izvora (angl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF; 50 ng/mL; Sigma-Aldrich). Peptid amiloid beta ( $A\beta_{1-42}$ , Merck Millipore) smo raztopili v dimetilsulfoksidu (DMSO; Sigma-Aldrich) in ga pred uporabo agregirali pri koncentraciji 100  $\mu$ M 24 h pri 37 °C. Diferencirane celice smo nato izpostavili fibriliranemu peptidu  $A\beta_{1-42}$  (1  $\mu$ M) v gojišču z zmanjšanim serumom za 24 h. Za vzpostavitev modela PB smo celice diferencirali v dopaminergični podtip nevronov po protokolu, povzetem iz literature (26). Celice SH-SY5Y smo najprej diferencirali z RA (10  $\mu$ M) v gojišču z zmanjšanim serumom (2 % FBS) za 72 h, nato dodatnih 72 h z RA (10  $\mu$ M) v kombinaciji z 12-O-tetradekanoilforbol-13-acetatom (angl. *phorbol 12-myristate 13-acetate*, PMA; 80 nM; Sigma-Aldrich). Diferencirane celice smo izpostavili nevrotoksinu, 6-hidroksidopaminu (angl. *6-hydroxydopamine*, 6-OHDA; 100  $\mu$ M; Sigma-Aldrich) za 24 h.

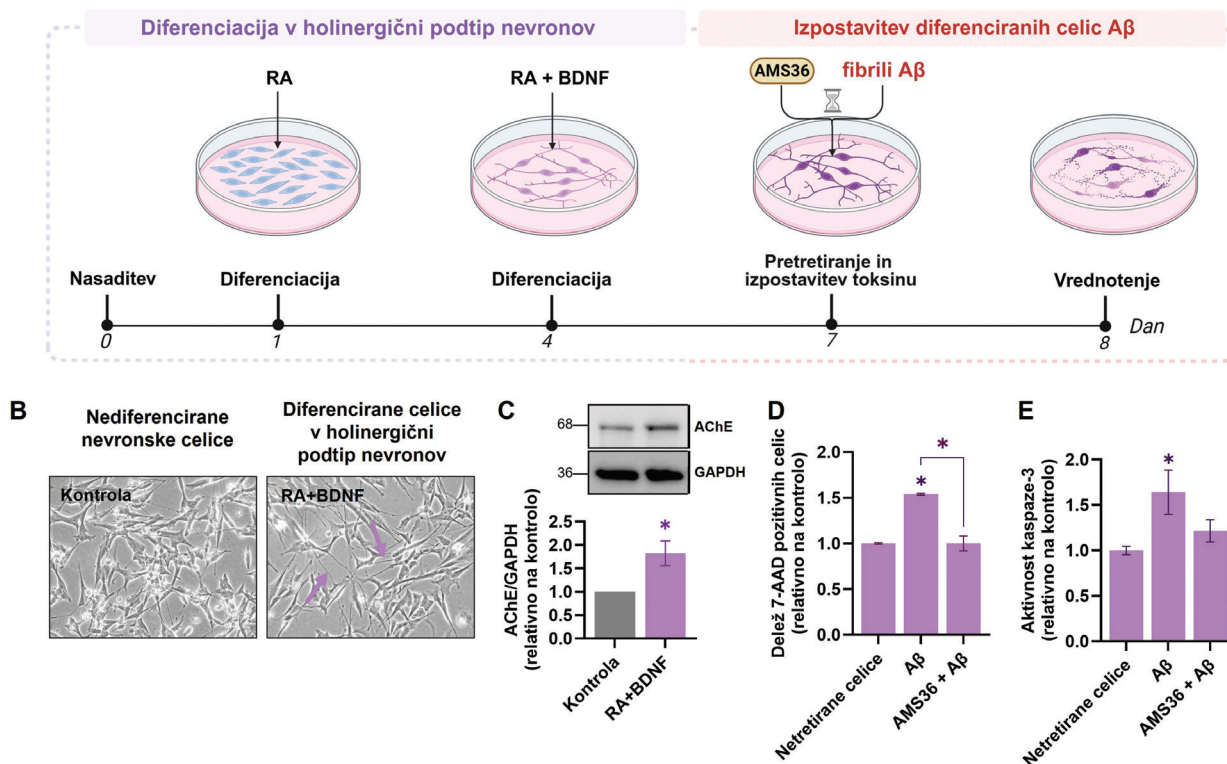
Za vzpostavitev modela vnetno poškodovanih celic oligodendrocitov smo celice HOG najprej diferencirali v mielinizirajoči fenotip po protokolu, povzetem iz literature (27). Diferenciacijo celic smo sprožili dan po nasaditvi z gojiščem



z zmanjšanim serumom (2 % FBS) v kombinaciji z dodatkom N2 (Gibco), dibutilil cikličnim adenozin monofosfatom (dbcAMP; 500  $\mu$ M; Sigma-Aldrich) in 3-izobutil-1-metilksantinom (IBMX; 500  $\mu$ M; Sigma-Aldrich) za 72 h. Diferencirane celice smo nato izpostavili vnetnima dejavnikoma tumorje nekrotizirajočemu faktorju alfa (TNF- $\alpha$ ; 100 nM;

Biolegend) in interferonu gama (IFN- $\gamma$ ; 100 nM; Biolegend) za 24 h.

Za postavitve modela nevrovnetja smo celice mikroglije BV2 en dan po nasaditvi stimulirali v gojišču brez seruma. Stimulacijo smo sprožili z lipopolisaharidom (LPS; 0,1  $\mu$ g/mL; Sigma-Aldrich) za 24 h po protokolu, povzetem iz literature



**Slika 2:** Diferenciacija celic SH-SY5Y v holinergični podtip nevronov in učinek zaviralca katepsina X, AMS36, pri A $\beta$ -spodbujeni toksičnosti. (A) Shema eksperimentalnega poteka. Ustvarjeno v programu BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/67j1mhv. (B) Reprerzentativni fazno-kontrastni posnetki nediferenciranih in diferenciranih celic. Puščice nakazujejo celične izrastke. (C) Prikaz izražanja AChE z GAPDH in pripadajoča denzitometrična kvantifikacija razmerja AChE/GAPDH. Rezultati so prikazani kot povprečje  $\pm$  SEM treh neodvisnih poskusov ( $n = 3$ ), relativno na nediferencirane kontrolne celice. \* $P < 0,05$ . (D) Delež celic, pozitivnih na 7-AAD. Rezultati so prikazani kot povprečje  $\pm$  SEM treh neodvisnih poskusov ( $n = 3$ ), izvedenih v dveh paralelah, relativno na diferencirane netretirane celice. \* $P < 0,05$ . (E) Aktivnost kaspaze-3. Rezultati so prikazani kot povprečje  $\pm$  SEM treh neodvisnih poskusov ( $n = 3$ ), izvedenih v dveh paralelah, relativno na diferencirane netretirane celice. \* $P < 0,05$ . A $\beta$  – amiloid beta; AChE – acetilholin esteraza; BDNF – rastni dejavnik možganskega izvora; GAPDH – glicer aldehid-3-fosfat dehidrogenaza; RA – retinojska kislina; SEM – standardna napaka srednje vrednosti.

**Figure 2:** Differentiation of SH-SY5Y cells into a cholinergic neuronal subtype and the effect of the cathepsin X inhibitor AMS36 on A $\beta$ -induced toxicity. (A) Experimental flow chart. Created in BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/67j1mhv. (B) Representative phase-contrast images of undifferentiated and differentiated cells. Arrows indicate cell protrusions. (C) Expression of AChE with GAPDH, and corresponding densitometric quantification of the AChE/GAPDH ratio. Results are shown as mean  $\pm$  SEM of three independent experiments ( $n = 3$ ), relative to undifferentiated control cells. \* $P < 0.05$ . (D) Proportion of 7-AAD positive cells. Results are shown as mean  $\pm$  SEM of three independent experiments ( $n = 3$ ), performed in duplicate, relative to differentiated untreated cells. \* $P < 0.05$ . (E) Caspase-3 activity. Results are shown as mean  $\pm$  SEM of three independent experiments ( $n = 3$ ) performed in duplicate, relative to differentiated untreated cells. \* $P < 0.05$ . A $\beta$  – amyloid beta; AChE – acetylcholinesterase; BDNF – brain-derived neurotrophic factor; GAPDH – glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; RA – retinoic acid; SEM – standard error of the mean.

(21). Supernatante smo po stimulaciji zbrali, centrifugirali 5 min pri 2000 vrtljajih na minuto in shranili pri  $-80^{\circ}\text{C}$ . Za vzpostavitev modela aktiviranih astrocitov smo celice C8-D1A aktivirali s kondicioniranim gojiščem mikroglije (angl. *microglia conditioned media*, MCM), pripravljenim iz celic BV2 po zgoraj opisanem postopku stimulacije z LPS, zbiranja in centrifugiranja supernatantov, nato pa smo celice C8-D1A dan po nasaditvi izpostavili pridobljenemu MCM za 24 h.

## 2.2 TRETIRANJE Z ZAVIRALCEM KATEPSINA X (AMS36)

Zaviralec katepsina X AMS36 so sintetizirali sodelavci Katedre za farmacevtsko kemijo Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (28). Zaviralec smo uporabljali na vseh celičnih modelih, pri čemer smo kontrolnim skupinam celic vedno dodali enak volumen topila DMSO. Za oceno zaščitnega učinka smo celice predtretirali 1 h z AMS36 ( $10\ \mu\text{M}$ ), nato pa jih izpostavili ustreznemu toksičnemu oz. vnetnemu dražljaju.

## 2.3 PRIPRAVA CELIČNIH LIZATOV

Na predvidenih časovnih točkah smo celice poželi in lizirali z enim od naslednjih pufrov: (i) za določanje ravni proteinov z metodo prenosa western ali encimsko-immunskim testom v sestavi 50 mM 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetansulfonske kisline (HEPES), 150 mM NaCl, 1 mM etilendiamintetraoacetne kisline (EDTA) in 0,25 % Triton X-100 s pH 6,5 ali (ii) za določanja aktivnosti kaspaze-3 v sestavi 100 mM fosfatni pufer, 100 mM NaCl, 1,3 mM EDTA in 0,1 % Triton X-100 s pH 6,0. Po lizi celic smo celokupne lizate 30 min inkubirali na ledu in jih shranili pri  $-80^{\circ}\text{C}$ . Pred nadaljnjo analizo smo lizate sonicirali in centrifugirali 15 min pri 15.000 vrtljajih na minuto, da smo pridobili končne celične lizate. Slednjim smo določili koncentracijo proteinov s kompletom DC (angl. *detergent compatible*; Bio-Rad), pri čemer smo kot standard uporabili goveji serumski albumin (angl. *bovine serum albumin*, BSA; Sigma-Aldrich).

## 2.4 PRENOS WESTERN

Enake koncentracije proteinov iz celokupnih celičnih lizatov smo denaturirali z dodatkom nanašalnega pufru za elektroforezo v poliakrilamidnem gelu v prisotnosti natrijevega dodecil sulfata, segreli 5 min pri  $100^{\circ}\text{C}$  in ločili na 12-% Tris-glicinskih gelih. Proteine smo prenesli na membrane iz poliviniliden difluorida z napravo iBlot (Thermo Fisher

Scientific). Membrane smo blokirali 1 h pri sobni temperaturi v 5 % posnetem mleku v pufru Tris z dodatkom detergenta Tween 20 (TBST) in jih nato inkubirali čez noč pri  $4^{\circ}\text{C}$  v raztopini primarnih protiteles v 3 % BSA v TBST s protitelesi proti acetilholin esterazi (AChE; Santa Cruz Biotechnology), tirozin hidroksilazi (TH; Santa Cruz Biotechnology), mielin-skemu bazičnemu proteinu (MBP; Abcam), glialnemu fibrilarnemu kislemu proteinu (GFAP; Proteintech) in glicerinaldehid-3-fosfat dehidrogenazi (GAPDH; Cell Signaling). Po spiranju smo membrane inkubirali 1 h z raztopino sekundarnih protiteles, konjugiranih s hrenovo peroksidazo (Jackson ImmunoResearch), signal pa razvili s kompletom reagentov za kemiluminiscenco (Thermo Fisher Scientific) in zajeli s sistemom G:Box (Syngene). Intenzitete pasov smo kvantificirali s programsko opremo GeneTools (Syngene), rezultate pa izrazili kot razmerje do GAPDH in jih normalizirali na kontrolni vzorec.

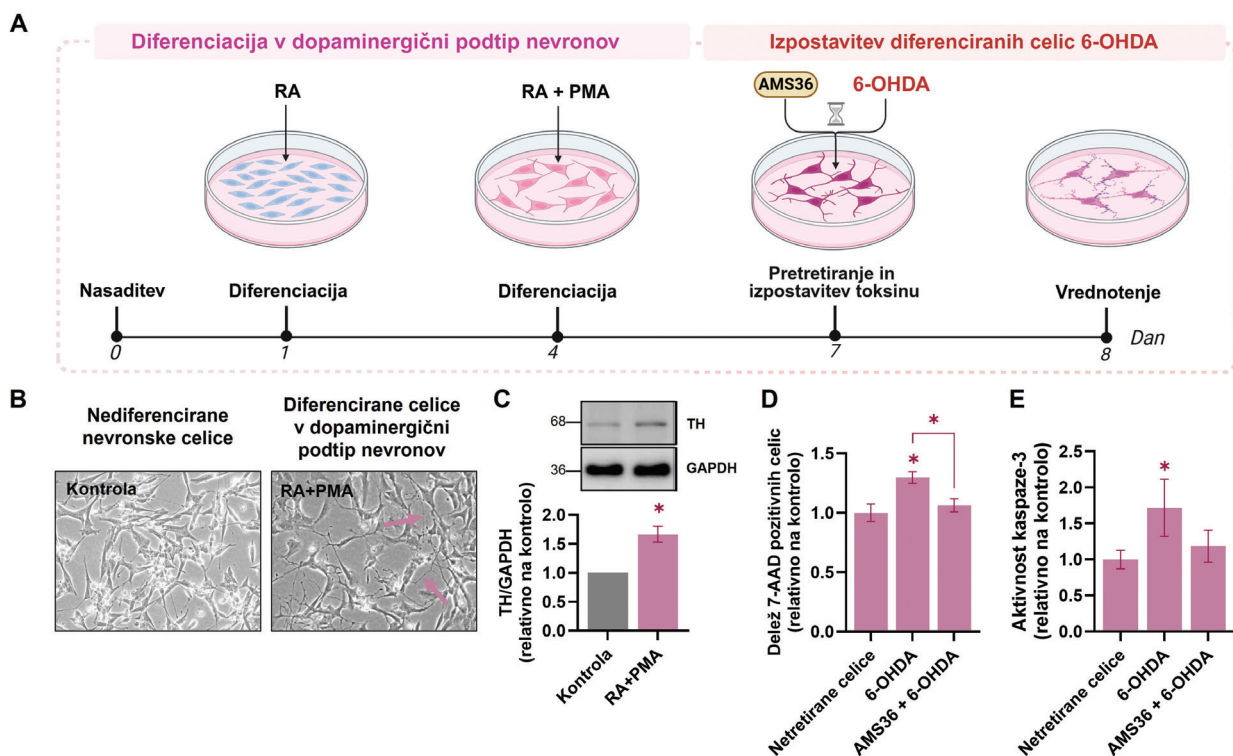
## 2.5 PRETOČNA CITOMETRIJA

Za vrednotenje stimulacije celic mikroglije BV2 in določanje izražanja površinskega označevalca aktivirane mikroglije CD68 s pretočno citometrijo smo celice dan po nasaditvi stimulirali, kot opisano zgoraj. Po inkubaciji smo celice odstranili od podlage, jih sprali s PBS ter fiksirali 20 min s 4-% formalinom (Sigma). Nato smo celice ponovno sprali in permeabilizirali 10 min v 2-% BSA v PBS z dodanim 0,5-% Triton X-100, nato pa jih 1 h inkubirali s protitelesi proti CD68, konjugiranimi s fluorokromom alofikocianinom (Biolegend). Po končnem spiranju smo celice resuspendirali v PBS in jih analizirali na pretočnem citometru Attune NxT (Thermo Fisher Scientific). Delež CD68-pozitivnih celic smo analizirali s programom FlowJo (FlowJo, LLC) ter ga izrazili relativno na kontrolne celice.

## 2.6 DOLOČANJE CELIČNEGA PREŽIVETJA Z OZNAČEVANJEM S 7-AAD IN PRETOČNO CITOMETRIJO

Citotoksičnost in neuroprotektivne učinke smo ocenili z označevanjem s 7-aminoaktinomocinom D (7-AAD; Sigma-Aldrich) in pretočno citometrijo. Na izbrano časovno točko smo zbrali adherentne in plavajoče celice SH-SY5Y, jih sprali v PBS in označili s 7-AAD ( $2\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 10 min pri sobni temperaturi v temi. Analizo smo izvedli na pretočnem citometru Attune NxT. Delež 7-AAD-pozitivnih celic smo analizirali s programom FlowJo in ga izrazili relativno na kontrolne celice.





**Slika 3:** Diferenciacija celic SH-SY5Y v dopaminergični podtip nevronov in učinek zaviralca katepsina X, AMS36, pri 6-OHDA-spodbujeni toksičnosti. (A) Shema eksperimentalnega poteka. Ustvarjeno s programom BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/67j1mhv. (B) Reprerentativni fazno-kontrastni posnetki nediferenciranih in diferenciranih celic. Puščice nakazujejo celične izrastke. (C) Prikaz izražanja TH z GAPDH in pripadajoča denzitometrična kvantifikacija razmerja TH/GAPDH. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM treh neodvisnih poskusov (n = 3), relativno na nediferencirane kontrolne celice. \*P < 0,05. (D) Delež celic, pozitivnih na 7-AAD. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM treh neodvisnih poskusov (n = 3), izvedenih v dveh paralelah, relativno na diferencirane netretirane celice. \*P < 0,05. (E) Aktivnost kaspaze-3. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM dveh neodvisnih poskusov (n = 2), izvedenih v dveh paralelah, relativno na diferencirane netretirane celice. \*P < 0,05. GAPDH – glicer aldehid-3-fosfat dehidrogenaza; PMA – 12-O-tetradekanoilforbol-13-acetat; RA – retinojska kislina; SEM – standardna napaka srednje vrednosti; TH – tirozin hidroksilaza; 6-OHDA – 6-hidroksidopamin; 7-AAD – 7-aminoaktinomomicin D.

**Figure 3:** Differentiation of SH-SY5Y cells into a dopaminergic neuronal subtype and the effect of the cathepsin X inhibitor AMS36 on 6-OHDA-induced toxicity. (A) Experimental flow chart. Created in BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/67j1mhv. (B) Representative phase-contrast images of undifferentiated and differentiated cells. Arrows indicate cell protrusions. (C) Expression of TH with GAPDH, and corresponding densitometric quantification of the TH/GAPDH ratio. Results are shown as mean ± SEM of three independent experiments (n = 3), relative to undifferentiated control cells. \*P < 0.05. (D) Proportion of 7-AAD positive cells. Results are shown as mean ± SEM of three independent experiments (n = 3), performed in duplicate, relative to differentiated untreated cells. \*P < 0.05. (E) Caspase-3 activity. Results are shown as mean ± SEM of two independent experiments (n = 2) performed in duplicate, relative to differentiated untreated cells. \*P < 0.05. GAPDH – glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; PMA – phorbol 12-myristate 13-acetate; RA – retinoic acid; SEM – standard error of the mean; TH – tyrosine hydroxylase; 6-OHDA – 6-hydroxydopamine; 7-AAD – 7-Aminoactinomycin D.

## 2.7 MERJENJE AKTIVNOSTI KASPAZE-3

Aktivnost kaspaze-3 smo določili v celokupnih celičnih lizatih z uporabo fluorescenčnega substrata Ac-DEVD-AFC (Bachem). 20 µg proteinov v reakcijskem pufri v sestavi 20 mM PIPES, 10 % saharoze, 0,1 % CHAPS, 1 mM

EDTA in 100 mM NaCl s pH 7,2 smo inkubirali 30 min pri 37 °C. Po dodatku substrata Ac-DEVD-AFC (100 µM) smo začeli merjenje fluorescence za 30 min s čitalcem mikrotitrskih plošč Tecan Safire<sup>2</sup>. Rezultate smo izrazili kot spremembo fluorescence skozi čas, aktivnost kaspaze-3 pa prikazali relativno na kontrolne celice.

## 2.8 ENCIMSKO-IMUNSKI TEST NA TRDNEM NOSILCU (ELISA)

Ravni vnetnih mediatorjev TNF- $\alpha$  in interleukina 6 (IL-6) smo določili s kompletoma ELISA (Abcam) v skladu z navodili proizvajalca. V vdolbinice smo nanесли standarde ter enake volumne vzorcev celičnih supernatantov in dodali mešanico protiteles. Po 1-urni inkubaciji smo ploščo sprali, dodali substrat 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin in po 10 min reakcijo zaustavili z raztopino H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Absorbanco smo izmerili pri 450 nm s spektrofotometrom Tecan Safire<sup>2</sup>, rezultate pa izrazili relativno na kontrolne celice.

## 2.9 STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

Rezultate smo statistično vrednotili in jih prikazali kot povprečno vrednost neodvisnih bioloških meritev (n)  $\pm$  standardna napaka povprečja (SEM). Za analizo več kot dveh vzorcev smo uporabili analizo enosmerne variance (ANOVA), ki ji je sledil post-hoc Tukeyjev test za večkratne primerjave med skupinami. Statistično analizo smo izvedli s pomočjo programske opreme GraphPad Prism.

# 3 REZULTATI IN RAZPRAVA

## 3.1 VZPOSTAVITEV CELIČNEGA MODELA ALZHEIMERJEVE BOLEZNI IN VREDNOTENJE UČINKA ZAVIRALCA KATEPSINA X

Za vzpostavitev celičnega modela AB smo celice SH-SY5Y diferencirali v holinergični podtip nevronov z RA v kombinaciji z BDNF. Po zaključeni diferenciaciji smo celice predhodno tretirali z zaviralcem katepsina X, AMS36, in jih nato izpostavili fibriliranemu peptidu A $\beta$ , ki je znan ključni patološki dejavnik pri AB, povezan s sinaptično disfunkcijo, nevrotoksičnostjo in sprožitvijo vnetnih odzivov (29). Vrednotenje smo izvedli 24 h po izpostavitvi (slika 2A). Morfološka analiza je pokazala, da je diferenciacija povzročila večje število in daljše celične izrastke v primerjavi z nediferenciranimi kontrolnimi celicami, kar potrjuje prehod v bolj zrel, nevronu podoben fenotip (slika 2B). Analiza prenosa western je pokazala povečano izražanje AChE, denzitometrična kvantifikacija pa statistično značilno povečanje njegovega signala pri diferenciranih celicah, kar potrjuje

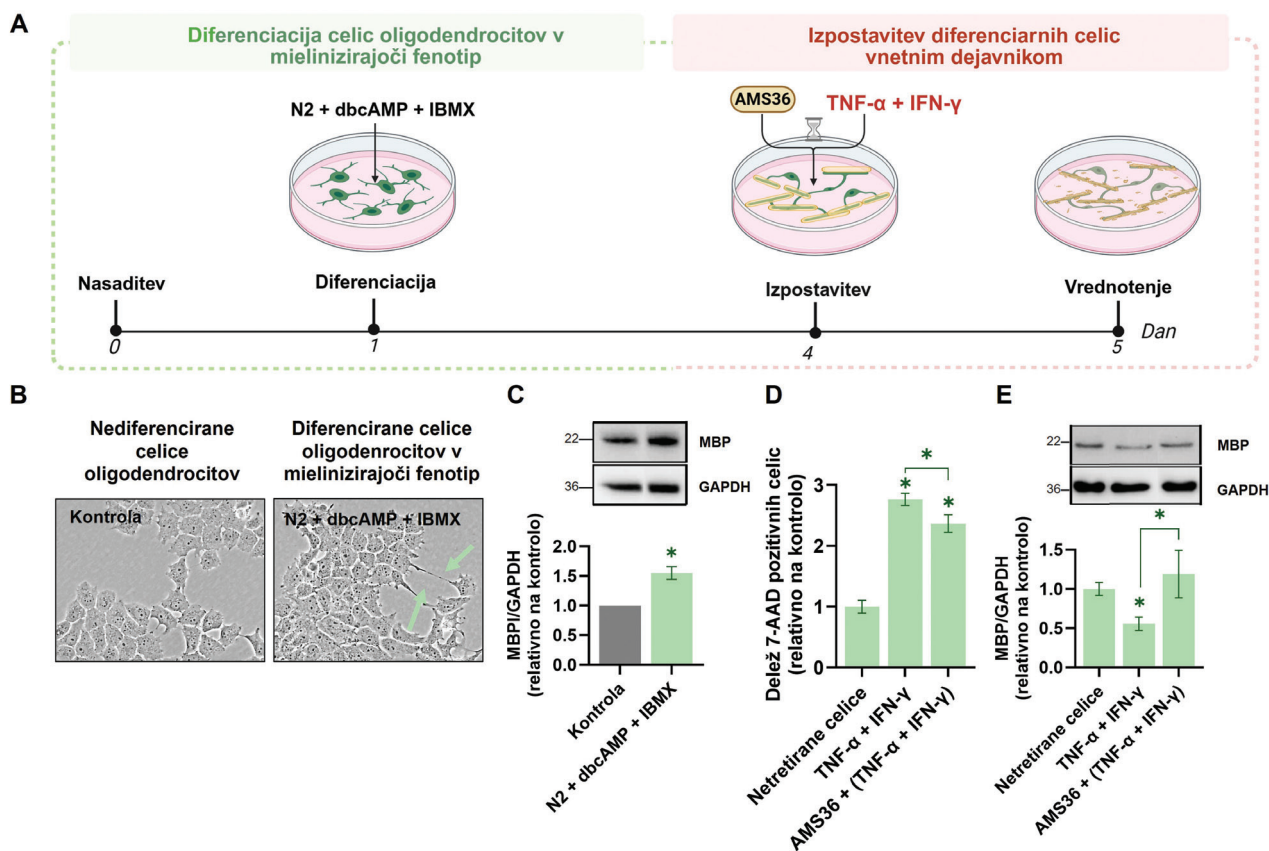
funkcionalno zorenje celic (slika 2C). Po izpostavitvi diferenciranih celic A $\beta$  smo zaznali povečanje kazalnikov celične poškodbe. To se je odrazilo v povečanem deležu celic, pozitivnih na 7-AAD, ki predstavlja kazalnik izgube membranske integritete (slika 2D), ter v povišani aktivnosti kaspaze-3, značilnega označevalca apoptoze (slika 2E). Predhodno tretiranje z AMS36 je z A $\beta$ -sprožene nevrotoksične učinke ublažilo, kar se je pokazalo kot nižje vrednosti obeh merjenih izidov, pri čemer je bilo zmanjšanje deleža celic, pozitivnih na 7-AAD, statistično značilno.

Rezultati potrjujejo uspešno vzpostavitev holinergičnega modela AB. Diferenciacija celic je privedla do fenotipa, ki je morfološko in biokemijsko bližje prizadetim holinergičnim nevronom, AMS36 pa je v pogojih z A $\beta$  povzročene poškodbe pokazal zaščitni učinek.

## 3.2 VZPOSTAVITEV CELIČNEGA MODELA PARKINSONOVE BOLEZNI IN VREDNOTENJE UČINKA KATEPSINA X

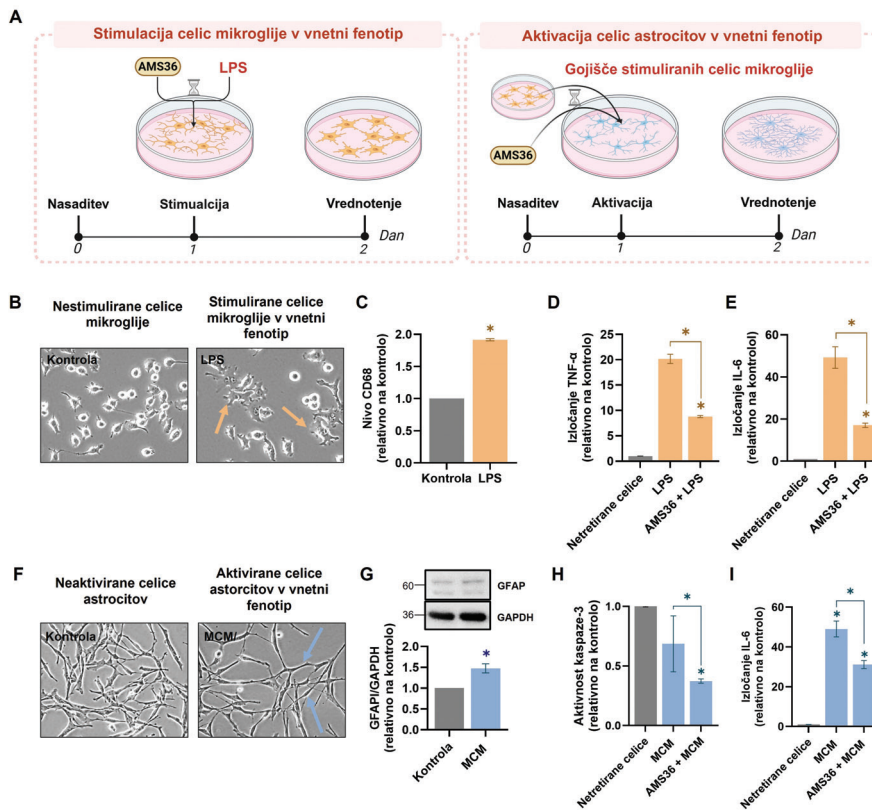
Za vzpostavitev celičnega modela PB smo celice SH-SY5Y diferencirali v dopaminergičnemu fenotipu podoben nevrski podtip z uporabo RA v kombinaciji s PMA (slika 3A). Po diferenciaciji smo opazili morfološke spremembe, značilne za dopaminergično usmerjeno diferenciacijo, predvsem podaljšane celične izrastke v primerjavi z nediferenciranimi kontrolnimi celicami (slika 3B). Dopaminergičnim nevronom podoben podtip smo dodatno potrdili z metodo prenosa western, kjer je bila v diferenciranih celicah povišana raven TH, ključnega encima dopaminergičnega metabolizma (slika 3C). Diferencirane celice smo nato uporabili za vzpostavitev dopaminergične poškodbe s 6-OHDA, ki je uveljavljen nevrotoksin za eksperimentalno posnemanje patologije PB, saj selektivno poškoduje dopaminergične nevrone predvsem prek sprožitve oksidativnega stresa in posledične celične okvare (30). Rezultati so pokazali izrazito celično poškodbo, izkazano kot povečan delež celic, pozitivnih na 7-AAD (slika 3D), in povišana aktivnost kaspaze-3 (slika 3E), pri čemer ugotovitev glede aktivnosti kaspaze-3 temelji na omejenem številu neodvisnih poskusov. Predhodno tretiranje z zaviralcem katepsina X, AMS36, je toksične učinke 6-OHDA ublažilo, pri čemer je bil učinek najbolj izrazit na ravni zmanjšanja deleža celic, pozitivnih na 7-AAD. Skupni rezultati potrjujejo, da je bil celični model dopaminergične poškodbe uspešno vzpostavljen, hkrati pa kažejo, da zaviranje katepsina X prispeva k zaščiti dopaminergičnemu podtipu podobnih nevronov v pogojih poškodbe, sprožene s 6-OHDA.





**Slika 4:** Diferenciacija celic oligodendrocitov HOG v mielinizirajoči fenotip in učinek zaviralca katepsina X, AMS36, pri vnetni stimulaciji. (A) Shema eksperimentalnega poteka. Ustvarjeno s programom BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/67j1mhv. (B) Reprezentativni fazno-contrastni posnetki nediferenciranih in diferenciranih celic. Puščice nakazujejo celične izrastke. (C) Prikaz izražanja MBP z GAPDH in pripadajoča denzitometrična kvantifikacija razmerja MBP/GAPDH po diferenciaciji. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM štirih neodvisnih poskusov (n = 4), relativno na nediferencirane kontrolne celice. \*P < 0,05. (D) Delež celic, pozitivnih na 7-AAD, po vnetni stimulaciji (TNF-α + IFN-γ). Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM treh neodvisnih poskusov (n = 3), izvedenih v dveh paralelah, relativno na diferencirane netretirane celice. \*P < 0,05. (E) Prikaz izražanja MBP z GAPDH in pripadajoča denzitometrična kvantifikacija razmerja MBP/GAPDH po vnetni stimulaciji (TNF-α + IFN-γ). Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM dveh neodvisnih poskusov (n = 2), relativno na nediferencirane kontrolne celice. \*P < 0,05. dbcAMP – dibutilil ciklični adenosin monofosfat; GAPDH – gliceralehid-3-fosfat dehidrogenaza; IBMX – 3-izobutil-1-metilksantin; IFN-γ – intereferon gama; MBP – mielinški bazični protein; N2 – dodatek N2; SEM – standardna napaka srednje vrednosti; TNFα – tumorje nekrotizirajoči faktor alfa.

**Figure 4:** Differentiation of HOG oligodendrocyte cells into a myelinating phenotype and the effect of the cathepsin X inhibitor, AMS36, under inflammatory stimulation. (A) Experimental flow chart. Created in BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/67j1mhv. (B) Representative phase-contrast images of undifferentiated and differentiated cells. Arrows indicate cell protrusions. (C) Depiction of MBP expression with GAPDH, and corresponding densitometric quantification of the MBP/GAPDH ratio after differentiation. Results are shown as mean ± SEM of four independent experiments (n = 4), relative to undifferentiated control cells. \*P < 0.05. (D) Proportion of 7-AAD positive cells after inflammatory stimulation (TNF-α + IFN-γ). Results are shown as mean ± SEM of three independent experiments (n = 3), performed in duplicate, relative to differentiated untreated cells. \*P < 0.05. (E) Depiction of MBP expression with GAPDH and corresponding densitometric quantification of the MBP/GAPDH ratio after inflammatory stimulation (TNF-α + IFN-γ). Results are shown as mean ± SEM of two independent experiments (n = 2), relative to undifferentiated control cells. \*P < 0.05. dbcAMP – dibutyl cyclic adenosine monophosphate; GAPDH – glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; IBMX – 3-Isobutyl-1-methylxanthine; IFN-γ – intereferon gamma; MBP – myelin basic protein; N2 – supplement N2; SEM – standard error of the mean; TNFα – tumor necrosis factor alpha



**Slika 5:** Aktivacija mikroglije in astrocitov v vnetni fenotip ter učinek zaviralca katepsina X, AMS36, pri nevrovnetju. (A) Shema eksperimentalnega poteka. Ustvarjeno v programu BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/67j1mhv. (B) Reprerativni fazno-kontrastni posnetki kontrolne in stimulirane mikroglije. Puščice nakazujejo morfološke spremembe po stimulaciji. (C) Analiza izražanja CD68. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM dveh neodvisnih poskusov (n = 2), izvedenih v dveh paralelah, relativno na netretirane kontrolne celice. \*P < 0,05. (D,E) Kvantifikacija izločanja TNF-α (D) in IL-6 (E) iz celic mikroglije. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM dveh neodvisnih poskusov (n = 2), izvedenih v dveh paralelah, relativno na netretirane kontrolne celice. \*P < 0,05. (F) Reprerativni fazno-kontrastni posnetki kontrolnih in aktiviranih celic astrocitov. Puščice nakazujejo celične izrastke. (G) Prikaz izražanja GFAP z GAPDH in pripadajoča denzitometrična kvantifikacija razmerja GFAP/GAPDH po aktivaciji astrocitov. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM dveh neodvisnih poskusov (n = 2), relativno na netretirane kontrolne celice. \*P < 0,05. (H) Kvantifikacija izločanja IL-6 iz celic astrocitov. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM dveh neodvisnih poskusov (n = 2), izvedenih v dveh paralelah, relativno na netretirane kontrolne celice. \*P < 0,05. (I) Aktivnost kaspaze-3 v celicah astrocitov. Rezultati so prikazani kot povprečje ± SEM dveh neodvisnih poskusov (n = 2), izvedenih v dveh paralelah, relativno na netretirane kontrolne celice. \*P < 0,05. CD68 – označevalec pripadnosti 68; GAPDH – gliceralehid-3-fosfat dehidrogenaza; GFAP – glijalni fibrilarni kislil protein; IL-6 – interlevkin 6; LPS – lipopolisaharid; MCM – kondicionirano gojišče mikroglije; SEM – standardna napaka srednje vrednosti; TNFα – tumorje nekrotizirajoči faktor alfa.

**Figure 5:** Activation of microglia and astrocytes toward an inflammatory phenotype and the effect of the cathepsin X inhibitor AMS36 in neuroinflammation. (A) Experimental flow chart. Created in BioRender. Horvat, S. (2026). BioRender.com/67j1mhv. (B) Representative phase-contrast images of control and stimulated microglia. Arrows indicate morphological changes after stimulation. (C) Analysis of CD68 expression. Results are shown as mean ± SEM of two independent experiments (n = 2) performed in duplicate, relative to untreated control cells. \*P < 0.05. (D, E) Quantification of TNF-α (D) and IL-6 (E) secretion from microglia cells. Results are shown as mean ± SEM of two independent experiments (n = 2) performed in duplicate, relative to untreated control cells. \*P < 0.05. (F) Representative phase-contrast images of control and activated astrocyte cells. Arrows indicate cell protrusions. (G) Depiction of GFAP expression with GAPDH and corresponding densitometric quantification of the GFAP/GAPDH ratio after astrocyte activation. Results are shown as mean ± SEM of two independent experiments (n = 2), relative to untreated control cells. \*P < 0.05. (H) Quantification of IL-6 secretion from astrocyte cells. Results are shown as mean ± SEM of two independent experiments (n = 2), performed in duplicate, relative to untreated control cells. \*P < 0.05. (I) Caspase-3 activity in astrocyte cells. Results are shown as mean ± SEM of two independent experiments (n = 2), performed in duplicate, relative to untreated control cells. \*P < 0.05. CD68 – cluster of differentiation; GAPDH – glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; GFAP – glial fibrillary acidic protein; IL-6 – interleukin 6; LPS – lipopolysaccharide; MCM – microglia conditioned media; SEM – standard error of the mean; TNFα – tumor necrosis factor alpha.

### 3.3 DIFERENCIACIJA OLIGODENDROCITNIH CELIC V MIELINIZIRAJOČI FENOTIP TER UČINEK ZAVIRALCA KATEPSINA X NA POŠKODBO, POVZROČENO Z VNETJEM

Za vzpostavitev celičnega modela poškodbe oligodendrocitov, povzročene s citokini, smo celice oligodendrocitov diferencirali z dodatkom N2, dbcAMP in IBMX (slika 4A). Po diferenciaciji smo opazili morfološke spremembe, značilne za zrele oligodendrocite, ki so sposobni tvoriti mielin, kar se je kazalo predvsem z izrazitejšimi in daljšimi izrastki v primerjavi z nediferenciranimi kontrolnimi celicami (slika 4B). Prehod v mielinizirajoči fenotip smo potrdili z analizo specifičnega označevalca mielina MBP s prenosom western, pri čemer je bilo razmerje MBP/GAPDH statistično značilno povišano glede na kontrolo (slika 4C). Za posnemanje vnetnega mikrookolja smo diferencirane celice izpostavili kombinaciji vnetnih dejavnikov, in sicer TNF- $\alpha$  in IFN- $\gamma$ . Vnetna stimulacija je povzročila povečano celično poškodbo diferenciranih oligodendrocitov, kar se je odrazilo v višjem deležu celic, pozitivnih na 7-AAD (slika 4D). Hkrati se je znižalo razmerje MBP/GAPDH, kar kaže na poškodbo mielinskega fenotipa celic oligodendrocitov pod vnetnimi pogoji (slika 4E). Predhodno tretiranje z AMS36 je citotoksični učinek vnetnih citokinov ublažilo, kar se je pokazalo kot nižji delež celic, pozitivnih na 7-AAD, in ohranitev MBP.

Rezultati potrjujejo, da model omogoča zanesljivo pridobitev mielinizirajočega fenotipa oligodendrocitov in je primeren za preučevanje vnetno posredovane poškodbe. Povečan delež mrtvih celic in znižana raven MBP po izpostavitvi TNF- $\alpha$  in IFN- $\gamma$  kažeta, da vnetje prispeva tako k odmiranju oligodendrocitov kot k okrnitvi njihovih mielinizirajočih lastnosti. Zmanjšanje celične smrti po tretiranju z AMS36 podpira vlogo katepsina X pri vnetno sproženi poškodbi oligodendrocitov, učinek na raven MBP pa je treba presojeti v okviru omejenega števila neodvisnih poskusov.

### 3.4 AKTIVACIJA CELIC MIKROGLIJE IN ASTROCITOV V VNETNI FENOTIP IN UČINEK ZAVIRALCA KATEPSINA X NA NEVROVNETJE

Za posnemanje nevrovnetnega mikrookolja smo najprej aktivirali celice mikroglije in nato ovrednotili vpliv mikroglijsko sproščenih mediatorjev na reaktivnost astrocitov. Celice

mikroglije smo stimulirali z LPS (slika 5A), ki sproži vnetno aktivacijo mikroglije in s tem posnema izpostavljenost patogenim signalom v vnetnem mikrookolju (21). Po stimulaciji mikroglije z LPS smo opazili morfološke spremembe, skladne z aktivacijo mikroglije, in sicer prehod v bolj razvejan fenotip s kratkimi izrastki (slika 5B). To preoblikovanje je spremljalo tudi povišano izražanje površinskega označevalca CD68, ki je značilno za vnetno, t. i. M1 polarizacijo mikroglije (slika 5C). Predhodno tretiranje z zaviralcem katepsina X, AMS36, je pri celicah mikroglije, stimuliranih z LPS, značilno zmanjšalo izločanje TNF- $\alpha$  in IL-6 v primerjavi s celicami, stimuliranimi z LPS, a brez tretiranja z zaviralcem, kar kaže na ublažitev vnetnega odziva.

Za oceno vpliva mikroglijsko posredovanega vnetja na astrocite smo le-te izpostavili gojišču mikroglije MCM. Ob izpostavitvi MCM smo opazili morfološke spremembe, značilne za astrocitrno reaktivnost, predvsem izrazitejšo celično hipertrofijo in podaljšanje celičnih izrastkov (slika 5F), kar je skladno s prehodom v reaktivni fenotip. Aktivacijo smo potrdili tudi na proteinski ravni s povišanim razmerjem GFAP/GAPDH (slika 5G). Aktivnost kaspaze-3 se v celicah astrocitov po izpostavitvi MCM ni izrazito povečala, vendar je bila ob predhodnem tretiranju z AMS36 nižja v primerjavi s kontrolno izpostavitvijo MCM, kar nakazuje, da AMS36 lahko prispeva k zmanjšanju apoptotskega odziva na vnetni dražljaj (slika 5H). Izpostavitev celic MCM je hkrati sprožila izrazit porast izločanja IL-6, dodatek AMS36 pa je ta porast značilno zmanjšal, kar kaže na omejitev vnetnega odziva tudi v posrednem ko-kulturnem modelu celic mikroglije in astrocitov (slika 5I).

Rezultati nakazujejo, da zaviranje katepsina X z AMS36 zmanjšuje vnetni odziv mikroglije in omejuje reaktivnost astrocitov. Ugotovitve podpirajo vlogo medcelične komunikacije med obema celičnima tipoma pri nevrovnetju ter kažejo, da zaviranje katepsina X lahko vpliva tudi na posredovano stopnjevanje vnetnega odziva med mikroglijo in astrociti. Ob tem je treba upoštevati, da sklepi v tem delu temeljijo na omejenem številu neodvisnih poskusov.

## 4 SKLEP

Predstavljeni rezultati potrjujejo ustreznost vzpostavljenih predkliničnih celičnih modelov, saj so usmerjena diferenciacija ter toksični in vnetni dražljaji ponovljivo posnemali ključne značilnosti nevrodegeneracije in nevrovnetja v po-

sameznih celičnih tipih osrednjega živčevja. Modeli omogočajo spremljanje celičnega fenotipa, okvare, apoptoze in izločanja vnetnih mediatorjev, zato so primerni za zgodnje predklinično vrednotenje tarčno usmerjenih pristopov. Zavrnanje katepsina X z AMS36 je pokazalo zaščitni učinek na nevrone in protivnetno delovanje v vnetno stimuliranih celicah glije, kar podpira pomembno vlogo katepsina X pri uravnavanju celične okvare in stopnjevanju vnetnega mikrookolja. Pri pridobljenih izsledkih je potrebno v obzir upoštevati omejitve poenostavljenih celičnih sistemov. Nadaljnji koraki zato predstavljajo nadgradnjo v večcelične modele, ki bodo bolj posnemali medcelično komunikacijo in omogočili zanesljivejše vrednotenje učinkovitosti spojin vodnic v bolezenskim razmeram bolj podobnih pogojih.

## 5 LITERATURA

- Ji Z, Chen Q, Yang J, Hou J, Wu H, Zhang L. Global, regional, and national health inequalities of Alzheimer's disease and Parkinson's disease in 204 countries, 1990–2019. *International Journal for Equity in Health*. 2024;23(1):125.
- Wang S, Jiang Y, Yang A, Meng F, Zhang J. The Expanding Burden of Neurodegenerative Diseases: An Unmet Medical and Social Need. *Aging and disease*. 2024;16(5):2937–52.
- Cappa S. Neurodegeneration. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;405:51.
- Surmeier DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *The FEBS Journal*. 2018;285(19):3657–68.
- Hampel H, Mesulam MM, Cuellar AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(7):1917–33.
- Cetin S, Knez D, Gobec S, Kos J, Pišlar A. Cell models for Alzheimer's and Parkinson's disease: At the interface of biology and drug discovery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;149:112924.
- Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, et al. Neuroinflammation Induces Neurodegeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Spine*. 2016;1(1):1003.
- Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023(1):267.
- Jessen KR. Glial cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004;36(10):1861–7.
- Salas IH, Burgado J, Allen NJ. Glia: victims or villains of the aging brain? *Neurobiology of Disease*. 2020;143:105008.
- Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*. 2017;35(1):441–68.
- Fan YY, Huo J. A1/A2 astrocytes in central nervous system injuries and diseases: Angels or devils? *Neurochemistry International*. 2021;148:105080.
- Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*. 2020;9(1):42.
- Festa LK, Jordan-Sciutto KL, Grinspan JB. Neuroinflammation: An Oligodendrocentric View. *Glia*. 2025;10:70007.
- Miron VE, Kuhlmann T, Antel JP. Cells of the oligodendroglial lineage, myelination, and remyelination. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2011 ;1812(2):184–93.
- Zheng Y, Huang R, Pan J. Dynamic Intercellular Networks in the CNS: Mechanisms of Crosstalk from Homeostasis to Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(17):8155.
- Slanzi A, Iannoto G, Rossi B, Zenaro E, Constantin G. In vitro Models of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:328.
- Balestri W, Sharma R, Da Silva VA, Bobotis BC, Curle AJ, Kothakota V, et al. Modeling the neuroimmune system in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Neuroinflammation*. 202421(1):32.
- Kos J, Jevnikar Z, Obermajer N. The role of cathepsin X in cell signaling. *Cell Adhesion & Migration*. 2009;3(2):164–6.
- Pišlar A, Tratnjek L, Glavan G, Zidar N, Živin M, Kos J. Neuroinflammation-Induced Upregulation of Glial Cathepsin X Expression and Activity in vivo. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020;13:575453.
- Pišlar A, Božić B, Zidar N, Kos J. Inhibition of cathepsin X reduces the strength of microglial-mediated neuroinflammation. *Neuropharmacology*. 2017;114:88–100.
- Pišlar A, Tratnjek L, Glavan G, Živin M, Kos J. Upregulation of Cysteine Protease Cathepsin X in the 6-Hydroxydopamine Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;11:412.
- Horvat S, Kos J, Pišlar A. Multifunctional roles of  $\gamma$ -enolase in the central nervous system: more than a neuronal marker. *Cell & Bioscience*. 2024;14(1):61.
- Hafner E, Obermajer N, Kos J.  $\gamma$ -Enolase C-terminal peptide promotes cell survival and neurite outgrowth by activation of the PI3K/Akt and MAPK/ERK signalling pathways. *Biochemical Journal*. 2012;443(2):439–50.
- Obermajer N, Doljak B, Jamnik P, Fonović UP, Kos J. Cathepsin X cleaves the C-terminal dipeptide of alpha- and gamma-enolase and impairs survival and neurite outgrowth of neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(8–9):1685–96.
- Kovalevich J, Langford D. Considerations for the Use of SH-SY5Y Neuroblastoma Cells in Neurobiology. In: Amini S, White MK, editors. *Neuronal Cell Culture [Internet]*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cited 2026 Feb 26]. p. 9–21. (Methods in Molecular Biology). Available from: [https://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-640-5\\_2](https://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-640-5_2).
- De Kleijn KMA, Zuure WA, Peijnenborg J, Heuvelmans JM, Martens GJM. Reappraisal of Human HOG and MO3.13 Cell Lines as a Model to Study Oligodendrocyte Functioning. *Cells*. 2019;8(9):1096.
- Pišlar AH, Zidar N, Kikelj D, Kos J. Cathepsin X promotes 6-hydroxydopamine-induced apoptosis of PC12 and SH-SY5Y cells. *Neuropharmacology*. 2014;82:121–31.
- Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid- $\beta$  Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*. 2021;26(10):5481–503.
- Mendes-Pinheiro B, Soares-Cunha C, Marote A, Loureiro-Campos E, Campos J, Barata-Antunes S, et al. Unilateral Intrastratial 6-Hydroxydopamine Lesion in Mice: A Closer Look into Non-Motor Phenotype and Glial Response. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11530.

# STALIŠČA LEKARNIŠKIH FARMACEVTOV DO PROSTOVOLJNEGA KONČANJA ŽIVLJENJA IN UGOVORA VESTI

## COMMUNITY PHARMACISTS' ATTITUDES TOWARD ASSISTED DEATH AND CONSCIENTIOUS OBJECTION

AVTORJA / AUTHORS:

**Maruša Mlakar**

doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [nejc.horvat@ffa.uni-lj.si](mailto:nejc.horvat@ffa.uni-lj.si)



### POVZETEK

Pomoč pri prostovoljnem končanju življenja odpira pomembna etična in pravna vprašanja, pri čemer imajo lekarniški farmacevti ključno vlogo pri izdaji pripravkov, hkrati pa se soočajo z dilemo ugovora vesti. Izvedli smo presečno anonimno spletno anketo med magistri farmacije, zaposlenimi v javnih, koncesijskih in bolnišničnih lekarnah v Sloveniji. V raziskavi je sodelovalo 311 farmacevtov, kar predstavlja okoli 20 % vseh magistrstov farmacije, zaposlenih v lekarniški dejavnosti. Večina farmacevtov podpira možnost prostovoljnega končanja življenja za hudo in neozdravljivo bolne ter poudarja, da sodelovanje pri prostovoljnem končanju življenja ne sme biti samoumevna poklicna dolžnost, temveč prostovoljna odločitev posameznika. Približno 60 % anketirancev bi pri izdaji pripravkov za pomoč pri samousmrtitvi ali evtanazijo uveljavljalo ugovor vesti. Verska pripadnost in daljša delovna doba sta povezani z večjo verjetnostjo uveljavljanja ugovora vesti. Rezultati poudarjajo potrebo po jasni pravni ureditvi vloge farmacevtov pri prostovoljnem končanju življenja, učinkoviti zaščiti ugovora vesti ter razvoju protokolov, izobraževanj in podpornih mehanizmov za lekarniške farmacevte.

### KLJUČNE BESEDE:

evtanazija, lekarniški farmacevti, pomoč pri samousmrtitvi, prostovoljno končanje življenja, ugovor vesti

### ABSTRACT

Medical assistance in dying raises important ethical and legal questions, with pharmacists playing a key role in dispensing preparations while facing a dilemma of conscientious objection. We conducted a cross-sectional anonymous online survey among pharmacists employed in public, concessionary, and hospital pharmacies in Slovenia. A total of 311 pharmacists responded, representing approximately 20% of all pharmacists employed in pharmacy practice. Most support the option of medical assistance in dying for severe, incurable illnesses and emphasize that participation should not be a professional duty, but a voluntary individual choice. Approximately 60% of respondents would invoke conscientious objection when dispensing preparations for physician-assisted suicide or euthanasia. Religious affiliation and longer professional experience are associated with a higher

likelihood of invoking conscientious objection. The results highlight the need for clear legal regulation of pharmacists' roles in medical assistance in dying, effective protection of conscientious objection, and the development of protocols, training, and support mechanisms for community pharmacists.

#### KEY WORDS:

community pharmacists, conscientious objection, euthanasia, physician-assisted suicide, voluntary end of life

# 1 UVOD

Pomoč pri prostovoljnem končanju življenja (PPKŽ) predstavlja eno izmed najbolj kontroverznih tem sodobne družbe, ki odpira etična, pravna in medicinska vprašanja. V jedru razprave leži pravica posameznika do samoodločbe ob koncu življenja ter vloga zdravstvenih delavcev, vključno s farmacevti, pri tovrstnih postopkih.

Pomoč pri prostovoljnem končanju življenja se deli na evtanazijo in pomoč pri samousmrtitvi (angl. *physician-assisted suicide*, PAS) (1). Evtanazija pomeni namerno končanje življenja pacienta s strani zdravstvenega delavca na izrecno zahtevo pacienta. PAS pa vključuje zagotavljanje ali predpisovanje pripravka s strani zdravstvenega delavca pacientu, da sam konča svoje življenje (1). Ključna razlika je stopnja neposrednosti intervencije: pri evtanaziji zdravstveni delavec aktivno izvede končanje življenja, pri PAS pacient sam izvede končno dejanje (1, 2). V obeh primerih ima farmacevt vlogo pri izdaji pripravka, kar lahko sproža etične dileme (3, 4). Čeprav smrtonosne pripravke predpišejo zdravniki, so namreč farmacevti tisti, ki jih izdajo (4). V državah z uzakonjeno PPKŽ farmacevti običajno ne izdajajo pripravka neposredno pacientu, temveč zdravniku (3, 4). V zadnjih dveh desetletjih se je število držav, ki so uzakonile PPKŽ, postopno povečevalo. Nizozemska je bila prva (2002), sledili so Belgija (2002), Luksemburg (2009), Avstrija (2020), Španija (2021) in druge evropske države (5). Zunaj Evrope so PPKŽ uzakonile Kolumbija (2015), Kanada (2016), Avstralija (2017–2019), Nova Zelandija (2021) ter deset zveznih držav ZDA (6).

Nedavne raziskave so pokazale različne poglede farmacevtov na PPKŽ. V Avstriji farmacevti vnaprej izrazijo, ali bodo sodelovali pri postopkih PAS ali ne. Raziskava Cle-

mens in sodel. je pokazala, da je večina (56 %) farmacevtov, ki so pripravljene sodelovati pri PAS, vključitev videla kot svojo poklicno obveznost. Farmacevti, ki ne sodelujejo pri PAS, so v glavnini navajali verske razloge, nepripravljenost farmacevtov za tako vlogo in strah pred duševno obremenitvijo (7). Novozelandska raziskava je pokazala, da je večina farmacevtov (58 %) podprla zakonsko pomoč pri umiranju, pri čemer so bili ključni dejavniki spoštovanje avtonomije pacienta, konec trpljenja in ohranjanje dostojanstva (8). Avstralska kvalitativna raziskava je odkrila, da so verski razlogi vplivali na zadržanost glede PAS, medtem ko je večina predlagala politiko "prostovoljne vključitve" za farmacevte (3).

V Pravnem terminološkem slovarju je pravica do ugovora vesti razložena kot »človekova pravica, ki posamezniku v zakonsko določenih primerih omogoča, da odkloni določeno dejanje ali delo, ker mu to brani njegova vest, versko, filozofsko ali drugo prepričanje, če s tem ne poseže v pravice in svoboščine drugih oseb (9).«

V zdravstvu lahko ugovor vesti opredelimo kot zavrnitev zdravstvenega delavca, da bi opravil zakonito, s strani pacienta zahtevano medicinsko storitev ali zdravljenje, ki sodi v obseg njegove stroke in usposobljenosti, na podlagi osebnih ali verskih prepričanj (10). Gamble in Saad (2022) sta opredelila ugovor vesti kot situacijo, kjer zdravstveni strokovnjak ne izvaja zakonsko dovoljenih dejanj, ker jih presoja kot napačna (11). Giubilini v svojem članku predlaga, da bi bilo razpravo o ugovoru vesti bolje oblikovati kot problem zahtevnosti poklicne vloge in ne samo kot vprašanje svobode vesti (12).

V Sloveniji je pravica do ugovora vesti urejena v 46. členu Ustave RS in 56. členu Zakona o zdravstveni dejavnosti (13, 14). Vendar pa je bila konec leta 2024 sprejeta novela Zakona o lekarniški dejavnosti, ki je odvzela pravico do

## KLJUČNA SPOROČILA

- Okrog 70 % slovenskih lekarniških farmacevtov podpira možnost prostovoljnega končanja življenja za neozdravljivo bolne paciente.
- Skoraj 60 % lekarniških farmacevtov bi pri izdaji pripravkov za evtanazijo ali pomoč pri samousmrtitvi uveljavljalo ugovor vesti, še posebej tisti z daljšo delovno dobo in versko pripadnostjo.
- Farmacevti izrazito podpirajo jasno opredeljene protokole, vključitev v zakonodajni proces ter dostop do psihološke podpore pri morebitnem sodelovanju v postopkih prostovoljnega končanja življenja.



ugovora vesti farmacevtom (15). Ta sprememba je povzročila nasprotovanje Sindikata farmacevtov Slovenije, ki je vložil zahtevo za oceno ustavnosti pred Ustavnim sodiščem (16). Ustavno sodišče je marca 2026 odločilo, da določba zakona, ki farmacevtom prepoveduje uveljavljanje ugovora vesti pri izdaji zdravil in drugih izdelkov za podporo zdravljenju, ni v neskladju z Ustavo RS (17).

V Sloveniji se je konec leta 2025 odvila pomembna družbena razprava. Posvetovalni referendum v juniju 2024 je pokazal 55-% podporo zakonski ureditvi PPKŽ (18). Na tej podlagi je Državni zbor julija 2025 sprejel Zakon o pomoči pri prostovoljnem končanju življenja (ZPPKŽ). Ta je predvideval, da lahko lekarniški farmacevti na tem področju uveljavljajo ugovor vesti.

Civilna iniciativa je zbrala dovolj podpisov za razpis zavezujočega referenduma, ki je potekal novembra 2025. Rezultat je bil drugačen: 53,4 % volivcev se je izrazilo proti zakonu, pri čemer je bila volilna udeležba 41,1 % (19). ZPPKŽ je bil posledično zavržen, kar preprečuje sprejetje podobne zakonodaje v letu dni po razglasitvi rezultatov.

Farmacevti bi v primeru morebitne prihodnje uveljavitve PPKŽ imeli neposredno vlogo pri izdaji smrtonosnih substanc. V Sloveniji še nimamo podatkov o pogledu farmacevtov na svojo vlogo pri PPKŽ. Zato je namen raziskave preučiti stališča magistrstov farmacije, zaposlenih v lekarniški dejavnosti v Sloveniji, do PPKŽ, njihove vloge pri tem in potencialnega ugovora vesti. Rezultati te raziskave lahko služijo kot strokovna podlaga pri morebitnih prihodnjih razpravah o zakonodaji na področju PPKŽ v Sloveniji.

## 2 METODE

Izvedli smo presečno opazovalno raziskavo z anonimnim spletnim vprašalnikom med magistri farmacije, zaposlenimi v lekarniški dejavnosti v Sloveniji. Raziskavo je pred začetkom izvedbe odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. soglasja 0120-302/2025-2711-3). Vsi zbrani podatki so bili obravnavani anonimno, v skladu s Splošno uredbo o varstvu podatkov (EU 2016/679). Rezultati so predstavljeni izključno v agregirani obliki.

### 2.1 POPULACIJA IN VZOREC

Ciljno populacijo so predstavljali vsi magistri farmacije, zaposleni v javnih in koncesijskih lekarnah ter v bolnišničnih

lekarnah v Sloveniji. V raziskavo so bili vključeni magistri farmacije, ki so prostovoljno pristali k sodelovanju. Velikost vzorca smo statistično določili na podlagi metodološkega priporočila za logistično regresijo, po katerem naj bi bilo v vzorcu vsaj 10 enot na vsako neodvisno spremenljivko v modelu (20). Skupaj s slamnatimi spremenljivkami model vključuje 15 neodvisnih spremenljivk, zato smo za ustrezno moč analize potrebovali najmanj 150 izpolnjenih vprašalnikov. Zaradi pričakovane nižje odzivnosti smo vprašalnik s pomočjo Lekarniške zbornice Slovenije (LZS) poslali vsem magistrstom farmacije v lekarniški dejavnosti na primarni ravni in v bolnišničnih lekarnah na območju Slovenije. Po podatkih LZS je bilo 31. decembra 2024 v lekarniški dejavnosti na primarni ravni zaposlenih 1377 magistrstov farmacije ter 178,5 v bolnišničnih lekarnah.

### 2.2 VPRAŠALNIK

Vsebino vprašalnika smo oblikovali na podlagi pregleda literature ter podobnih vprašalnikov, ki so bili uporabljeni v tujih raziskavah (3, 7, 8). Povratno informacijo na vsebino vprašalnika nam je podala tudi mag. Darja Potočnik Benčič z LZS. Razvit vprašalnik smo pilotno testirali na devetih magistrstih farmacije. Na podlagi prejetih pripomb smo ga ustrezno dopolnili. Pred začetkom vprašalnika smo sodelujoče seznanili z namenom raziskave, zagotovili anonimnosti ter pojasnili razliko med evtanazijo in PAS. Dodatno smo poudarili, da se vprašanja v obeh primerih nanašajo na situacijo, ko farmacevt pripravek izda zdravniku oziroma pooblaščenemu zdravstvenemu delavcu in ne neposredno pacientu. Na začetku vprašalnika je bila vključena izjava o prostovoljni privolitvi k sodelovanju.

Vprašalnik je bil sestavljen iz šestih vsebinskih sklopov: 1) splošno mnenje o PPKŽ, 2) osebni pogled na PPKŽ, 3) poklicna odgovornost in vloga farmacevtov, 4) razlogi za mnenje oziroma odločitev, 5) splošno stališče do ugovora vesti ter 6) sociodemografska vprašanja (spol, starost, število let dela v lekarni, verska pripadnost, vrsta lekarne, izkušnje z bolniki, ki so izrazili željo po PPKŽ). Stopnjo strinjanja so anketiranci izražali na štiristopenjski Likertovi lestvici (se ne strinjam, deloma se ne strinjam, deloma se strinjam, strinjam se). Nevtralna možnost ni bila predvidena. Pri vseh trditvah je bila na voljo možnost »ne želim odgovoriti«. Na koncu ankete so imeli sodelujoči možnost zapisati svoje pomisleke ali pripombe.

### 2.3 ZBIRANJE IN OBDELAVA PODATKOV

Raziskavo smo izvedli med septembrom in novembrom 2025. Spletni vprašalnik smo pripravili v orodju 1KA, di-

strubicijo pa je omogočila LZS, ki je vprašalnik posredovala članom po elektronski pošti. Sodelovanje je bilo prostovoljno in anonimno. Sodelujoči so lahko izpolnjevanje kadarkoli prekinili brez kakršnih koli posledic. Podatke smo po zaključku anketiranja izvozili iz spletnega orodja 1KA in jih obdelali v programu Microsoft Excel ter IBM SPSS. Analiza je temeljila predvsem na opisni statistiki – pregledu razporeditve odgovorov ter izračunu deležev posameznih kategorij. V izračune smo vključili le veljavne odgovore; odgovorov »ne želim odgovoriti« in manjkajočih odgovorov nismo upoštevali. Vpliv sociodemografskih dejavnikov (spol, starost, št. let dela v lekarni, verska pripadnost, izkušnje z bolniki, ki so izrazili željo po PPKŽ, vrsta lekarne) na uporabo ugovora vesti pri izdaji pripravka za PAS smo preverjali z binarno logistično regresijo (metoda Enter).

## 3 REZULTATI Z RAZPRAVO

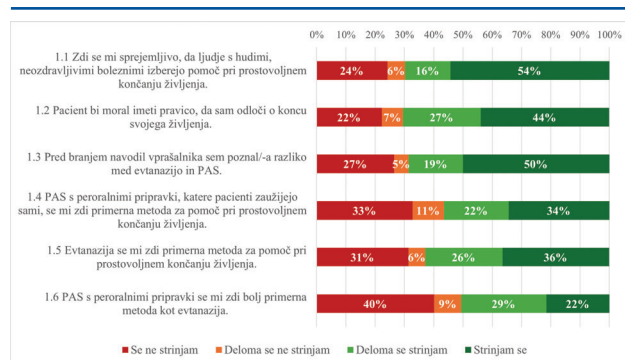
### 3.1 SOCIODEMOGRAFSKE ZNAČILNOSTI VZORCA

Prejeli smo 257 v celoti izpoljenih vprašalnikov ter 54 delno izpoljenih, skupno torej 311 ustreznih izpoljenih vprašalnikov. Glede na podatke LZS o številu farmacevtov v lekarniški dejavnosti je v raziskavi sodelovalo 20,0 % magistrstov farmacije zaposlenih v lekarniški dejavnosti, kar je vsak peti magister farmacije v lekarniški praksi. Sociodemografski podatki udeležencev so prikazani v preglednici 1.

### 3.2 SPLOŠNO MNENJE O PPKŽ

V prvem sklopu vprašalnika smo preverjali stališča anketirancev do PPKŽ v splošnem – ali podpirajo to možnost ter ali jo vidijo kot sprejemljiv del zdravstvene obravnave. Slika 1 prikazuje strinjanje anketirancev s trditvami v tem sklopu.

Visoka podpora PPKŽ pri neozdravljivo bolnih bolnikih, ko se z njo strinja ali deloma strinja 70 % udeležencev, presega delež glasov »ZA« na zakonodajnem referendumu o ZPPK, na katerem je zakon podprlo 47 % volivcev, kar nakazuje, da so farmacevti kot poklicna skupina v povprečju bolj naklonjeni PPKŽ kot splošna populacija. Podpora PPKŽ med slovenskimi lekarniškimi farmacevti je primerljiva ali nekoliko višja od podpore, opisane v podobnih raziskavah med far-



Slika 1: Strinjanje udeležencev s trditvami v 1. sklopu: splošno mnenje o pomoči pri prostovoljnem končanju življenja. PAS – pomoč pri samousmrtitvi

Figure 1: Participants' agreement with statements in Section 1: general attitudes towards assisted voluntary end of life. PAS – physician-assisted suicide

macevti v drugih državah (8). Razkorak med podporo PPKŽ v specifičnem kontekstu hudih neozdravljivih bolezni (54-% strinjanje) ter nekoliko manjšo podporo splošni pravici pacienta do odločitve o koncu lastnega življenja (44-% strinjanje) kaže, da farmacevti PPKŽ bolj razumejo kot izjemno možnost za jasno opredeljene klinične situacije, ne pa kot široko individualno pravico neodvisno od zdravstvenega stanja. Dejstvo, da je tretjina anketirancev pred izpolnjevanjem vprašalnika slabo ali sploh ni poznala razlike med PAS in evtanazijo, kaže, da se stališča pomembnega dela vzorca oblikujejo v pogojih relativno omejene konceptualne jasnosti, kar poudarja potrebo po dodatnem strokovnem izobraževanju o različnih oblikah PPKŽ. Razmeroma razpršena stališča glede primerjave PAS in evtanazije (brez jasne večinske preference za eno od metod) odražajo, da farmacevti obe metodi pogosto dojemajo bodisi kot enako sprejemljivi bodisi kot enako problematični, pri čemer odprti komentarji dodatno izpostavljajo skrb zaradi možnosti zlorab in pomen zdravniškega nadzora ter ustreznih zaščitnih mehanizmov pri obeh pristopih.

### 3.3 OSEBNI POGLED IN PRIPRAVLJENOST ZA SODELOVANJE

Drugi sklop vprašalnika se je osredotočal na osebno perspektivo anketirancev – kako bi se sami odločali v primeru hude neozdravljive bolezni ter v kolikšni meri bi bili pripravljeni sodelovati pri izdaji pripravkov za PPKŽ v okviru svojega poklica (slika 2).



Preglednica 1: Sociodemografski podatki anketirancev.

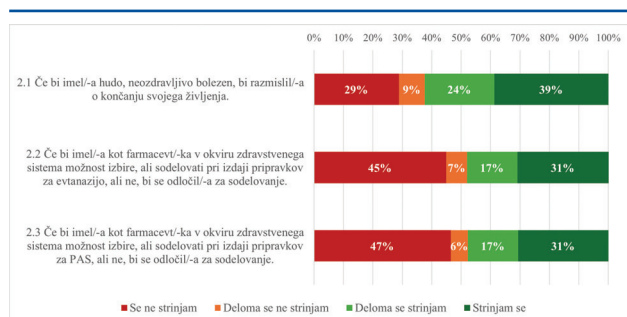
Table 1: Sociodemographic data of respondents.

	Kategorije	Frekvenca	Odstotek veljavnih odgovorov*
Spol	Ženski	219	86,6 %
	Moški	33	13,0 %
	Drugo	1	0,4 %
Starost mediana (Q1–Q3; razpon)	42 let (35–50; 22–66)		
Število let dela v lekarni	5 let ali manj	45	17,9 %
	6–15 let	80	31,7 %
	16 let ali več	127	50,4 %
Verska pripadnost	Brez verske pripadnosti (ateizem)	86	37,6 %
	Katoliška vera	136	59,4 %
	Pravoslavna vera	5	2,2 %
	Islamska vera	1	0,4 %
	Drugo	1	0,4 %
Izkušnje z bolniki, ki so izrazili željo po PPKŽ	Da, pogosto	2	0,8 %
	Da, redko	60	24,4 %
	Ne, nimam izkušenj	184	74,8 %
Vrste lekarne, kjer so zaposleni	Javna lekarna	174	70,7 %
	Lekarna s koncesijo	36	14,4 %
	Bolnišnična lekarna	36	14,6 %

\* Odstotek veljavnih odgovorov je izračunan na podlagi vseh veljavnih odgovorov pri posameznem vprašanju, brez upoštevanja manjkajočih odgovorov ali odgovorov »ne želim odgovoriti«. PPKŽ – pomoč pri prostovoljnem končanju življenja.

V hipotetični osebni situaciji hude neozdravljive bolezni bi skoraj dve tretjini farmacevtov o možnosti PPKŽ vsaj razmislila, obenem pa se več kot polovica ne želi znajti v vlogi iz-

dajatelja pripravkov za PPKŽ, bodisi pri evtanaziji bodisi pri PAS. To nakazuje razlikovanje med podporo pravici do PPKŽ kot pacienti avtonomni odločitvi in doživljanjem neposredne poklicne vpletenosti, ki jo del anketirancev očitno doživlja kot etično ali čustveno obremenjujočo. Odprti komentarji k temu vprašanju dodatno osvetljujejo razloge za zadržanost. Nekateri farmacevti poudarjajo strah pred morebitnimi zlorabami, težo odgovornosti ob izdaji pripravkov, ki neposredno vodijo v smrt, ter občutek krivde, ki bi ga lahko doživljali ob sodelovanju v postopku PPKŽ. Drugi pa poudarjajo, da bi morali imeti pacienti pravico do PPKŽ pod jasno določenimi pogoji, hkrati pa tudi farmacevti pravico do odločitve o sodelovanju, kar neposredno podpira pomembnost instituta ugovora vesti, obravnavanega v nadaljevanju.



Slika 2: Strinjanje udeležencev s trditvami v 2. sklopu: osebni pogled in pripravljenost na sodelovanje. PAS – pomoč pri samousmrtivi

Figure 2: Participants' agreement with statements in Section 2: personal perspective and willingness to participate. PAS – physician-assisted suicide

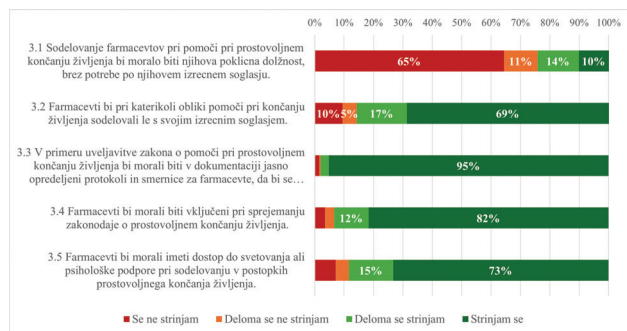
### 3.4 POKLICNA ODGOVORNOST IN PODPORA

Tretji sklop vprašalnika se je osredotočal na poklicno vlogo farmacevtov pri PPKŽ – ali naj bi bilo sodelovanje

pri teh postopkih njihova poklicna dolžnost, v kakšnem obsegu naj bi bilo utemeljeno le na izrecnem soglasju ter kakšne podporne mehanizme, npr. protokole, izobraževanje, psihološko podporo, pri tem potrebujejo (slika 3).

Farmacevti PPKŽ ne razumejo kot rutinsko razširitev obstoječih nalog, saj 76 % sodelujočih meni, da pomoč pri PPKŽ ne bi smela biti njihova poklicna dolžnost, temveč kot izjemno področje, kjer je prostovoljnost sodelovanja ključna, ob tem pa pričakujejo jasno institucionalno in pravno podporo. Močan poudarek na izrecnem soglasju in pravici do ne vključenosti odraža zavest o potencialni etični in čustveni obremenitvi, povezani z izdajo pripravkov, namenjenih končanju življenja. Visoka podpora protokolom, smernicam (95-% strinjanje) in vključevanju farmacevtov v zakonodajni proces (82-% strinjanje) nakazuje, da se farmacevti zavedajo svoje vloge v zagotavljanju varnosti, pravilne uporabe zdravil in preprečevanja zlorab, hkrati pa ne želijo ostati pasivni nosilci odločitev, sprejetih brez njihovega strokovnega prispevka. Zahteva po dostopu do psihološke podpore (73-% strinjanje) dodatno potrjuje, da farmacevti PPKŽ doživljajo kot področje, kjer je tveganje za moralno stisko realno.

V primerjavi z avstrijsko raziskavo, kjer se je več kot polovica (56 %) farmacevtov za sodelovanje pri PAS odločila, ker to razumejo kot svojo poklicno dolžnost, slovenski farmacevti bistveno bolj poudarjajo prostovoljnost in pravico do osebne izbire (7). Slovenski rezultati nakazujejo, da smo bližje modelu, v katerem je prostovoljnost sodelovanja normativno izhodišče, protokoli in smernice pa naj bi jasno določali, kako zaščititi tako paciente kot farmacevte, ki se za sodelovanje odločijo. Skoraj sogla-



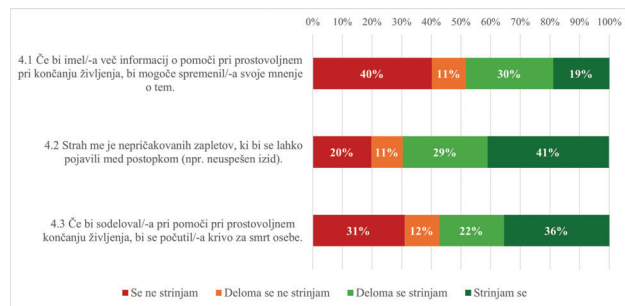
Slika 3: Strinjanje udeležencev s trditvami v 3. sklopu: poklicna odgovornost in podpora.

Figure 3: Participants' agreement with statements in Section 3: professional responsibility and support.

na podpora jasnim protokolom, izobraževanjem in psihološki podpori je v skladu tudi z ugotovitvami iz Avstralije in Nove Zelandije, kjer farmacevti poudarjajo potrebo po natančnem opisu svoje vloge, pravni zaščiti ugovora vesti in ciljanih usposabljanjih kot pogojev za odgovorno vključitev v postopke prostovoljnega končanja življenja (3, 8).

### 3.5 PSIHOLOŠKI IN ETIČNI DEJAVNIKI

Četrti sklop vprašalnika je bil namenjen psihološkim in etičnim dejavnikom, ki vplivajo na stališča farmacevtov do PPKŽ – med drugim odprtosti za spremembo mnenja, strahu pred zapleti pri postopku ter doživljanju občutka krivde ob morebitnem sodelovanju (slika 4).



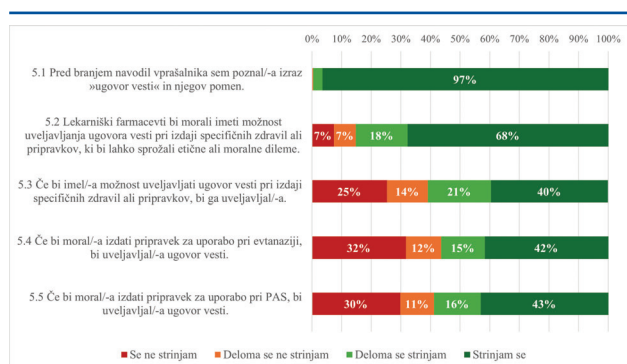
Slika 4: Strinjanje udeležencev s trditvami v 4. sklopu: psihološki in etični dejavniki.

Figure 4: Participants' agreement with statements in Section 4: psychological and ethical factors.

Pomemben delež farmacevtov doživlja PPKŽ kot področje, kjer kognitivna odprtost za dodatne informacije (49 % sodelujočih bi morda spremenila svoje mnenje, če bi imela več informacij) soobstaja z močno čustveno obremenitvijo. Strah pred zapleti (70 % sodelujočih je strah nepričakovanih zapletov) in možnost občutka krivde ob sodelovanju (58 % bi se ob sodelovanju počutila krive za smrt osebe) nakazuje, da farmacevti PPKŽ ne razumejo zgolj kot tehnično izdajo pripravka, temveč kot dejanje, v katerem se prepletajo profesionalna odgovornost, osebne vrednote in skrb za bolnika. To je skladno z ugotovitvami mednarodnih raziskav, ki opisujejo sodelovanje pri postopkih prostovoljnega končanja življenja kot čustveno in moralno zahtevno izkušnjo, pri čemer farmacevti kot ključne izzive izpostavljajo moralno vpletenost, strah pred napakami in potrebo po podpornih mehanizmih (3, 7).

### 3.6 STALIŠČA DO UGOVORA VESTI

Peti sklop vprašalnika se je posebej osredotočal na stališča do ugovora vesti – poznavanje tega pojma, podporo pravici farmacevtov do ugovora vesti ter pripravljenost, da bi ugovor vesti v takih primerih dejansko uveljavljali. Slika 5 prikazuje strinjanje anketirancev s trditvami v tem sklopu. Slovenski farmacevti ugovor vesti razumejo kot ključni mehanizem za usklajevanje poklicne vloge z osebnimi moralnimi ali verskimi prepričanji, zlasti v kontekstu izdaje pripravkov za PPKŽ. Večinska podpora pravni možnosti uveljavljanja ugovora vesti (86 % sodelujočih se strinja ali deloma strinja s to možnostjo) kaže, da farmacevti ne zagovarjajo le abstraktnega načela, temveč konkretno pričakujejo, da bo njihova pravica do ugovora vesti zakonsko priznana in učinkovito zaščitena. Odprti komentarji k temu vprašanju dodatno izpostavljajo občutek neenakopravne obravnave farmacevtov v primerjavi z drugimi zdravstvenimi poklici, opozarjajo na temeljno naravo ugovora vesti kot človekove pravice ter zahtevajo, da je urejen enotno za vse zdravstvene delavce. Podobna raziskava med študenti farmacije je pokazala nižjo načelno podporo pravici do ugovora vesti v študentski populaciji (86 % med lekarniškimi farmacevti, 62 % med študenti) (21). Razlika je deloma pričakovana: študenti so v anketi odgovarjali v bolj abstraktnem, splošnem kontekstu ugovora vesti, medtem ko so farmacevti v praksi odgovarjali na vprašanja neposredno v luči PPKŽ in lastne potencialne vloge pri izdaji teh pripravkov. Pri farmacevtih zato rezultat bolj odraža konkreten odziv na zaznano etično tveganje sodelovanja pri PPKŽ, pri študentih pa predvsem splošno normativno razumeva-



Slika 5: Strinjanje udeležencev s trditvami v 5. sklopu: stališča do ugovora vesti. PAS – pomoč pri samousmrtitvi

Figure 5: Participants' agreement with statements in Section 5: attitudes toward conscientious objection. PAS – physician-assisted suicide

nje instituta, še ne preizkušeno v praksi. Razlika je lahko nastala tudi zato, ker se predvsem študenti, ki se ne nameravajo zaposliti v lekarniški dejavnosti, težje vživijo v konkretno situacijo sodelovanja pri dejanjih z neposrednim vplivom na paciente in njihovo življenje. Lahko pa na ugovor vesti farmacevta gledajo kot na dejavnik omejevanja njihove lastne pravice, če bi se sami znašli v vlogi pacienta.

Dejstvo, da približno 61 % naših anketirancev navaja, da bi v praksi uveljavljalo ugovor vesti, je treba razumeti v specifičnem kontekstu raziskave. Vprašanje je bilo vsebinsko zasidrano v tematiko PPKŽ, zato je verjetno, da so farmacevti pri odgovoru imeli v mislih tudi izdajo pripravkov za PPKŽ in ne le trenutno veljavne ureditve. Ta rezultat zato kaže na visoko pripravljenost za uveljavljanje ugovora vesti prav v scenarijih, kjer bi farmacevt doživel neposredno vpletenost v končanje življenja, in ne nujno na enako raven pripravljenosti v vseh drugih etično občutljivih situacijah. Ključne ugotovitve raziskave predstavljajo odgovori na trditvi 5.4 in 5.5. Okrog 60 % lekarniških farmacevtov bi uveljavljalo ugovor vesti pri izdaji pripravkov bodisi za evtanazijo ali PAS. Tak vzorec potrjuje, da je ugovor vesti v kontekstu PPKŽ za mnoge farmacevte realno orodje, ki bi ga uporabili prav pri izdaji pripravkov, neposredno vpletenih v končanje življenja, ne zgolj teoretičen koncept brez praktičnih posledic. V primeru uveljavitve ZPPKŽ v prihodnosti bi tako velik delež lekarniških farmacevtov, ki bi pri tej tematiki uveljavljali ugovor vesti, predstavljal izziv pri izvedbi tega postopka. Podobno mednarodne raziskave iz Avstrije, Nove Zelandije in Avstralije poudarjajo izrazito razdeljenost farmacevtov glede sodelovanja pri PPKŽ ter pomen jasne pravne zaščite ugovora vesti in podpornih mehanizmov (3, 7, 8). Vključevanje v proces sprejemanja te zakonodaje, opredeljeni protokoli in smernice za farmacevte ter dostop do psihološke podpore farmacevtom so zato ključnega pomena za sodelovanje lekarniških farmacevtov pri PPKŽ.

### 3.7 VPLIV SOCIODEMOGRAFSKIH DEJAVNIKOV

Z binarno logistično regresijo smo preverili, kateri sociodemografski dejavniki napovedujejo, ali bi farmacevti pri izdaji pripravkov za PAS uveljavljali ugovor vesti (postavka 5.5; se ne strinjam, deloma se ne strinjam = ne, deloma se strinjam, se strinjam = da). Rezultati so prikazani v preglednici 2. Kot najpomembnejša napovedna dejavnika sta se izkazali verska pripadnost in daljša delovna doba. Verni farmacevti imajo približno 6,6-krat večjo verjetnost, da bi pri PAS uveljavljali ugovor vesti kot tisti brez verske pri-

padnosti, farmacevti z vsaj 16 leti dela v lekarni pa približno 6,2-krat večjo verjetnost v primerjavi s kolegi s 5 leti delovne dobe ali manj. Moški so v primerjavi z ženskami manj verjetno napovedovali uveljavljanje ugovora vesti (razmerje verjetnosti  $\approx 0,24$ ), vendar je treba zaradi omejenega števila moških v vzorcu ta učinek interpretirati previdno. Starost, izkušnje z bolniki, ki so izrazili željo po PPKŽ, in vrsta lekarne (javna ali bolnišnična) niso dosegli statistične značilnosti, čeprav izkušnje z bolniki kažejo trend k manj pogostemu uveljavljanju ugovora vesti. Ti rezultati so skladni z mednarodnimi raziskavami, ki prav tako ugotavljajo, da religija in osebna vrednostna orientacija pomembno napovedujeta stališča do prostovoljnega končanja življenja in ugovora vesti, medtem ko so učinki starosti in delovnega okolja manj konsistentni (7, 8).

### 3.8 OMEJITVE RAZISKAVE

Raziskava ima več omejitev, ki jih je treba upoštevati pri interpretaciji rezultatov. Vzorec temelji na prostovoljnem odzivu farmacevtov, ki so bili povabljeni preko LZS, kar pomeni možnost pristranosti pri selekciji, saj so v raziskavi verjetno pogosteje sodelovali tisti, ki jih tematika PPKŽ in ugovora vesti posebej zanima ali imajo o njej izrazitejša stališča. Vzorec je pretežno sestavljen iz farmacevtov z daljšo delovno dobo, zaposlenih v javnih lekarnah, zato so mlajši farmacevti in bolnišnična praksa manj zastopani. Raziskava je bila izvedena neposredno po posvetovalnem referendumu o ZPPKŽ, zato lahko stališča odražajo tudi trenutni vpliv javne razprave in bi se lahko s časom spre-

menila. Odgovori temeljijo na samo-poročanju in hipotetičnih scenarijih, npr. pripravljenost za PAS ali evtanazijo, kar ne zagotavlja, da bi farmacevti v realnih kliničnih situacijah ravnali povsem enako.

## 4 SKLEP

Raziskava je pokazala, da večina lekarniških farmacevtov v Sloveniji podpira možnost PPKŽ za neozdravljivo bolne, hkrati pa sodelovanja pri tovrstnih postopkih ne razume kot samoumevne poklicne dolžnosti, temveč kot področje, kjer mora biti sodelovanje prostovoljno. Farmacevti jasno poudarjajo potrebo po natančno opredeljenih protokolih, smernicah ter psihološki podpori, kar odraža zavedanje, da je PPKŽ za stroko čustveno in etično zahtevno področje. Pomemben delež farmacevtov bi pri izdaji pripravkov za PAS in evtanazijo uveljavljal ugovor vesti, kar kaže, da je ta institut v kontekstu PPKŽ razumljen kot ključen mehanizem za usklajevanje poklicne vloge z osebnimi moralnimi in verskimi prepričanji. Na stališča do PPKŽ in ugovora vesti najmočnejše vplivata verska pripadnost in daljša delovna doba. Skupaj rezultati nakazujejo, da je za odgovorno vključevanje farmacevtov v PPKŽ nujno zagotoviti jasno pravno ureditev njihove vloge, učinkovito zaščito ugovora vesti ter vključitev farmacevtske stroke v oblikovanje nacionalne politike na tem področju.

Preglednica 2: Rezultati logistične regresije.

Table 2: Logistic regression results.

	B	S.E.	p	Razmerje verjetnosti	CI (95 %)
<b>Spol (ženski vs. moški)</b>	-1,448	0,493	0,003	0,235	0,09-0,617
<b>Starost (zvezna spremenljivka)</b>	-0,038	0,029	0,198	0,963	0,909-1,020
<b>Število let dela v lekarni (5 let ali manj vs. 16 let ali več)</b>	1,832	0,755	0,015	6,246	1,423-27,423
<b>Izkušnje z bolniki, ki so izrazili željo po PPKŽ (brez izkušenj vs. izkušnje)</b>	-0,555	0,373	0,137	0,574	0,277-1,192
<b>Veroizpoved (ateisti vs. versko prepričanje)</b>	1,882	0,352	<0,001	6,570	3,394-13,102
<b>Vrsta lekarne (javna lekarna vs. bolnišnična lekarna)</b>	-0,384	0,462	0,407	0,681	0,275-1,686

B – koeficienta beta; CI – interval zaupanja; PPKŽ – pomoč pri prostovoljnem končanju življenja; S.E. – standardna napaka



## 5 ZAHVALA

Za posredovanje vabila in logistično podporo pri izvedbi raziskave se iskreno zahvaljujemo Lekarniški zbornici Slovenije in njeni predsednici mag. Darji Potočnik Benčič. Posebna zahvala gre vsem lekarniškim farmacevtom in farmacevtkam, ki so si vzeli čas za izpolnjevanje vprašalnika in s tem omogočili izvedbo ter kakovostno analizo raziskave.

## 6 LITERATURA

- Gutierrez-Castillo A, Gutierrez-Castillo J, Guadarrama-Conzuelo F, Jimenez-Ruiz A, Ruiz-Sandoval JL. Euthanasia and physician-assisted suicide: a systematic review of medical students' attitudes in the last 10 years. *J Med Ethics Hist Med.* 2020;13:22.
- Banovic B, Turanjanin V. Euthanasia: Murder or not: a comparative approach. *Iran J Public Health.* 2014;43(10):1316-23.
- Isaac S, McLachlan A, Chaar B. Australian pharmacists' perspectives on physician-assisted suicide (PAS): thematic analysis of semistructured interviews. *BMJ Open.* 2019;9(10):e028868.
- Schneiderhan ME. Physician-assisted suicide and euthanasia: the pharmacist's perspective. *Omega (Westport).* 1999;40(1):89-99.
- Steven B. Euthanasia legislation in the EU. Brussels: European Parliament Think Tank; 2025 [cited 2026 Jan 27]. Available from: [https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS\\_BRI\(2025\)775914](https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS_BRI(2025)775914).
- Mroz S, Dierickx S, Deliens L, Cohen J, Chambaere K. Assisted dying around the world: a status quaestionis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(3):3540-53.
- Clemens S, Lombardini M, Braunstein A, Deibl S, Schmidt-Ilsinger A, Rose O. Final destination – pharmacists' perspectives on assisted suicide (the PAS-study): a cross-sectional convergent parallel mixed-methods study. *J Pharm Policy Pract.* 2026;19(1):2605406.
- Wong LS, Scahill SL, Barton E, Van der Werf B, Boey J, Ram SS. Pharmacists' attitudes towards medically assisted dying. *Pharmacy (Basel).* 2024;12(2).
- Dugar G, Ferčič T, Humar M, Žagar Karer M, Novak A, Tičar L, et al., editors. *Pravni terminološki slovar. Ljubljana: Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša; 2018.*
- Fiala C, Arthur J, Martzke A. Origin of "conscientious objection" in health care: how care denials became enshrined into law because of abortion. *J Law Med Ethics.* 2025;1-14.
- Gamble N, Saad T. A taxonomy of conscientious objection in healthcare. *Clin Ethics.* 2022;17(1):63-70.
- Giubilini A. Professional obligations and the demandingness of acting against one's conscience. *J Med Ethics.* 2025;52(1):58-65.
- Uradni list RS. Ustava Republike Slovenije, št.33/91-I, 42/97 – UZS68, 66/00 – UZ80, 24/03 – UZ3a, 47, 68, 69/04 – UZ14, 69/04 – UZ43, 69/04 – UZ50, 68/06 – UZ121,140,143, 47/13 – UZ148, 47/13 – UZ90,97,99, 75/16 – UZ70a, 92/21 – UZ62a in 98/25 – UZ74a. Available from: <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=USTA1>.
- Uradni list RS. Zakon o zdravstveni dejavnosti, št. 23/05. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO214>.
- Uradni list RS. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1), št. 85/16, 77/17, 73/19, 186/21 in 112/24. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO7375>.
- Sočan A. Farmacevti ne smejo biti edina izjema brez pravice do ugovora vesti. Ljubljana: Sindikat farmacevtov Slovenije SIFARM; 2025 [cited 2026 Jan 27]. Available from: <https://www.sifarm.si/sifarm-farmacevti-ne-smejo-biti-edina-izjema-brez-pravice-do-ugovora-vesti>.
- Uradni list RS. Odločba U-I-69/25. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ODLO3130>.
- Državna volilna komisija. Posvetovalni referendum Evtanazija 2024. Ljubljana: Državna volilna komisija; 2024 [cited 2026 Jan 27]. Available from: <https://www.dvk-rs.si/arhivi/referendum-evtanazija-2024/#/rezultati>.
- Državna volilna komisija. Referendum o ZPPKŽ 2025. Ljubljana: Državna volilna komisija; 2025 [cited 2026 Jan 27]. Available from: <https://www.dvk-rs.si/arhivi/referendum-zppkz/#/rezultati>.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
- Smolinger E. Poznavanje ugovora vesti ter stališča o njem med študenti enovitega magistrskega študijskega programa Farmacija [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2025.

# KOMUNIKACIJA V KRIZNIH SITUACIJAH V LEKARNIŠKI PRAKSI: PREGLED PSIHOLOŠKIH MODELOV IN PRISTOPOV

## COMMUNICATION IN CRISIS SITUATIONS IN PHARMACY PRACTICE: A REVIEW OF PSYCHOLOGICAL MODELS AND APPROACHES

AVTORICA / AUTHOR:

prof. dr. Darja Kobal Grum, dipl. psih.

*Univerza v Ljubljani, Filozofska fakulteta,  
Aškerčeva 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: darja.kobal@ff.uni-lj.si



### POVZETEK

Lekarniška praksa vključuje tudi krizne ali napete komunikacijske situacije, ki se pogosto odvijajo v javnem prostoru, pod časovnim pritiskom in ob omejeni zasebnosti. Namen prispevka je s pregledom literature proučiti psihološke procese, ki vplivajo na potek kriznih pogovorov v zdravstvenih okoljih, ter opredeliti komunikacijske pristope, uporabne v lekarniški praksi. Izvedli smo pregled literature po metodoloških izhodiščih scoping review in smernicah PRISMA-ScR v podatkovnih zbirkah PubMed/MEDLINE, Scopus in APA PsycInfo, dopolnilno pa še v Google Scholar. Skupno smo identificirali 2.225 zadetkov in v končno sintezo vključili 19 virov. Ugotovitve se združujejo v tri vsebinske sklope: psihološki mehanizmi kriznega stika, strategije umirjanja napetosti ter postavljanje meja ob upoštevanju varnosti. Med najuporabnejšimi pristopi za lekarniško prakso se kažejo umirjen tempo pogovora, kratke in jasne povedi, priznanje sogovornikovega doživljanja brez potrjevanja neprimerne vedenja ter usmeritev k izvedljivemu naslednjemu koraku. Sklepno ugotavljamo, da krizna komunikacija v lekarni ni le individualna veščina, temveč pomemben del kakovosti in varnosti lekarniške obravnave, zato zahteva tudi jasne organizacijske postopke, timsko usklajene odzive in podporo zaposlenim po incidentih.

### KLJUČNE BESEDE:

krizna komunikacija, lekarniška praksa, postavljanje meja, psihološki modeli, umirjanje napetosti

### ABSTRACT

Pharmacy practice includes tense or crisis-related communication situations that often occur in public settings, under time pressure, and with limited privacy. This article examines the psychological processes that shape crisis conversations in healthcare settings and identifies communication approaches relevant to pharmacy practice. We conducted a literature review following the methodological principles of a scoping review and the PRISMA-ScR guidelines in PubMed/MEDLINE, Scopus, and APA PsycInfo, with an additional search in Google Scholar. A total of 2.225 records were identified, and 19 sources were included in the final synthesis. Fin-



dings clustered into three thematic areas: psychological mechanisms of crisis interaction, de-escalation strategies, and boundary-setting with attention to safety. The most useful approaches for pharmacy practice include a calm pace of conversation, short and clear sentences, acknowledging the other person's experience without validating inappropriate behaviour, and directing the interaction toward a feasible next step. Crisis communication in pharmacies is therefore not only an individual skill but also an important component of the quality and safety of pharmacy care.

#### KEY WORDS:

boundary setting, crisis communication, de-escalation, pharmacy practice, psychological models

## 1 UVOD

Komunikacija v zdravstvu ni zgolj "mehka veščina", temveč temeljna strokovna kompetenca, ki soustvarja kakovost oskrbe: vpliva na razumevanje informacij, zaupanje, sodelovanje pri odločanju in varnost zdravljenja (npr. pravilno jemanje zdravil). Pregledne študije kažejo, da kakovostna komunikacija med zdravstvenim osebjem in pacienti podpira pacientu usmerjene izide zdravljenja, vključno z zadovoljstvom, doživljanjem obravnave ter psihološkimi in funkcionalnimi vidiki zdravja (1). V tem smislu je komunikacija del profesionalne odgovornosti: prenos informacij in način, kako se v kliničnem stiku vzpostavljata razumevanje in sodelovanje v okoliščinah negotovosti, skrbi in omejenega časa.

V lekarniškem okolju je komunikacija posebej pomembna, ker je lekarna pogosto najdostopnejša točka zdravstvenega sistema in zato tudi prostor številnih kratkih, a odločilnih interakcij (svetovanje, preverjanje razumevanja, usmerjanje, pojasnjevanje tveganj). Empirični podatki o dostopnosti to podprejo: pacienti v povprečju obiščejo lekarno približno 1,5- do 2-krat pogosteje kot zdravnika ali druge kvalificirane zdravstvene strokovnjake, kar povečuje priložnosti (in odgovornost) za učinkovito komunikacijo ter zgodnje preprečevanje težav, povezanih z zdravili (2). Zato mednarodni kompetenčni okviri farmacevtske stroke komunikacijo umeščajo med ključne poklicne kompetence zgodnjega in nadaljnega profesionalnega razvoja (3).

Pomembno je tudi, da je komunikacijo mogoče sistematično razvijati. Aktualni pregled o simulacijskem učenju pri študentih farmacije in farmacevtih kaže, da simulacije praviloma izboljšujejo zaznano pomembnost komunikacije, samozavest v komunikacijskih veščinah in, v delu raziskav, tudi dejansko komunikacijsko uspešnost, čeprav avtorji opozarjajo na heterogenost študij in potrebo po bolj standardiziranih merilih ocenjevanja (4). To je relevantno izhodišče za članek: komunikacija je merljiva, učljiva in ključna za kakovost lekarniške prakse, še posebej, ko se interakcije odvijajo pod pritiskom ali v situacijah stopnjevanja napetosti.

V tem članku kot krizne komunikacijske situacije razumemo stike, v katerih zaradi povišane čustvene aktivacije, občutka ogroženosti ali doživete krivice pride do oteženega sodelovanja, slabšega razumevanja sporočil in večje verjetnosti stopnjevanja napetosti. Med take situacije sodijo na primer pogovori z uporabniki, ki so izrazito jezni, prestrašeni, panični ali močno frustrirani, zlasti kadar potekajo pod časovnim pritiskom in v okoliščinah omejene zasebnosti. V takih stikih se pogovor pogosto premakne od vsebine k odnosu, pozornost se zoži na doživeto grožnjo, zmanjša se sposobnost upoštevanja širšega konteksta in poveča tveganje za nesporazume ter zaostrovanje odzivov na obeh straneh (5–8). Za lekarniško okolje je ta tema še posebej pomembna, ker se krizni pogovori običajno odvijajo ob lekarniškem pultu v javnem prostoru in pod časovnim pritiskom. Poleg komunikacijske zahtevnosti je treba upoštevati tudi dejstvo, da je neprimerno vedenje uporabnikov, kot so npr. grožnje, žaljenje ali fizično nasilje, v lekarnah realno tveganje. Sistematični pregled in metaanaliza poročata, da je nasilje na delovnem mestu v lekarni pogosto, pri čemer

#### KLJUČNA SPOROČILA

- Krizne komunikacijske situacije so v lekarni del vsakdanje prakse in pomembno vplivajo na kakovost ter varnost obravnave.
- V napetem pogovoru so posebej pomembni miren pristop, kratke in jasne povedi ter usmerjanje k naslednjemu izvedljivemu koraku.
- Ob stiski, jezi ali nezadovoljstvu uporabnika je pomembno pokazati razumevanje, hkrati pa ohraniti jasne strokovne in varnostne meje.
- Učinkovita krizna komunikacija ni le osebna veščina, temveč tudi del organizacije dela, timskega usklajevanja in podpore zaposlenim.

izstopa predvsem verbalno nasilje (10). Podobno kaže študija iz lekarn v jugovzhodni Evropi, kjer je več kot štiri petine zaposlenih poročalo o izpostavljenosti verbalnemu nasilju v zadnjih 12 mesecih, pri manjšem delu zaposlenih pa so bile prisotne tudi težje oblike verbalnega nasilja (11). Zato krizna komunikacija v lekarni ni le vprašanje "lepega pogovora", ampak del strokovne usposobljenosti, ki podpira kakovost oskrbe, varnost in postavljanje jasnih meja.

Namen preglednega znanstvenega članka je predstaviti, kako psihološki procesi v kriznih pogovorih vplivajo na razumevanje sporočil in potek komunikacije, ter na tej osnovi povzeti strategije, ki so uporabne v lekarniški praksi. Članek ima tri cilje: (1) identificirati ustrezne psihološke modele, ki pojasnjujejo dinamiko krizne interakcije; (2) sintetizirati preizkušene pristope za umirjanje napetosti, jasno vodenje pogovora in empatično postavljanje meja v lekarnah; ter (3) izpeljati priporočila za uvajanje teh pristopov v vsakdanjo lekarniško prakso.

## 2 METODOLOGIJA

### 2.1 VRSTA PREGLEDA, VIRI PODATKOV IN ISKALNA STRATEGIJA

V tem prispevku smo izvedli pregled literature po metodoloških izhodiščih scoping review (12–13). Metodološko smo sledili uveljavljenemu okviru za izvedbo takih pregledov ter dodatnim priporočilom za večjo analitično jasnost in uporabnost rezultatov (14). Poročanje o postopkih in rezultatih smo zasnovali v skladu s smernicami PRISMA-ScR, ki omogočajo pregledno prikazovanje korakov iskanja, izbora in vključitve virov (15).

Iskanje literature smo izvedli v podatkovnih zbirkah PubMed/MEDLINE, Scopus in APA PsycInfo, dopolnilno pa še v Google Scholar ter z ročnim pregledom seznamov literature v ključnih preglednih člankih. Iskanje je potekalo od 5. 1. do 25. 1. 2026. Iskalno strategijo smo oblikovali okoli treh vsebinskih sklopov: 1) krizne oziroma napete komunikacijske situacije, 2) psihološki procesi oziroma odzivi ter 3) zdravstveni in lekarniški kontekst. Med uporabljenimi iskalnimi izrazi so bili na primer *crisis communication*, *difficult conversation*, *de-escalation*, *aggression*, *conflict*, *emotion regulation*, *stress response*, *pharmacy*, *pharmacist in healthcare communication*. Posamezne izraze smo med seboj povezovali z logičnimi operatorji AND in OR ter jih

prilagajali iskalnemu jeziku posamezne zbirke. Kjer je bilo mogoče, smo uporabili tudi nadzorovane predmetne oznake in jih kombinirali s prostimi izrazi.

### 2.2 KRITERIJI VKLJUČITVE IN IZKLJUČITVE

V pregled smo vključili znanstvene vire, ki so obravnavali komunikacijo v kriznih ali napetih situacijah v zdravstvenih okoljih ter ponujali razlage psiholoških procesov, kot so npr. povišana čustvena aktivacija, stresni odziv in stopnjevanje napetosti ali opisovali pristope, uporabne za umirjanje napetosti in postavljanje meja v pogovoru. Ker je literatura, ki neposredno obravnava krizno komunikacijo v lekarniški praksi, razmeroma omejena, v pregled nismo vključili levirov, vezanih izključno na lekarniško okolje ali na komunikacijo farmacevtov. Vključili smo tudi vire iz primerljivih zdravstvenih okolij, kadar so obravnavali psihološke procese in komunikacijske pristope, ki so po vsebini relevantni za lekarniško prakso. Tak pristop nam je omogočil širšo in metodološko utemeljeno sintezo področja, hkrati pa smo v razpravi jasno ločili med ugotovitvami, ki neposredno izhajajo iz lekarniške prakse, in tistimi, ki temeljijo na prenosu iz drugih zdravstvenih kontekstov.

Kriteriji vključitve so bili:

1. vsebina: krizne oziroma napete komunikacijske situacije in/ali psihološke dejavnike, ki vplivajo na potek pogovora v zdravstvenih okoljih;
2. kontekst: zdravstvena okolja, zlasti ambulantna raven in lekarniška praksa;
3. vrsta publikacije: izvorni znanstveni članki, pregledni članki, smernice in strokovna priporočila, ki vključujejo empirično ali jasno metodološko podprto utemeljitev;
4. jezik: angleški;
5. časovno obdobje: prednostno literatura iz zadnjih 10 let; starejše vire smo vključili, kadar so predstavljali temeljne metodološke ali teoretične okvire.

Kriteriji izključitve so bili:

1. viri, ki se niso nanašali na zdravstveni ali primerljiv strokovni kontekst;
2. viri brez jasne povezave s krizno ali napeto interakcijo;
3. komentarji, mnenjski prispevki brez metodološke opore;
4. študije, ki so bile tematsko usmerjene izključno v komunikacijo znotraj organizacij brez povezave s stikom zdravstveni delavec–uporabnik;
5. dvojniki ter zapisi brez dostopnega povzetka ali bistvenih podatkov za analizo.



## 2.3 POSTOPEK IZBORA VIROV

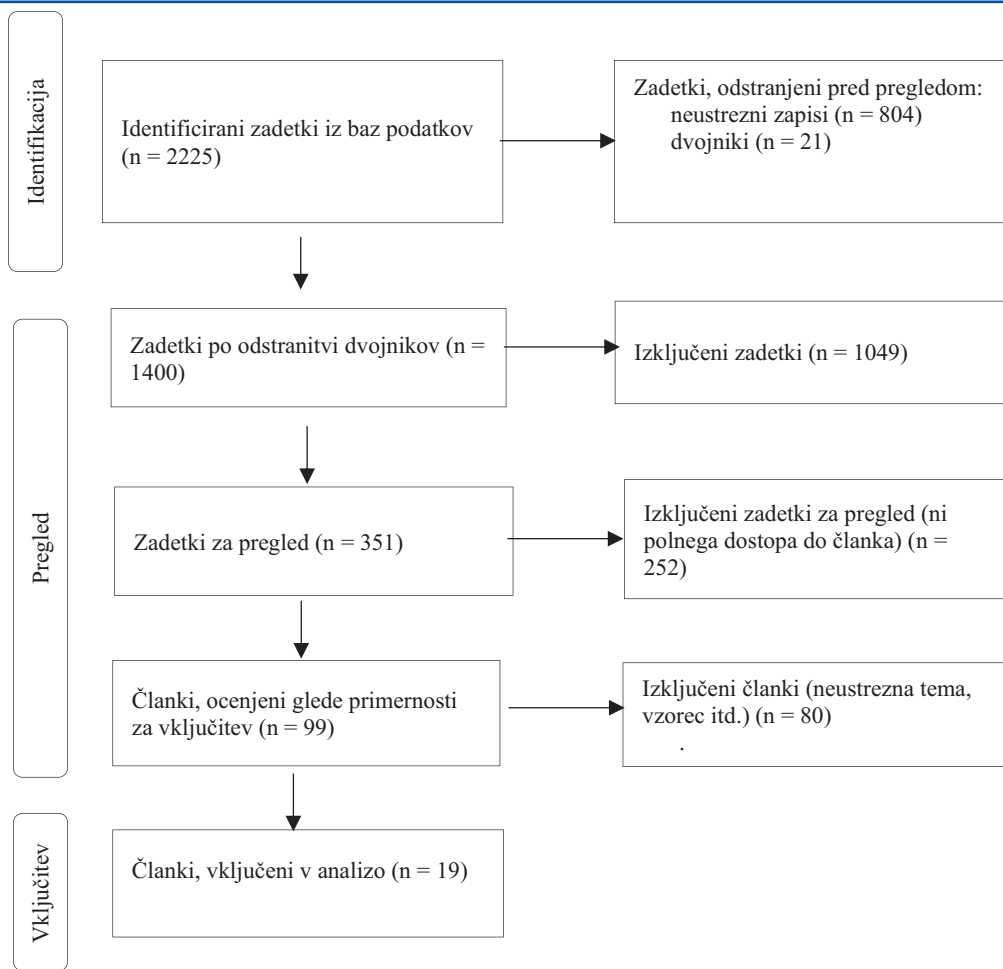
Pri najdenih zapisih smo najprej odstranili dvojnike in nato izvedli dvostopenjski izbor. V prvi stopnji smo na podlagi naslova in povzetka presodili, ali vir ustreza vnaprej določenim merilom vključitve. V drugi stopnji smo pri izbranih virih pregledali celotno besedilo ter dokončno odločili o vključitvi. Postopek iskanja in izbora virov je bil dokumentiran skladno s priporočili PRISMA-ScR, pri čemer smo evidentirali število najdenih zapisov, število izključenih virov ter glavne razloge za izključitev na ravni celotnega besedila (15).

Za vključene vire smo sistematično izpisali ključne značilnosti, npr. leto, okolje, vrsta raziskave, cilj, opis komunikacijskega problema, opis pristopov/ukrepov, ključne ugotov-

vitve. Nato smo ugotovitve analizirali s tematskim pristopom: najprej smo oblikovali začetne kode, ki so zajemale a) psihološke dejavnike kriznega stika in b) komunikacijske odzive oziroma strategije. Kode smo nato združili v ustrezne tematske sklope.

## 3 REZULTATI IN RAZPRAVA

Iskanje literature o komunikaciji v kriznih situacijah v zdravstvenih okoljih s poudarkom na psiholoških procesih in komunikacijskih pristopih je skupaj vrnilo 2225 zadetkov. Ob pripravi nabora za nadaljnji pregled smo 804 zapisov



Slika 1: Diagram poteka izbora virov po PRISMA-ScR (15).

Figure 1: Flow diagram of source selection according to PRISMA-ScR (15).

izločili v prvi vsebinski selekciji kot nerelevantne za predmet pregleda, dodatno pa odstranili 21 dvojnikov. Tako je za pregled naslovov in povzetkov ostalo 1400 zapisov. Na tej stopnji smo izločili še 1049 zapisov, v celoti pa nato pridobili in pregledali 351 prispevkov. Po uporabi vključitvenih in izključitvenih meril ter po izločitvi 252 prispevkov brez dostopnega celotnega besedila je v ožji nabor prišlo 99 virov. V končno sintezo smo vključili 19 virov, ki so najbolj neposredno obravnavali raziskovalni problem (slika 1).

Vključeni viri so obsegali strokovna priporočila in konsenzne usmeritve za umirjanje napetosti, pregledne študije o usposabljanju in preprečevanju nasilja v zdravstvu ter raziskave iz prakse, ki opisujejo konflikte, grozeče situacije in odzive zaposlenih v lekarniških in drugih zdravstvenih okoljih. Preglednica 1 prikazuje osnovne značilnosti vključenih virov glede na vrsto vira, okolje, namen, ključne psihološke procese, obravnavane pristope ter njihovo prenosljivost v lekarniško prakso. Viri so se razlikovali glede na okolje obravnave, vendar so omogočili oblikovanje smiselne sinteze treh vsebinskih sklopov: ugotovitev iz lekarniške prakse, spoznanj iz primerljivih zdravstvenih okolij ter priporočil za lekarniško prakso.

### 3.1 UGOTOVITVE IZ LEKARNIŠKE PRAKSE

Viri, ki neposredno obravnavajo lekarniško prakso, kažejo, da so napete in konfliktne komunikacijske situacije v lekarnah pogost in strokovno pomemben pojav (10, 11, 19–21, 23). Raziskave iz zunanjih lekarn opisujejo konflikte, ki nastajajo ob omejitvah sistema, časovnem pritisku, pričakovanih uporabnikov ter občutkih frustracije, negotovosti ali krivice (19–21). Hkrati ti viri kažejo, da so farmacevti in farmacevtski tehniki pogosto izpostavljeni verbalnemu nasilju, grožnjam in drugim oblikam neprimerne vedenja, kar potrjujejo tako raziskave iz lekarniške prakse kot tudi pregledi o nasilju nad farmacevti v različnih delovnih okoljih (10, 11, 20, 21, 23). Ugotovitve obenem nakazujejo, da krizni stiki v lekarni niso le vprašanje individualnega komunikacijskega sloga, temveč so tesno povezani tudi z organizacijo dela, dostopnostjo storitev, jasnostjo vlog, timsko usklajenostjo in podporo zaposlenim po incidentih (19–21, 23). Dodatno je iz raziskav in strokovnih podlag razvidno, da je komunikacijske odzive v takih situacijah mogoče sistematično razvijati z usposabljanjem, simulacijami, analizo prakse in vključevanjem teh vsebin v strokovni razvoj lekarniškega osebja (3, 4, 16, 17, 20, 21).

### 3.2 UGOTOVITVE IZ PRIMERLJIVIH ZDRAVSTVENIH OKOLIJ

Viri iz primerljivih zdravstvenih okolij, zlasti iz urgentne medicine, širšega zdravstvenega sistema in splošne psihološke literature, dodatno pojasnjujejo psihološke mehanizme krizne komunikacije ter pristope za zmanjševanje napetosti (1, 5–9, 18, 22). Ti viri kažejo, da se pri povišani čustveni aktivaciji pozornost zoži, poslabša se obdelava informacij, zmanjša se zmožnost presoje širšega konteksta in oslabi sposobnost upoštevanja perspektive drugega, kar poveča verjetnost nesporazumov in stopnjevanja konflikta (5–8). V zdravstvenih okoljih je to še posebej pomembno, ker negotovost, visoki vložki odločanja, časovni pritisk in občutek ogroženosti dodatno povečujejo čustveno obremenitev posameznika ter otežujejo sodelovalno komunikacijo (1, 9, 18, 22). Konsenzna priporočila za verbalno umirjanje poudarjajo pomen vzpostavitve stika, zmanjševanja napetosti, jasne strukture pogovora, kratkih in razumljivih sporočil ter postopnega oblikovanja sodelovalnega odnosa (18). Sistematični pregledi intervencij za zmanjševanje nasilja in kriznih situacij v zdravstvu obenem kažejo, da so učinki praviloma največji takrat, ko usposabljanje zaposlenih spremljajo tudi organizacijski ukrepi, jasni postopki, timska podpora in usklajeno vodenje komunikacije v kriznih okoliščinah (9, 18, 22).

### 3.3 PRIPOROČILA ZA LEKARNIŠKO PRAKSO

Na ravni komunikacijskih strategij se kot posebej uporabna kaže kombinacija treh prvin: (1) umirjen tempo ter kratke in jasne povedi, (2) priznanje sogovornikovega doživljanja brez potrjevanja neprimerne vedenja ter (3) usmeritev pogovora k naslednjemu izvedljivemu koraku. Tak pristop je skladen tako s spoznanji o vplivu čustvene aktivacije na pozornost, obdelavo informacij in presojo (5, 6, 8) kot tudi s konsenznimi priporočili za besedno umirjanje razburjenega sogovornika, ki poudarjajo zaporedje vzpostavitve stika, zmanjševanja napetosti in postopnega oblikovanja sodelovalnega odnosa (18). V lekarniški praksi, kjer je stik pogosto kratek, javen in časovno omejen, je takšno zaporedje uporabno kot mikroprotokol: najprej umirjanje in jasna struktura pogovora, nato razlaga možnosti ukrepanja ter dogovor o naslednjem koraku. Takšno usmeritev dodatno podpirajo raziskave iz lekarniškega okolja, ki opozarjajo na pomen jasnosti, meja, timske usklajenosti in praktično izvedljivih odzivov v konfliktnih situacijah (19–21).



Preglednica 1: Značilnosti vključenih virov v pregledu (n = 19).  
Table 1: Characteristics of sources included in the review (n = 19).

Vir (avtor, leto)	Vrsta vira / raziskovalni načrt	Okolje	Namen / fokus	Ključni pojmi (psihološki procesi)	Strategije / pristopi	Ključne ugotovitve	Prenosljivost lekarniško prakso	Opombe
Richmond et al., 2012 (18)	konsenzna izjava / priporočila	urgentna medicina	besečno umirjanje razburjenega sogovornika	razburjenost, stopnjevanje napetosti	zaporedje: stik umirjanje sodelovanje; kratki stavki	strukturiran pristop za umirjanje; poudarek na tonu, varnosti	visoka	uporabno kot "mikroprotokol"
Somani et al., 2021 (22)	systematični pregled	zdravstvo	učinkovitost ukrepov za zmanjševanje nasilja in umirjanje napetosti	nasilje, tveganja, stres	usposabljanje + organizacijski ukrepi	večdelni pristopi praviloma učinkovitejši kot samo usposabljanje	srednja	podpira organizacijski del (protokoli)
Popčević et al., 2024 (11)	presečna študija	lekarna (JV Evropa)	izpostavljenost nasilju v lekarnah	grožnje, verbalno nasilje	opis razširjenosti nasilja brez neposredno opredeljenih komunikacijskih pristopov	visoka izpostavljenost verbalnemu nasilju; utemelji potrebo po mejah in podpori	visoka	močan argument za varnost/meje
Bhagavathula et al., 2023 (10)	systematični pregled + metaanaliza	farmacija (več okoli)	nasilje nad farmacevte	nasilje, stres, tveganja	povzetek ukrepov iz literature	nasilje je pogost pojav; potreba po več ravenskih ukrepih	visoka	podpira organizacijski del (protokoli)
Lam et al., 2021/2022 (19)	Kvalitativna /pilota študija	lekarna (covid-19)	narava konfliktov v lekarni	frustracija, krivica, negotovost	komunikacijske prakse v omejitvah sistema	konflikt pogosto sistemsko pogojen; potreba po jasnosti in mejah	visoka	povezuje sistemske okoliščine z nastankom konfliktov v lekarniški praksi
Brosch et al., 2013 (5)	pregledni članek	splošno (psihologija)	vpliv čustev na zaznavanje, pozornost, spomin in odločanje	čustvena aktivacija, pozornost, presoja	teoretična podlaga za razumevanje vpliva čustev na presojo in pozornost	čustva usmerjajo pozornost in odločanje; pojasni "zakaj razlaga ne zadostuje"	srednja	ozadje za mehanizme

Yip et al., 2019 (7)	empirična študija	splošno (psihologija)	jeza in zmanjšano upoštevanje perspektive drugega	jeza, perspektiva	empirična razlaga mehanizmov jeze in zmanjšane upoštevanja perspektive drugega	jeza sproža več konfliktov	srednja	ozadje za konfliktna stike
Tyng et al., 2017 (6)	pregledni članek	splošno (psihologija/nevroznanost)	vpliv čustev na učenje in spomin	čustva, kognicija, spomin	teoretična podlaga za razumevanje vpliva čustev na obdelavo informacij in pomnjenje	čustva vplivajo na obdelavo informacij in pomnjenje; pomembno za razlago v krizi	srednja	ozadje za konfliktna stike
Chaisilprungraung et al., 2024 (8)	empirična študija	splošno (pozornost)	čustveni ton dražljaja, selektivna pozornost, zoženje pozornosti	valenca, selektivna pozornost, zoženje pozornosti	empirična podlaga za razumevanje zoženja pozornosti ob čustveni aktivaciji	čustvena valenca vpliva na prostorski obseg pozornosti; podpira koncept kognitivnega zoženja	srednja	ozadje za konfliktna stike
Hayrili et al., 2023 (9)	analitični/konceptualni članek	zdravstveni sistem	upravljanje komuniciranja v krizi v zdravstveni oskrbi	krizno komuniciranje, zaupanje, koordinacija	načela upravljanja sporočil in koordinacije	poudari pomen jasnih, usklajenih sporočil in vodenja v krizi	srednja	uporabno za organizacijski del
Foucault-Fruchard et al., 2024 (4)	systematični pregled	izobraževanje/praksa (farmacija)	simulacijsko učenje za razvoj komunikacijskih veščin	samopodoba, veščine, (posredno) stres v komunikaciji	simulacije, igranje vlog,	simulacije praviloma izboljšajo zaznane veščine in samopodoba; heterogenost meril	visoka	podlaga za usposabljanje/delavnico
International Pharmaceutical Federation (FIP). Global competency framework, 2021 (3)	kompetenčni okvir	farmacija (globalno)	globalni kompetenčni okvir farmacevtske stroke z opredelitvijo komunikacije kot temeljne poklicne kompetence		kompetenčni opis in priporočila razvoja	komunikacija je opredeljena kot osrednja strokovna kompetenca v zgodnjem in nadaljnjem profesionalnem razvoju	visoka	strokovna podlaga za opredelitev komunikacijskih kompetenc
Sharkya, 2023 (1)	hitri pregled	zdravstvo (starejši)	povezava kakovostne komunikacije z izidi	razumevanje, sodelovanje, izkušnja obravnave	pacientu usmerjeni pristopi	kakovostna komunikacija podpira pacientu usmerjene izide	srednja	širši kontekst



Valliant et al., 2022 (2)	kvantitativna /analitična	sistem oskrbe (ZDA)	dostopnost farmacevtov kot priložnost za oskrbo	konflikt, čustvena obremenitev, stres	opisna podlaga za pomen dostopnosti farmacevtov v zdravstvenem sistemu	farmacevti kot zelo dostopni izvajalci; priložnost za intervencije	visoka	argumenti za pomen komunikacije v lekarni
Austin et al., 2010 (20)	kvalitativna študija (izkušnje iz prakse)	lekarna	izkušnje farmacevtov s konfliktom v praksi	konflikt, čustvena obremenitev, stres	opis pristopov in ravnanj v konfliktu	opredeli tipične sprožitve in načine obvladovanja konflikta v lekarni	visoka	dopolnjuje ugotovitve iz primerljivih zdravstvenih okolij in deloma podpira priporočila za lekarniško prakso
Gregory & Austin, 2017 (21)	kvalitativna študija	lekarna	konflikt v lekarniškem timu in v stiku z uporabniki	konflikt, vloge, komunikacija	timska usklajenost, vloge, postopki	poudari pomen timske usklajenosti in pravi pri obvladovanju konfliktov	visoka	pomembno prispeva k oblikovanju priporočil za lekarniško prakso
Rahim & Shah, 2010 (17)	presečna anketa (študenti)	farmacija (izobraževanje /priprava na prakso)	doživljanje in odzivi na agresivne incidente	čustveni odzivi, stres, zaznava ogroženosti	implicitna potreba po usposabljanju in podpori	agresivni incidenti sprožajo močne čustvene odzive; utemelji pripravo/usposabljanje	srednja	prispeva k razumevanju psiholoških mehanizmov kriznega stika in podpira pomen usposabljanja
Alhomoud et al., 2025 (23)	presečna študija	farmacija (različna okolja)	nasilje na delovnem mestu v farmaciji	nasilje, grožnje, stres	opis razširjenosti nasilja in povezanih dejavnikov brez neposredno opredeljenih komunikacijskih pristopov	opis razširjenosti nasilja in povezanih dejavnikov; podlaga za varnostne ukrepe	visoka	neposredno podpira priporočila za lekarniško prakso
Schackmann et al., 2023 (16)	opazovalna študija z videoanalizo (usposabljanje)	lekarna (osebe)	učinki usposabljanja na komunikacijo	perspektiva, odn os	usposabljanje, analiza pogovorov	usposabljanje izboljša vidike pacientu usmerjene komunikacije (na osnovi opazovanja)	visoka	povezuje ugotovitve iz lekarniške prakse s spoznanji iz primerljivih zdravstvenih okolij

Ugotovitve pregleda kažejo, da učinkovite krizne komunikacije v lekarni ni smiselno razumeti le kot individualne veščine posameznika, temveč kot del širšega organizacijskega okvira dela. To pomeni, da morajo biti komunikacijski pristopi podprti z jasnimi strokovnimi in varnostnimi mejami, dogovorjenimi timskimi odzivi, ustreznimi protokoli ter podporo zaposlenim po incidentih (4, 10, 11, 16, 21–23). Za lekarniško prakso to pomeni, da je krizno komunikacijo smiselno obravnavati kot del strokovne kakovosti in varnosti, torej kot preplet osebnih veščin in organizacijskih pogojev za varno in učinkovito obravnavo.

### 3.4 OMEJITVE RAZISKAVE

Ta raziskava ima več omejitev, ki jih je treba upoštevati pri razlagi ugotovitev. Prvič, pričujoči pregled je namenjen pregledu in razvrstitvi dokazov, ne pa primerjanju učinkovitosti posameznih pristopov ali metaanalizi (13). Drugič, v tovrstnih pregledih se lahko osredotočimo na širino področja, zato ocenjevanje kakovosti posameznih študij praviloma ni v ospredju; posledično se lahko med vključenimi viri pojavi večja raznolikost v zasnovah, merilih in kakovosti poročanja (15). Tretjič, literatura o krizni komunikaciji v lekarniškem okolju je manj obsežna kot v nekaterih drugih zdravstvenih okoljih, zato del sinteze temelji na prenosu ugotovitev iz primerljivih kontekstov, npr. urgentna obravnava, ambulantna obravnava. Čeprav so psihološki mehanizmi kriznega stika večinoma primerljivi, lahko razlike v organizaciji dela vplivajo na izvedljivost posameznih strategij. Četrta omejitev pa je povezana s samim postopkom izbora in obdelave virov. Pregled naslovov, povzetkov in celotnih besedil ter tematsko razvrščanje ugotovitev ni potekalo kot neodvisni vzporedni pregled več raziskovalcev, zato ni mogoče izključiti možnosti subjektivnega vpliva pri presoji o vključitvi posameznih virov ali pri oblikovanju tematskih sklopov. To omejitev smo skušali zmanjšati z vnaprej določenimi merili vključitve in izključitve ter z doslednim dokumentiranjem postopka pregleda.

## 4 SKLEP

Krizne komunikacijske situacije v lekarni so predvidljiv del vsakdanje prakse, saj se stik pogosto odvija v javnem prostoru, pod časovnim pritiskom in ob uporabnikih, ki so lahko v stiski, jezi ali strahu. Pregled kaže, da so za obla-

dovanje takih stikov posebej uporabni trije povezani sklopi: zniževanje čustvene/afektivne aktivacije in umirjanje napečnosti, jasno strukturiranje pogovora ter empatično postavljanje meja ob hkratni skrbi za varnost. Za uspešno uvažanje teh pristopov v prakso je smiselno povezati usposabljanje posameznikov z dogovorjenimi timskimi postopki in podporo organizacije. S tem krizna komunikacija postane del kakovosti in varnosti lekarniške oskrbe: ohranja dostojanstvo uporabnika, varuje zaposlene in povečuje možnost, da se stik kljub napetosti zaključi z izvedljivim naslednjim korakom.

## 5 LITERATURA

1. Sharkiya SH. Quality communication can improve patient-centred health outcomes among older patients: a rapid review. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2023 Aug 22 [cited 2025 Dec 20];23(1):886. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10464255/>
2. Valliant SN, Burbage SC, Pathak S, Urick BY. Pharmacists as accessible health care providers: quantifying the opportunity. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2022 Jan [cited 2025 Dec 20];28(1):85-90. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8890748/>
3. International Pharmaceutical Federation. FIP global competency framework: Supporting early career training strategy (Version 2) [Internet]. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2021 [cited 2025 Dec 20]. Available from: <https://www.fip.org/file/5546>
4. Foucault-Fruchard L, Michelet-Barbotin V, Leichnam A, Tchingsin M, Nizet P, Tollec S, et al. The impact of using simulation-based learning to further develop communication skills of pharmacy students and pharmacists: A systematic review. *BMC Med Educ* [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 20];24(1):1435. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12909-024-06338-6>
5. Brosch T, Scherer KR, Grandjean D, Sander D. The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2013 May 14 [cited 2025 Dec 20];143:w13786. Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1687>
6. Tyng CM, Amin HU, Saad MNM, Malik AS. The influences of emotion on learning and memory. *Front Psychol* [Internet]. 2017 Aug 24 [cited 2025 Dec 20];8:1454. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01454>
7. Yip JA, Schweitzer ME, Nurmohamed S. Losing your temper and your perspective: Anger reduces perspective-taking. *Organ Behav Hum Decis Process* [Internet]. 2019 [cited 2025 Dec 20];150:28-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.obhdp.2018.07.003>
8. Chaisilprungraung T, Kaewbuapan P, Intrachoto S, Pongsuwan S, Itthipuripat S. The impact of emotional valence on the spatial scope of visual selective attention. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Dec 4 [cited 2025 Dec 20];14(1):30231. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80666-x>



9. Hayirli TC, Stark N, Hardy J, Peabody CR, Kerrissey MJ. Centralization and democratization: Managing crisis communication in health care delivery. *Health Care Manage Rev [Internet]*. 2023 Oct-Dec [cited 2025 Dec 20];48(4):292-300. Available from: <https://doi.org/10.1097/HMR.0000000000000377>
10. Bhagavathula AS, Obamiro K, Hussain Z, Tesfaye W. Workplace violence against pharmacists: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc (2003) [Internet]*. 2023 [cited 2025 Dec 20];63(1):23-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2022.07.012>
11. Popčević M, Javorina T, Košiček M, Meštrović A. Exposure of pharmacists and pharmacy technicians to violence in community pharmacies in Southeast Europe: Frequency and ethical considerations. *Pharmacy (Basel) [Internet]*. 2024 Jun 4 [cited 2025 Dec 20];12(3):88. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmacy12030088>
12. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol [Internet]*. 2005 [cited 2025 Dec 20];8(1):19-32. Available from: <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
13. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evid Synth [Internet]*. 2020 Oct [cited 2025 Dec 20];18(10):2119-26. Available from: [https://journals.lww.com/jbisrir/fulltext/2020/10000/updated\\_methodological\\_guidance\\_for\\_the\\_conduct\\_of.4.aspx](https://journals.lww.com/jbisrir/fulltext/2020/10000/updated_methodological_guidance_for_the_conduct_of.4.aspx)
14. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: Advancing the methodology. *Implement Sci [Internet]*. 2010 [cited 2025 Dec 20];5:69. Available from: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
16. Schackmann L, Copinga M, Vervloet M, Crutzen S, van Loon E, Sterkenburg PS, et al. Exploration of the effects of an innovative mentalization-based training on patient-centered communication skills of pharmacy staff: A video-observation study. *Patient Educ Couns [Internet]*. 2023 Sep [cited 2025 Dec 20];114:107803. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2023.107803>
17. Rahim H, Shah B. Pharmacy students' perceptions and emotional responses to aggressive incidents in pharmacy practice. *Am J Pharm Educ [Internet]*. 2010 [cited 2025 Dec 20];74(4):61. Available from: <https://doi.org/10.5688/aj740461>
18. Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB, Holloman GH, Zeller SL, Wilson MP, et al. Verbal de-escalation of the agitated patient: Consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. *West J Emerg Med [Internet]*. 2012 [cited 2025 Dec 20];13(1):17-25. Available from: <https://doi.org/10.5811/westjem.2011.9.6864>
19. Lam W, Mey A, King MA, Woods P. The nature of conflict in community pharmacy – A pilot study of pharmacists' experiences during the COVID-19 pandemic. *Res Social Adm Pharm [Internet]*. 2022 [cited 2025 Dec 20];18(7):3164-73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.09.002>
20. Austin Z, Gregory PAM, Martin JC. Pharmacists' experience of conflict in community practice. *Res Social Adm Pharm [Internet]*. 2010 Mar [cited 2025 Dec 20];6(1):39-48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2009.05.002>
21. Gregory PAM, Austin Z. Conflict in community pharmacy practice: The experience of pharmacists, technicians and assistants. *Can Pharm J (Ott) [Internet]*. 2017 Jan-Feb [cited 2025 Dec 20];150(1):32-41. Available from: <https://doi.org/10.1177/1715163516679426>
22. Somani R, Muntaner C, Hillan E, Velonis AJ, Smith P. A systematic review: Effectiveness of interventions to de-escalate workplace violence against nurses in healthcare settings. *Saf Health Work [Internet]*. 2021 Sep [cited 2025 Dec 20];12(3):289-95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2021.04.004>
23. Alhomoud F, Altalhah D, Al Jabir M, Alshammari T, Alamer KA, Alhomoud FK, et al. Violence in the workplace towards pharmacists working in different settings in Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Safety [Internet]*. 2025 [cited 2025 Dec 20];11(3):65. Available from: <https://doi.org/10.3390/safety11030065>

# PILOTNI PROJEKT »FARMACEVTA PREDPISOVALCA« V AMBULANTAH FARMACEVTA SVETOVALCA V SLOVENIJI

## »PHARMACIST PRESCRIBER« PILOT PROJECT IN PHARMACIST CONSULTANT AMBULATORY CARE SETTINGS IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Matej Štuhec, mag. farm., spec.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Psihiatrična bolnišnica Ormož,  
Ptujška cesta 33, 2270 Ormož

<sup>2</sup> Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta,  
Taborska ulica 8, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.stuhec@um.si



### POVZETEK

Farmacevt predpisovalec predstavlja razširjeno vlogo farmacevta, ki vključuje kompetenco predpisovanja zdravil na recept, kar je v svetovnem merilu že uveljavljeno predvsem v anglosaških državah, kot sta Združeno kraljestvo in Združene države Amerike, kjer so že bile dokazane pozitivne klinične in ekonomske koristi takšne prakse. V Sloveniji so ambulate farmacevta svetovalca, v okviru katerih poteka priprava farmakoterapijskih pregledov, že od leta 2016 vključene v zdravstveni sistem, vendar farmacevti trenutno še nimajo pristojnosti za predpisovanje zdravil. V letih 2024–2025 smo v štirih zdravstvenih domovih izvedli pilotni projekt farmacevt predpisovalec, integriran v obstoječe ambulate farmacevta svetovalca, katerega rezultati so pokazali ugodne klinične in ekonomske izide ter visoko stopnjo sprejetosti med bolniki, farmacevti in zdravniki. Na podlagi teh ugotovitev v Sloveniji že potekajo aktivnosti za sistemsko implementacijo farmacevta predpisovalca v zdravstveni sistem. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije je marca 2026 vključilo farmacevta predpisovalca v Usmeritev zdravstvene politike v Sloveniji za leti 2027 in 2028 ter umestitev storitve v sistem s 1. 1. 2027. Članek predstavlja razvoj in ključne rezultate pilotnega projekta ter aktivnosti, potrebne za implementacijo farmacevta predpisovalca v zdravstveni sistem.

### KLJUČNE BESEDE:

farmacevt predpisovalec, pilotni projekt, rezultati, Slovenija, zdravljenje

### ABSTRACT

Pharmacist prescribers represent an extended role of pharmacists that includes the authority to prescribe medications. Globally, such prescribing rights are limited and are most established in Anglo-Saxon countries, such as the United Kingdom and the United States of America, where positive clinical and economic outcomes of this practice have already been demonstrated. In Slovenia, pharmacist-led ambulatory settings are well established and enable the preparation of medication reviews since 2016; however, pharmacists currently lack prescribing authority. Between 2024 and 2025, a pilot project of pharmacist prescribing was conducted in



four primary healthcare centres, integrated within existing pharmacist-led medication review. The results demonstrated positive clinical and economic outcomes, as well as a high level of acceptance among patients, pharmacists, and physicians. Based on these findings, activities to implement pharmacist prescribing in the Slovenian healthcare system are already underway. The Ministry of Health of the Republic of Slovenia included pharmacist prescriber in March 2026 in the Health Policy Guidelines of Slovenia for 2027 and 2028, and plans to integrate this service into the system starting January 1, 2027. This article presents the development and key results of the pilot project, as well as the activities required to implement pharmacist prescribing within the healthcare system.

#### KEY WORDS:

outcomes, pharmacist prescriber, pilot project, Slovenia, treatment

## 1 UVOD

Farmacevt predpisovalec je farmacevt s kompetencami razširjenimi na predpisovanje zdravil, pri čemer ločimo odvisno (sodelovalno) in neodvisno predpisovanje (1, 2). Odvisno predpisovanje s strani farmacevta poteka v sodelovanju z zdravnikom na podlagi formalnega dogovora in/ali napotitve (angl. *dependent prescribing*), ki opredeljuje obseg pooblastil in priporočila za spremljanje bolnika, ter je najpogosteje uveljavljeno v Združenih državah Amerike (ZDA) (3). V ZDA osnovo za predpisovanje farmacevtov predstavlja t. i. sporazum o medsebojnem sodelovanju (angl. *collaborative practice agreement*, CPA). V dokumentu CPA zdravnik pooblasti farmacevta, katera zdravila lahko predpisuje, pri čemer lahko tovrstno sodelovanje kadar koli prekine. V ZDA lahko farmacevti predpisujejo relativno omejen nabor zdravil, njihove pristojnosti pa se razlikujejo med posameznimi zveznimi državami (3). Prednost tovrstnega modela je možnost vključevanja farmacevtov v proces predpisovanja in bolj tesno sodelovanje z zdravnikom kot v primeru farmakoterapijskega pregleda, slabost pa odvisnost od napotitve zdravnika in soglasja bolnika. Predpisovanje farmacevtov je predvsem usmerjeno v obravnavo kroničnih bolezni, kot so diabetes, hipertenzija in hiperlipi-

demija, pri čemer farmacevti nimajo pooblastil postavljanja diagnoz. Tak način dela je najbolj razvit v ambulantnem okolju, v zadnjem času pa tudi v bolnišnicah in lekarnah (3). Na Novi Zelandiji je odvisno predpisovanje farmacevtov uvedeno od leta 2016 in se uporablja predvsem za zdravljenje kroničnih bolezni z že postavljenimi diagnozami. Farmacevti delujejo v ambulantah na primarnem nivoju, specializiranih ambulantah, npr. za diabetes in obvladovanje bolečine, ter v bolnišnicah, kjer lahko predpisujejo zdravila v okviru pridobljenih kompetenc in javno določenega seznama zdravil. Uvedba tega modela je bila predvsem odgovor na pomanjkanje zdravnikov. Sodelovanje poteka tako, da zdravnik bolnika po postavitvi diagnoze napoti k farmacevtu, ki nato predlaga uvedbo farmakoterapije, predpisuje in prilagaja zdravljenje ter spremlja izide v sodelovanju z zdravnikom. Farmacevti lahko predpisujejo širok nabor zdravil (več kot 1700), naročajo laboratorijske preiskave ter dolgoročno spremljajo bolnike. Za opravljanje te vloge so zahtevane klinične izkušnje in dodatno usposabljanje ob mentorstvu zdravnika (2, 4).

Neodvisno predpisovanje (angl. *independent prescribing*) pomeni, da farmacevt samostojno odloča o izbiri in uvedbi zdravljenja v okviru svojih kompetenc. Ta model je najbolj razvit v Združenem kraljestvu in nekaterih delih Kanade (1, 5, 6, 7). Sporazum CPA za tovrstno predpisovanje ni potreben, farmacevt pa lahko v določenih primerih tudi postavi diagnozo (1, 5, 6, 7).

V nekaterih evropskih državah se razvija sistem predpisovanja nujnih zdravil s strani farmacevta v zunanji lekarni, pri čemer je predpisovanje omejeno na kratkotrajno predpisovanje. Tak primer je tudi Avstrija (8). Povzetek značilnosti predpisovanja zdravil s strani zdravstvenih delavcev, ki niso zdravniki, v Združenem kraljestvu, ZDA, Novi Zelandiji, Kanadi in Avstriji je predstavljen v preglednici 1.

### KLJUČNA SPOROČILA

- Farmacevti imajo v nekaterih državah pravico do predpisovanja zdravil.
- V Sloveniji smo v ambulantah farmacevta svetovalca uspešno zaključili pilotni projekt farmacevta predpisovalca.
- Rezultati projekta kažejo pozitivne izkušnje bolnikov, farmacevtov in zdravnikov ter izboljšanje kliničnih izidov in kakovosti življenja bolnikov.
- Projekt predstavlja pomemben korak, ki lahko vodi k uvedbi predpisovanja zdravil v okviru farmacevtske obravnave v Sloveniji.

**Preglednica 1:** Povzetek značilnosti predpisovanja zdravil s strani zdravstvenih delavcev, ki niso zdravniki, v Združenem kraljestvu, ZDA, Novi Zelandiji, Kanadi in Avstriji (1, 2, 3, 5, 8).

**Table 1:** Summary of the prescribing characteristics by non-physician healthcare professionals in the United Kingdom, the United States, New Zealand, Canada and Austria (1, 2, 3, 5, 8).

Država	Značilnosti sodelovanja	Ovire pri sodelovanju
Združeno kraljestvo	2004: odvisni (dopolnilni) predpisovalci (pod nadzorom zdravnika). 2006: neodvisni predpisovalci (pooblaščen za samostojno predpisovanje za katerokoli stanje znotraj svoje klinične kompetence). Do leta 2026 bodo vsi diplomanti farmacije usposobljeni za neodvisno predpisovanje in bodo pridobili kompetenco med izobraževanjem (trenutno potreben dodaten izpit za status farmacevta predpisovalca).	2002: farmacevti in zdravniki družinske medicine: pomisleki glede trajnostnega financiranja, omejene strokovne podporne mreže, nezadostne možnosti stalnega strokovnega izobraževanja. Zdravniki so bili zadržani zaradi domnevno nezadostnih kliničnih veščin farmacevtov. Farmacevti pogosto poročajo o nizki samozavesti pri predpisovanju zdravil.
Združene države Amerike	Pristojnost farmacevtov za predpisovanje obstaja v štirih modelih: individualni dogovori (CPA), usmerjeno predpisovanje, državni protokoli in kratkotrajno predpisovanje. Potrebne so klinične izkušnje za status farmacevta predpisovalca.	Velika raznolikost med zveznimi državami glede zdravil, ki jih lahko predpiše farmacevt. Interes izhaja iz izzivov: dostop do zdravstvene oskrbe, stroški in pomanjkanje zdravnikov.
Nova Zelandija	Medicinske sestre, babice, farmacevti in zobozdravniki predpisujejo zdravila samostojno. CPA ni potreben, farmacevti lahko tudi naročajo laboratorijske preiskave. Farmacevti in registrirane medicinske sestre predpisujejo v sodelovanju z zdravniki, potreben je dodaten izpit (kompetenca) in klinične izkušnje za status farmacevta predpisovalca.	Farmacevti prispevajo manj kot 1 % vseh predpisov zdravil. Možnost izboljšave v primarnem zdravstvu (staranje populacije, kronične bolezni).
Kanada	Farmacevti predpisujejo zdravila neodvisno ali odvisno, prakse po državah so različne. Alberta ima neodvisno predpisovanje zdravil. Razvito je predvsem predpisovanje za blažja stanja v zunanji lekarni (ang. <i>minor ailments</i> ).	Različne zakonske podlage znotraj Kanade, različen dostop do zdravstvene obravnave. Relativno slabo razvito v bolnišnicah.
Avstrija	Lekarniški farmacevti lahko v izjemnih nujnih primerih izdajo zdravila na recept.	Omejena implementacija sistemov, pomanjkanja kadra in omejenega dostopa do podatkov. Potreba po pravni jasnosti in dodatnem izobraževanju.



Raziskave kažejo, da je predpisovanje zdravil s strani farmacevtov primerljivo kakovostno kot predpisovanje zdravnikov, ter lahko izboljša klinične izide, sodelovanje pri zdravljenju z zdravili in zadovoljstvo bolnikov ter zmanjša polifarmakoterapijo in obremenitev zdravstvenega sistema (9, 10). Sistematični pregled 65 študij je dodatno osvetlil poglede in izkušnje deležnikov glede predpisovanja zdravil s strani farmacevtov. Večina vključenih študij je izvirala iz Združenega kraljestva (n = 34), sledile so Avstralija (n = 13), Kanada (n = 6) in Združene države Amerike (n = 5). Ne glede na stopnjo implementacije so deležniki večinoma izražali pozitivna stališča do predpisovanja zdravil s strani farmacevtov. Med ključnimi prednostmi so izpostavili izboljššan dostop do zdravstvenih storitev, boljše izide zdravljenja, večje zadovoljstvo farmacevtov pri delu ter razbremenitev zdravnikov. Med najpogosteje navedenimi ovirami pa so bili pomanjkljiva organizacijska podpora, omejene diagnostične kompetence farmacevtov, omejen dostop do podatkov o bolnikih in finančne omejitve (11).

V Sloveniji so ambulate farmacevta svetovalca že dobro uveljavljene, kar predstavlja ustrezno osnovo za nadgradnjo v smeri predpisovanja zdravil, bodisi v obliki odvisnega ali neodvisnega modela, z namenom izboljšanja kakovosti zdravljenja in dostopnosti zdravstvenih storitev. Raziskave kažejo, da izvajanje farmakoterapijskih pregledov v ambulantah farmacevta svetovalca prinaša pomembne klinične, humanistične in ekonomske koristi, vključno z zmanjšanjem števila zdravil, potencialnih interakcij in potencialno neprimernih zdravil pri starostnikih ter izboljšanjem kakovosti življenja bolnikov in sledenja smernicam zdravljenja (12, 13, 14). Kljub tem pozitivnim rezultatom farmacevti trenutno nimajo pravice predpisovanja zdravil, kar predstavlja strokovni in organizacijski izziv za razvoj tega področja tudi v Sloveniji (12, 14).

## 2 RAZVOJ PILOTNEGA PROJEKTA FARMACEVTA PREDPISOVALCA V SLOVENIJI

Ideja za pilotni projekt farmacevta predpisovalca v Sloveniji je bila predstavljena Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije (RS) leta 2022, čemur so sledili usklajevalni pogovori med ključnimi deležniki, vključno z Razširjenim strokovnim kolegijem (RSK) za družinsko medicino in lekarniško farmacijo, Lekarniško zbornico Slovenije (LZS), Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) ter Ministrstvom za zdravje RS. Zaradi začetnega zadržanega stališča RSK

za družinsko medicino je koordinacijo usklajevanja prevzelo Ministrstvo za zdravje, soglasje pa je bilo doseženo ob posredovanju Strateškega sveta za zdravstvo RS septembra 2023. Dogovorjeno je bilo, da se pilotni projekt farmacevta svetovalca kot odvisnega predpisovalca podpre ter da se oblikuje skupna projektna skupina zdravnikov in farmacevtov. Projekt sta podprla tudi ZZZS in RSK za lekarniško farmacijo julija 2023 (15, 16).

Projekt je potekal pod vodstvom projektne skupine LZS in RSK za družinsko medicino. Pripravljalne aktivnosti so se začele decembra 2023 s pripravo protokola za Komisijo za medicinsko etiko ter projektne dokumentacije za razpis »Ciljni raziskovalni programi 2024«, v katerem je bil projekt uspešno odobren.

Pilotni projekt z naslovom »Preučitev koristi in tveganj pri odvisnem predpisovanju zdravil v okviru farmacevtske obravnave bolnika« je potekal pod okriljem Medicinske fakultete Univerze v Mariboru in Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, praktično pa znotraj skupine LZS in RSK za družinsko medicino ter sodelujočimi zdravstvenimi domovi. Raziskovalni del projekta sta financirala Ministrstvo za zdravje RS in Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost RS (ARIS; projekt V3-24041).

Namen projekta je bil preučiti izvedljivost odvisnega predpisovanja farmacevtov svetovalcev v slovenskem zdravstvenem sistemu v okviru ambulant farmacevta svetovalca ter opredeliti njegove koristi, izzive in potrebne sistemske spremembe za implementacijo tovrstnega modela (15, 16).

Pilotni projekt je predstavljal nadgradnjo obstoječih ambulant farmacevta svetovalca v Sloveniji. Poleg priprave farmakoterapijskega izvida je lahko farmacevt svetovalca na podlagi pooblastila osebnega zdravnika predpisoval določena zdravila po modelu odvisnega predpisovanja. Predpisovanje je bilo omejeno na zdravila, opredeljena v Obrazcu medsebojnega sodelovanja, pri kroničnih bolnikih z že opredeljenimi diagnozami, npr. dislipidemija, arterijska hipertenzija, kronična ledvična bolezen, sladkorna bolezen tip 2, protin, nevropatska bolečina, depresija, demenca in astma.

Model predpisovanja je temeljil na praksah drugih držav ter primerljivih dokumentih iz pilotnih projektov (npr. Združeno kraljestvo). Farmacevt je lahko uvedel zdravilo, prilagajal odmerke ter ukinjal zdravila (protokol odpredpisovanja zdravil). Predpisovanje je potekalo v elektronskem sistemu na način, ki je bil primerljiv z zdravniškim, pri čemer je moral zaradi odsotnosti ustrezne zakonodajne podlage v Sloveniji recept potrditi še zdravnik.

Za izvajanje projekta je bil razvit Obrazec medsebojnega sodelovanja, ki je opredelil obseg pooblastil in sodelovanje med zdravnikom in farmacevtom ter vključeval ključne po-

datke o zdravljenju bolnika. Poleg tega so bili pripravljene dokumenti za informirano soglasje bolnikov in protokoli spremljanja zdravljenja kroničnih bolezni. V raziskavo so bili vključeni le bolniki, ki so podpisali soglasje. Financiranje projekta se je pričelo oktobra 2024. Projekt je oktobra 2024 odobrila Komisija RS za medicinsko etiko, kar je omogočilo njegovo izvedbo v obliki klinične študije (15, 16).

Projekt je vključeval šestmesečno prospektivno klinično študijo (kvantitativni del) ter kvalitativno raziskavo, v kateri so bili izvedeni polstrukturirani intervjuji z udeleženci pilotnega projekta – bolniki, farmacevti in zdravniki. Projekt se je zaključil oktobra 2025 z objavo rezultatov v obliki dveh znanstvenih člankov ter pripravo dokumenta za ključne deležnike v slovenskem zdravstvu (15, 16).

### 3 REZULTATI ŠTUDIJE V OKVIRU PILOTNEGA PROJEKTA

V okviru projekta je bila najprej izvedena kvantitativna raziskava v obliki klinične študije. Študija je bila prospektivna, 6-mesečna, intervencijska in nerandomizirana. Potekala je od novembra 2024 do junija 2025 v štirih zdravstvenih domovih v Sloveniji (ZD Ormož, ZD Ptuj, ZD Nova Gorica in ZD Jesenice). Farmacevti svetovalci so opravili farmakoterapijski pregled, ki je vključeval pogovor s pacientom, pripravili izvid in po potrebi predpisali zdravila na podlagi Obrazca medsebojnega sodelovanja, pri čemer so sodelovali z zdravniki družinske medicine. V raziskavo so bili vključeni pacienti z že predhodno diagnosticiranimi kroničnimi boleznimi. Farmacevti svetovalci so po prvem pregledu ter predpisu zdravil pacienta nato spremljali ter glede na dogovorjen protokol opravili kontrolni pregled po dveh mesecih. Ob kontroli so ponovno zapisali farmakoterapijski izvid ter glede na odzive zdravljenja še prilagajali farmakoterapijo. Zaključni kontrolni pregled so opravili še šest mesecev po prvem pregledu, s čimer so dolgoročneje spremljali klinične izide za vnaprej določena stanja (15).

Primarni izidi študije so bile spremembe v izidih zdravljenja, o katerih so neposredno poročali pacienti, vključno s kakovostjo življenja (merjeno z vprašalnikom EQ-5D-VAS) in indeksom ustreznosti zdravljenja (MAI). Sekundarni izidi so vključevali stopnjo sprejemanja predpisov zdravil s strani zdravnikov družinske medicine ter ugotovljeno skladnost predpisov s smernicami zdravljenja. Terciarni rezultati so zajemali delež predpisov zdravil, s katerimi so dosegli vnaprej zastavljene klinične izide (15).

V študijo je bilo vključenih 119 pacientov s povprečno starostjo 72,3 leta (standardni odklon, SD = 10,0). Kakovost življenja, poročana s strani bolnikov, se je izboljšala s 63,6/100 (SD = 18,7) na začetku na 71,4/100 (SD = 15,9) ob koncu študije ( $p < 0,001$ ), kar ustreza pridobitvi 0,0252 let kakovostnega življenja (QALY). Velikost učinka (Cohenov  $d$ ) je bila 0,448 (95-% interval zaupanja (IZ): 0,084–0,812), število potrebnih pacientov za zdravljenje (NNT) pa 4,0. Klinični farmacevti so predpisali 264 receptov za 119 pacientov, pri čemer je bila stopnja sprejetja receptov s strani zdravnikov 91,3 %. Najpogosteje predpisano zdravilo je bil rosuvastatin (28 predpisov), sledila je kombinacija rosuvastatina z ezetimibom (15 predpisov) in pantoprazol (12 predpisov). Najpogostejša stanja za predpisovanje so bila dislipidemija (56 predpisov), ukinjanje zdravil (48 predpisov), arterijska hipertenzija (52 predpisov), sladkorna bolezen (29 predpisov), depresija (22 predpisov), nevropatska bolečina (14 predpisov) in demenca (10 predpisov) (15). Skladnost predpisane terapije s smernicami zdravljenja se je bistveno izboljšala (z 29,8 % na 90,9 %;  $p < 0,001$ ), z razmerjem obetov (OR) 25,7 (95-% IZ: 15,6–42,4). Delež predpisov, ki so dosegli ciljne klinične izide, se je prav tako močno povečal (z 6,4 % na 70,8 %;  $p < 0,001$ ; OR 33,9; 95-% IZ: 19,1–60,4). Ukinitve zdravil so predstavljale 25,3 % vseh intervencij. Raziskovalci so poročali tudi o pozitivnih ekonomskih izidih. Klinični farmacevti so zmanjšali stroške za 456.619 EUR, kar predstavlja donosnost naložbe (ROI) 22,3 : 1; tudi ob analizi občutljivosti je ROI znašal približno 10 : 1, kar pomeni, da plačnik storitve z vložkom v tovrstno storitev lahko pričakuje visoko finančno pridobitev. Število obiskov pri družinskem zdravniku se po začetku študije ni statistično značilno spremenilo (15).

V drugem delu so raziskovalci izvedli kvalitativno raziskavo. Namen te raziskave je bil raziskati stališča zdravnikov družinske medicine, pacientov in farmacevtov svetovalcev v okviru nacionalnega pilotnega projekta ter preveriti mnenje o možnosti uvedbe farmacevta predpisovalca v Sloveniji (16). V raziskavi je bil uporabljen kvalitativni raziskovalni pristop s polstrukturiranimi intervjuji. Delovna skupina je pripravila in pilotno testirala vodnik za intervjuje. Intervjuji so bili izvedeni, posneti in prepisani med majem in avgustom 2025. Podatki so bili analizirani tematsko z uporabo konsolidiranega okvira za implementacijske raziskave (CFIR). Intervjuvanih je bilo 17 udeležencev: štirje farmacevti svetovalci, pet pacientov in osem zdravnikov družinske medicine. V vseh skupinah so udeleženci poročali o pozitivnih izkušnjah z vključevanjem farmacevtov predpisovalcev v slovenski zdravstveni sistem. Pacienti so pozitivno ocenili spremljanje zdravljenja s strani farmacevtov sveto-



valcev ter zaznali višjo kakovost predpisovanja in boljše klinične izide. Zdravniki družinske medicine so izpostavili učinkovito sodelovanje s farmacevta svetovalci v obliki farmakoterapijskega pregleda, ki je v okviru študije predstavljal osnovo za morebitno nadgradnjo v farmacevta predpisovalca. Farmacevta svetovalci so poročali o zadovoljstvu zaradi večje odgovornosti pri spremljanju terapije in predpisovanju zdravil. Tako zdravniki kot farmacevta so bili zadovoljni z medsebojnim sporazumom sodelovanja, razvitim v Sloveniji, in menili, da je odvisno predpisovanje najprimernejši model za uvedbo predpisovanja zdravil s strani farmacevta v Sloveniji. Udeleženci raziskave so izpostavili tudi ključne ovire pri implementaciji v sistem, in sicer odsotnost ustrezne zakonodaje ter delitve odgovornosti, sistemov financiranja ter strukturiranega izobraževanja. Tako farmacevta kot zdravniki so poudarili potrebo po dodatnih kompetencah za farmacevta predpisovalce v Sloveniji (16).

## 4 POMEN PROJEKTA ZA RAZVOJ STROKE IN NADALJNI KORAKI

Ta raziskava predstavlja prvo nacionalno študijo farmacevta predpisovalca izven anglosaškega območja ter ima zato pomembne implikacije tudi v širšem evropskem kontekstu. Rezultati pilotnega projekta kažejo na pozitiven vpliv vključevanja farmacevta predpisovalca v ambulante farmacevta svetovalca v Sloveniji ter potrjujejo smiselnost nadgradnje tovrstnega sodelovanja v zdravstveno storitev (15, 16). Ključni rezultati pilotnega projekta vključujejo izboljšanje kakovosti zdravljenja, visoko varnost obravnave, visoko stopnjo doseganja zelenih kliničnih izidov ter dobro sprejetje sodelovanja med bolniki, farmacevta svetovalci in zdravniki družinske medicine. Navedeno kaže na smiselnost sistemske umestitve farmacevta svetovalca v slovenski zdravstveni sistem.

Rezultati nadalje kažejo na visoko kakovost predpisovanja zdravil s strani farmacevtov svetovalcev ter na visoko stopnjo zaupanja tako zdravnikov družinske medicine kot bolnikov. Rezultati so podobni kot so jih pridobili raziskovalci v Združenem kraljestvu (6). V raziskavi, opravljeni v ambulantah na primarnem nivoju (329 vključenih centrov), so zdravniki družinske medicine izrazili pozitivna stališča do kliničnih farmacevtov v vlogi predpisovalcev zdravil. Približno dve tretjini zdravnikov (62,4 %) je poročalo, da so klinični farmacevta usposobljeni kot neodvisni predpisovalci. Večina zdravnikov je navedla, da farmacevta predpisovalci razpolagajo z ustreznimi kliničnimi veščinami (83,6 %) in

znanjem (87,0 %), potrebnimi za varno in učinkovito predpisovanje zdravil (6). Večina zdravnikov je menila, da se lahko s pomočjo farmacevta predpisovalca osredotočijo na kompleksnejše primere, kar so poročali tudi v pilotnem projektu v Sloveniji (6, 15, 16). Obstoječe ambulante farmacevta svetovalca tako predstavljajo ustrezno in že uveljavljeno osnovo za uvedbo farmacevta predpisovalca, saj je medpoklicno sodelovanje tam že vzpostavljeno.

Podoben razvojni pristop je bil opažen tudi v Združenem kraljestvu, Združenih državah Amerike in na Novi Zelandiji, kjer se je model farmacevta predpisovalca razvil iz primerljivih oblik klinične farmacevtske obravnave v ambulantnem okolju (2, 3, 6). Nasprotno pa v nekaterih državah (Ontario v Kanadi in Avstralija) predpisovanje farmacevtov izhaja iz zunanjih lekarn in je usmerjeno predvsem v obravnavo blažjih zdravstvenih težav (angl. *minor ailments*) (7). V Kanadi (Ontario) so v zunanjih lekarnah razvili protokole, ki farmacevtom omogočajo samostojno predpisovanje zdravil za blažja zdravstvena stanja, pri čemer stroške storitve krije zavarovalnica (približno 15 EUR na storitev). Med ta stanja sodijo na primer okužbe sečil (cistitis), alergijski rinitis, akne, hemoroidalna bolezen, refluks, bolečine in dermatitis, farmacevta pa lahko tudi podaljšujejo terapijo za kronične bolezni (7). Za obravnavo navedenih stanj so razvili posebne klinične protokole, ki jih farmacevta uporabljajo za predpisovanje zdravil (7). Podoben model so uvedli tudi v Franciji, kjer lahko farmacevta v zunanjih lekarnah predpisujejo določene antibiotike, pri čemer morajo za to opraviti krajši tečaj (17).

Druga ključna ugotovitev se nanaša na izboljšanje kliničnih izidov in pomen kontinuiranega farmacevtskega spremljanja bolnikov. Udeleženci raziskave (bolniki in zdravniki družinske medicine) so poudarili boljše izide zdravljenja, izboljšan dostop do zdravstvenih storitev ter dodano vrednost poglobljenega in dolgoročnega spremljanja terapije, kar presega standardni farmakoterapijski pregled. Rezultati kažejo, da lahko farmacevta v sodelovanju z zdravniki učinkovito spremljajo bolnike in optimizirajo zdravljenje, kar je še posebej pomembno v Sloveniji, kjer sistematično spremljanje po pregledu trenutno ni rutinsko vzpostavljeno. Podobno tudi tuje raziskave poudarjajo, da je predpisovanje farmacevtov uspešneje vključeno v prakso, kadar je del celostne obravnave bolnika (18). Rezultati so pomembni tudi z vidika razvoja ambulant farmacevta svetovalca za spremljanje terapije in nakazujejo potrebo po uvedbi večkratne veljavnosti napotitve na farmakoterapijski pregled v Sloveniji. Določeni zdravniki in farmacevta svetovalci so izpostavili pomanjkanje kliničnih izkušenj in diagnostičnih kompetenc pri farmacevta, kar je bilo ugotovljeno tudi v Združenem kraljestvu

v začetni fazi razvoja farmacevta predpisovalca. To bi bilo smiselno ustrezno nasloviti tudi v izobraževalnih programih za farmacevte v Sloveniji (5, 16).

Po zaključku pilotnega projekta so sledile aktivnosti za implementacijo, ki v času pisanja članka še potekajo. Projektna skupina je pripravila dokument s predlogi za uvedbo kompetence farmacevta predpisovalca, ki je bil posredovan ključnim deležnikom v slovenskem zdravstvenem sistemu. RSK za lekarniško farmacijo je projektu izrazil podporo ter poudaril potrebo po čimprejšnji prilagoditvi zakonodaje in vključitvi storitve v zdravstveni sistem (19).

RSK za družinsko medicino se je z rezultati projekta seznanil in kljub določenim zadržkom ni nasprotoval uvedbi farmacevta predpisovalca. Takšno stališče kaže na postopno sprejemanje nove vloge farmacevtov v klinični praksi ter na pomen medpoklicnega sodelovanja pri implementaciji tovrstnih modelov (20).

Podporo uvedbi so izrazili tudi na ravni Zdravstvenega sveta RS, kjer so decembra 2025 poudarili pomen vključevanja kliničnih farmacevtov v predpisovanje zdravil za izboljšanje varnosti in racionalne uporabe zdravil. Po seznanitvi z rezultati raziskovalnega projekta »Preučitev koristi in tveganj pri odvisnem predpisovanju zdravil v okviru farmacevtske obravnave bolnika« je Zdravstveni svet RS podprl uvedbo farmacevtov svetovalcev predpisovalcev v Sloveniji v dobrobit bolj racionalne in varne uporabe zdravil (21).

Na podlagi podpore Zdravstvenega sveta RS v Sloveniji že potekajo aktivnosti za sistemsko implementacijo farmacevta predpisovalca v zdravstveni sistem. Ministrstvo za zdravje RS je marca 2026 vključilo farmacevta predpisovalca v Usmeritev zdravstvene politike v Sloveniji za leti 2027 in 2028 ter umestitev storitve v sistem s 1. 1. 2027. Na podlagi zakonodajne rešitve mora ZZZS oblikovati storitev in jo ustrezno umestiti v slovenski zdravstveni sistem (22).

Za uspešno implementacijo farmacevta predpisovalca v slovenski zdravstveni sistem bo treba zagotoviti več ključnih pogojev. Med najpomembnejšimi so ustrezne zakonodajne spremembe, ki bodo omogočile razširitev kompetenc farmacevtov ter jasno opredelile njihovo odgovornost. Prav tako je nujna vzpostavitev ustreznega organizacijskega modela, ki vključuje formalizirano sodelovanje z zdravniki in jasno opredeljena pooblastila. Pomembno vlogo ima tudi razvoj in standardizacija kompetenc na ravni Lekarniške zbornice Slovenije po zgledu držav z že uveljavljenimi modeli, kot je npr. Nova Zelandija ter spodbuda k razširitvi mreže farmacevtov svetovalcev z dodatno kompetenco predpisovanja (16). Dodatno bo treba prilagoditi sistem fi-

nanciranja, saj je dolgoročna vzdržnost modela odvisna od ustreznega vrednotenja in povračila storitev predpisovanja zdravil (16). Umestitev farmacevta predpisovalca v zdravstveni sistem bo postopna, podobno kot v drugih državah. V Združenem kraljestvu število farmacevtov predpisovalcev postopoma narašča; v Angliji se je med letoma 2016 in 2020 povečalo z 2.224 na 7.348, na Škotskem pa v istem obdobju s 390 na 975. Največ farmacevtov predpisovalcev deluje na primarni ravni zdravstvenega varstva, v ambulantnem okolju, primerljivem z ambulantami farmacevta svetovalca v Sloveniji (23).

Predpisovanje zdravil s strani farmacevtov bo treba postopoma ovrednotiti in uvesti tudi v drugih okoljih, kot so bolnišnice in zunanje lekarne. Storitve brezšivne skrbi v bolnišničnem okolju ter spremljanje zdravljenja ob sprejemu in odpustu predstavljata pomembno izhodišče tudi za nadgradnjo v obliki predpisovanja zdravil. S temi aktivnostmi Slovenija sodi med najbolj razvite države na področju razvoja in implementacije farmacevta predpisovalca v Evropski Uniji.

## 5 SKLEP

Projekt predstavlja prvi nacionalni projekt v tem delu Evrope, v katerem je bila v okviru klinične raziskave ovrednotena vloga farmacevta z možnostjo predpisovanja zdravil z namenom zmanjševanja težav, povezanih z zdravljenjem z zdravili. Rezultati potrjujejo klinično, organizacijsko in ekonomsko korist modela ter predstavljajo pomembno strokovno in znanstveno podlago za njegovo vključitev v slovenski zdravstveni sistem. Za uspešno sistemsko implementacijo bo potrebno zagotoviti ustrezno zakonodajno ureditev, vzpostaviti trajnosten model financiranja ter formalno uvesti kompetenco farmacevta predpisovalca v Sloveniji.

## 6 ZAHVALA

Avtor se zahvaljuje vsem bolnikom, farmacevtom in zdravnikom za sodelovanje v pilotnem projektu. Zahvala gre tudi članom projektne skupine, sodelujočim zdravstvenim domovom ter Ministrstvu za zdravje RS in Lekarniški zbornici Slovenije za podporo projektu.



# 7 LITERATURA

1. Tonna AP, Stewart D, West B, McCaig D. Pharmacist prescribing in the UK - a literature review of current practice and research. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 545–556.
2. Raghunandan R, Marra CA, Tordoff J, Smith A. Examining non-medical prescribing trends in New Zealand: 2016-2020. *BMC Health Serv Res* 2021; 21(1): 418.
3. Sachdev G, Kliethermes MA, Vernon V, Leal S, Crabtree G. Current status of prescriptive authority by pharmacists in the United States. *J Am Coll Clin Pharm* 2020; 3: 807–817.
4. Pharmacy Council New Zealand. <https://pharmacycouncil.org.nz/wp-content/uploads/2021/04/Pharmacist-Prescriber-Scope-of-Practice-reviewed-Oct-17.pdf> Dostop 1-4-2026.
5. Stewart DC, George J, Bond CM, Diack HL, McCaig DJ, Cunningham S. Views of pharmacist prescribers, doctors and patients on pharmacist prescribing implementation. *Int J Pharm Pract*. 2009; 17: 89–94.
6. Hasan Ibrahim AS, Barry HE, Hughes CM. General practitioners' experiences with, views of, and attitudes towards, general practice-based pharmacists: a cross-sectional survey. *BMC Prim Care*. 2022; 23: 6.
7. Nakhla N, Leung V, Schwartz KL. Expansion of pharmacist prescribing could help improve health care access and quality. *Can Fam Physician* 2024; 70: 441–443.
8. Rose O, Egel C, Pachmayr J, Clemens S. Pharmacist-Led Prescribing in Austria: A Mixed-Methods Study on Clinical Readiness and Legal Frameworks. *Pharmacy (Basel)*. 2025; 13: 130.
9. Weeks G, George J, Maclure K, Stewart D. Non-medical prescribing versus medical prescribing for acute and chronic disease management in primary and secondary care. *Cochrane Database Syst Rev*; 2016; 11: CD011227.
10. Alharthi M, Scott S, Alldred DP, et al. Pharmacist-independent prescriber deprescribing in UK care homes: Contextual factors associated with increased activity. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89: 1509-1513.
11. Jebara T, Cunningham S, MacLure K, Awaisu A, Pallivalapila A, Stewart D. Stakeholders' views and experiences of pharmacist prescribing: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 1883–1905.
12. Stuhlec M. Clinical pharmacist consultant in primary care settings in Slovenia focused on elderly patients on polypharmacy: successful national program from development to reimbursement. *Int J Clin Pharm* 2021; 43: 1722–1727.
13. Stuhlec M, Zorjan K. Clinical pharmacist interventions in ambulatory psychogeriatric patients with excessive polypharmacy. *Sci Rep* 2022; 12: 11387.
14. Stuhlec M, Lah L. Clinical pharmacist interventions in elderly patients with mental disorders in primary care focused on psychotropics: a retrospective pre-post observational study. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 11: 20451253211011007.
15. Stuhlec M, Kovacic A, Korpar M, et al. Clinical pharmacist prescriber in primary care in Slovenia: prospective non-randomised interventional study focused on clinical outcomes and quality of life. *Front Pharmacol* 2025; 16: 1690480.
16. Stuhlec M, Kovacic A, Korpar M, et al. Pharmacist prescriber implementation in the experiences of general practitioners, pharmacist prescribers and patients: qualitative study based on pilot trial in Slovenia. *Front Pharmacol* 2025; 16: 1712595.
17. French Directorate for Legal and Administrative Information (2025). Tonsillitis and cystitis: pharmacists may dispense antibiotics without a prescription under certain conditions. <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A17229> Dostop 1-4-2026.
18. Graham-Clarke E, Rushton A, Noblet T, Marriott J. Non-medical prescribing in the United Kingdom National Health Service: A systematic policy review. *PLoS One* 2019; 14: e0214630.
19. Razširjeni strokovni kolegij za lekarniško farmacijo. SKLEPI 18. seje, 12. 11. 2025. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/4-ZBIRKE/RSK/RSK-lekarniska-farmacija/2025/RSK-za-lekarnisko-farmacijo-18.-seja-12.-11.-2025.pdf> Dostop 1-4-2026.
20. Zapisnik 40. seje Razširjenega strokovnega kolegija za družinsko medicino. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/4-ZBIRKE/RSK/RSK-druzinska-medicina/2025/Zapisnik-40.-seje-RSK-DM-2025.pdf> Dostop 1-4-2026.
21. Zapisnik 38. seje Zdravstvenega sveta. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/4-ZBIRKE/Zdravstveni-svet/2025/Zapisnik-38.-seje-Zdravstveneg-a-sveta.-17.-12.-2025.pdf> Dostop 1-4-2026
22. Usmeritve zdravstvene politike za leto 2027 in 2028. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. [https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/2-NOVICE/Smernice-zdravstvene-politike-za-leto-2027-2028-/Smernice\\_2027\\_2028.pdf](https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/2-NOVICE/Smernice-zdravstvene-politike-za-leto-2027-2028-/Smernice_2027_2028.pdf) Dostop 20-4-2026.
23. Pharmacist independent prescriber workforce has more than tripled since 2016. *Pharmaceutical journal*. <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/pharmacist-independent-prescriber-workforce-has-more-than-tripled-since-2016> Dostop 1-4-2026.

# SODOBNI PRISTOPI IMUNOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA

## MODERN IMMUNOTHERAPY APPROACHES FOR TREATMENT OF CANCER

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ziga.jakopin@ffa.uni-lj.si



## 1 UVOD

Rak ostaja eden vodilnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti po svetu. Ocenjuje se, da je bilo leta 2025 samo v Združenih državah Amerike diagnosticiranih približno 2.041.910 novih primerov raka, zaradi bolezni pa bo umrlo okoli 618.120 bolnikov (1). Kljub pomembnemu napredku na

### POVZETEK

Imunoterapija je postala eden ključnih stebrov sodobnega zdravljenja raka in predstavlja pomembno dopolnilo kirurškemu zdravljenju, kemoterapiji in radioterapiji. Temelji na aktivaciji ali modulaciji imunskega sistema z namenom vzpostavitve učinkovitega in dolgotrajnega protitumorskega odziva. Prispevek obravnava zgodovinski razvoj imunoterapije, cikel rak–imunost in vlogo tumorskega mikrookolja pri uspešnosti zdravljenja. Poseben poudarek je namenjen sodobnim terapevtskim modalitetam, vključno z zaviralci imunskih kontrolnih točk, adoptivnimi celičnimi terapijami, terapevtskimi cepivi, onkolitičnimi virusi in citokini, ter njihovim prednostim in omejitvam. Kljub izjemnim kliničnim uspehom pri zdravljenju ostaja učinkovitost omejena na podskupino bolnikov, predvsem zaradi imunosupresivnega mikrookolja in mehanizmov rezistence. Prihodnji razvoj imunoterapije temelji na kombiniranih in personaliziranih pristopih, izboljšani dostavi imunomodulatorjev ter boljši selekciji bolnikov na podlagi bioloških označevalcev.

### KLJUČNE BESEDE:

imunoterapija raka, personalizirana onkologija, tumorsko mikrookolje, zaviralci imunskih kontrolnih točk

### ABSTRACT

Cancer immunotherapy has emerged as a central pillar of modern oncology, complementing surgery, chemotherapy and radiotherapy. It is based on activating or modulating the immune system to generate effective and durable antitumor responses. This article reviews the historical foundations of immunotherapy, the cancer–immunity cycle and the critical role of the tumor microenvironment in shaping therapeutic efficacy. Major immunotherapeutic modalities are discussed, including immune checkpoint inhibitors, adoptive cell therapies, cancer vaccines, oncolytic viruses and cytokine-based treatments, with an emphasis on their mechanisms of action, clinical benefits and limitations. Despite remarkable and often durable responses in selected patients, the overall response rate remains limited, largely due to immunosuppressive tumor microenvironments and mechanisms of primary or acquired re-



sistance. Future advances in cancer immunotherapy are expected to rely on rational combination strategies, targeted delivery of immune modulators and increasingly personalised approaches guided by predictive biomarkers, host immunity and tumor-specific characteristics.

#### KEY WORDS:

cancer immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, personalised oncology, tumor microenvironment

področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja številne maligne bolezni še vedno nimajo zadovoljivih terapevtskih možnosti, kar spodbuja razvoj novih pristopov zdravljenja. Med najučinkovitejšimi sodobnimi pristopi je imunoterapija raka, ki temelji na modulaciji imunskega sistema ali uporabi imunskih celic za zaviranje rasti in napredovanja tumorjev. Temelji na sposobnosti imunskega sistema, da prepozna in uniči maligne celice, pri čemer lahko pri delu bolnikov doseže dolgotrajne, včasih tudi trajne remisije. V nasprotju s klasičnimi pristopi, ki delujejo neposredno na tumorske celice, imunoterapija učinkuje posredno prek aktivacije ali ponovne vzpostavitve protitumorskega imunskega odziva (2).

Imunski sistem ima ključno vlogo v procesu imunskega nadzora razvoja raka, saj se celice prirojenega in pridobljenega imunskega sistema infiltrirajo v tumorsko mikrookolje (TME) in vplivajo na potek bolezni (3). Prirojeni imunski sistem vključuje celice naravne ubijalke (NK), eozinofilce, bazofilce ter fagocitne celice, kot so mastociti, nevtrofilci, monociti, makrofagi in dendritične celice (DC), ki tumorsko rast zavirajo z neposrednim uničevanjem tumorskih celic ali s sprožitvijo pridobljenega imunskega odziva. Pridobljeni imunski sistem temelji predvsem na limfocitih B in T; limfociti B so ključni za humoralni, limfociti T pa za celično posredovani imunski odziv (4, 5). Tumorske celice razvijejo številne mehanizme izmikavanja imunskemu nadzoru, vključno z zmanjšano izraženošjo tumorskih antigenov, povečano izraženošjo zaviralnih imunskih kontrolnih točk, rekrutacijo imunosupresivnih celic, kot so regulatorni limfociti T (Treg) in mieloidne supresorske celice (MDSC), ter tvorbo presnovkov, ki zavirajo delovanje imunskih celic v TME (6, 7).

Za začetnika sodobne imunoterapije raka velja William B. Coley, ki je leta 1891 sistematično poskušal uporabiti imunski sistem za zdravljenje raka. Po opažanju regresije sarkomov pri bolnikih po hudih bakterijskih okužbah je razvil terapijo z zmesmi bakterij *Streptococcus pyogenes* in *Serratia marcescens* (8). Sprva je uporabljal žive bakterije, vendar so zaradi sepse nekateri bolniki umrli, zato je kasneje uvedel

toplotno inaktivirane bakterije, s čimer je zmanjšal tveganje ob ohranjenem imunostimulacijskem učinku (9). Coleyjevi toksini so bili komercialno dostopni med letoma 1899 in 1951; retrospektivne analize poročajo o regresiji pri približno 60 % neoperabilnih sarkomov. Kljub temu so bili leta 1962 opuščeni zaradi pomanjkanja standardiziranih kliničnih študij, nejasnih mehanizmov delovanja ter vzpona radioterapije in kemoterapije (10). V šestdesetih in sedemdesetih letih 20. stoletja se je imunoterapija razvijala predvsem z uporabo bakterijskih pripravkov, kot je *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), z namenom nespecifične stimulacije imunskega sistema (11). Nadaljnji razvoj molekularne biologije, imunologije in rekombinantnih tehnologij je omogočil bolj ciljno usmerjene pristope. Ključno je bilo razumevanje imunske tolerance in odkritje imunskih kontrolnih točk, ki uravnavajo aktivacijo limfocitov T. V zadnjih petnajstih letih je imunoterapija, zlasti zaviralci imunskih kontrolnih točk, postala pomemben steber onkološkega zdravljenja (12). V zadnjem desetletju sta Evropska agencija za zdravila (EMA) in Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) odobrila številne imunoterapije, ki so izboljšale preživetje bolnikov. Kljub temu odziv ostaja omejen na del bolnikov, pojavijo se lahko imunsko pogojeni neželeni učinki, odpornost na zdravljenje in velika medosebna variabilnost odziva pa predstavljajo pomembne izzive. Odsotnost zanesljivih napovednih bioloških označevalcev dodatno otežuje izbiro bolnikov. Kljub tem omejitvam imunoterapija predstavlja edinstven pristop, saj z modulacijo imunskega sistema ustvarja posreden selekcijski pritisk na tumor (3, 7, 12). Protitumorski imunski odziv je namreč adaptiven, kar verjetno prispeva k dolgoročnim kliničnim koristim pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje. Razumevanje interakcij med tumorjem in imunskim sistemom, zlasti v okviru TME, je zato ključno za nadaljnji razvoj imunoterapije.

#### KLJUČNA SPOROČILA

- Imunoterapija je postala četrti temeljni steber zdravljenja raka, saj omogoča dolgotrajne in včasih trajne klinične odzive pri določenih skupinah bolnikov.
- Učinkovitost imunoterapije je močno odvisna od tumorskega mikrookolja, ki pogosto omejuje protitumorski imunski odziv in prispeva k odpornosti na zdravljenje.
- Zaviralci imunskih kontrolnih točk so prinesli največji klinični preboj, vendar trajen odziv doseže le manjšina bolnikov, ob prisotnih tveganjih za imunsko pogojene neželene učinke.

## 2 CIKEL RAK-IMUNOST IN TUMORSKO MIKROOKOLJE

Cikel rak–imunost predstavlja temeljni koncept razumevanja protitumorskega imunskega odziva. Vključuje sproščanje tumorskih antigenov ob odmiranju tumorskih celic, njihovo predstavitev preko antigen-predstavitvenih celic (APC), zlasti DC, aktivacijo in proliferacijo tumorsko specifičnih limfocitov T v sekundarnih limfatičnih organih ter njihovo migracijo v tumorsko tkivo, kjer prepoznajo in uničijo tumorske celice. Proces je ciklični in samoojačevalen, saj uničenje tumorskih celic vodi do sproščanja novih antigenov, ki ponovno vstopijo v cikel. Vsaka stopnja lahko predstavlja omejujoč dejavnik, zato sodobne imunoterapije ciljajo posamezne faze cikla z namenom ponovne vzpostavitve učinkovitega imunskega odziva (13). Učinkovitost tega cikla je tesno odvisna od lastnosti TME, ki predstavlja kompleksno in dinamično mrežo tumorskih, imunskih, stromalnih in endoteljskih celic ter zunajceličnega matriksa. Poleg tumorskih celic pomemben delež predstavljajo fibroblasti ter mieloidne celice, zlasti s tumorji povezani povežani makrofagi (TAM) in MDSC, ki lahko skupaj predstavljajo skoraj polovico vseh celic v trdnih tumorjih. Sestava in funkcionalno stanje TME odločilno vplivata na izid imunskega odziva in učinkovitost imunoterapije.

Protitumorski imunski odziv v TME temelji predvsem na aktivnosti citotoksičnih limfocitov T z označevalcem pripadnosti 8 (angl. *cluster of differentiation*, CD8+), celic T pomagalk CD4+ tipa Th1, celic NK, DC ter makrofagov s protitumorskim fenotipom M1. Limfociti T CD8+ po prepoznavi antigenov v kontekstu kompleksa poglavitne tkivne skladnosti I (MHC I) neposredno uničujejo tumorske celice s sproščanjem perforina in grancimov ter z indukcijo apoptoze, hkrati pa z izločanjem interferona- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) krepijo vnetno protitumorsko okolje. Ključno vlogo pri iniciaciji tega odziva ima podtip DC – cDC1, ki je specializiran za navzkrižno predstavitev antigenov. Celice NK dopolnjujejo pridobljeni odziv z od antigena neodvisnim prepoznavanjem tumorskih celic ter z izločanjem IFN- $\gamma$  aktivirajo dodatne efektorske mehanizme. Makrofagi M1 delujejo protitumorsko z izločanjem vnetnih citokinov, produkcijo reaktivnih vrst in fagocitozo ter podpirajo T-celični odziv (3, 13).

Nasprotno pa v večini trdnih tumorjev prevladuje imunosupresivno mikrookolje, v katerem dominirajo M2-podobni TAM, Treg, MDSC ter s tumorji povezani fibroblasti. Te celice zavirajo protitumorsko imunost z izločanjem imunosu-

presivnih citokinov, kot sta interleukin-10 (IL-10) in transformirajoči rastni dejavnik- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), z izražanjem ligandov imunskih kontrolnih točk ter z ustvarjanjem presnovnih in fizičnih ovir, ki omejujejo infiltracijo in delovanje efektorskih imunskih celic. Takšno okolje pomembno prispeva k omejeni učinkovitosti imunoterapije in razvoju odpornosti (13). V grobem lahko tumorje delimo na imunološko »vroče« (infiltrirane z levkociti, predvsem z limfociti T) in »hladne« (odsotnost limfocitov T). Ta koncept je uporaben, vendar poenostavljen, saj sodobnejši pristopi poudarjajo prostorsko razporeditev imunskih celic in njihovo funkcionalno stanje. Na podlagi te porazdelitve lahko namreč ločimo tri osnovne imunotipe tumorjev: (i) imunsko vnete, (ii) imunsko izključene in (iii) imunsko osiromašene. Ti fenotipi niso statični in se lahko spreminjajo med napredovanjem bolezni ali pod vplivom zdravljenja. Medtem ko so imunsko vneti tumorji praviloma bolj odzivni na imunoterapijo, imajo imunsko izključeni in osiromašeni tumorji pogosto omejen odziv, kar poudarja pomen strategij za preoblikovanje TME in izboljšanje infiltracije efektorskih celic (13).

## 3 RAZLIČNI TIPI IMUNOTERAPIJE RAKA

Imunoterapija raka obsega več strategij zdravljenja, ki posegajo v različne faze cikla rak–imunost in delujejo preko različnih bioloških mehanizmov. Med najpomembnejše sodijo cepiva proti raku, citokinska terapija, adoptivne celične terapije, onkolitični virusi (preglednica 1) ter protitelesa, vključno z monoklonskimi in bispecifičnimi protitelesi (preglednica 2) in zaviralci imunskih kontrolnih točk (preglednica 3). Kljub razlikam v mehanizmu delovanja, klinični učinkovitosti in stopnji odobritve vsi pristopi temeljijo na sprožitvi, okrepitevi ali ponovni vzpostavitvi bolnikovega protitumorskega imunskega odziva.

### 3.1 CEPIVA PROTI RAKU

Cepiva proti raku predstavljajo obliko aktivne imunoterapije, katere cilj je spodbuditi imunski sistem k prepoznavi in uničevanju tumorskih celic. Ločimo preventivna in terapevtska cepiva. Preventivna cepiva preprečujejo nastanek raka z zaščito pred onkogenimi virusi, pri čemer sta klinično najpomembnejši cepivo proti humanemu papiloma virusu in cepivo proti hepatitisu B, ki zmanjšujeta pojavnost anogenitalnih, orofaringealnih ter hepatocelularnega karcinoma.



Ta cepiva imajo odobritev FDA in EMA, vendar ne sodijo med terapevtska cepiva v ožjem smislu. Terapevtska cepiva so namenjena zdravljenju že obstoječega raka in delujejo z indukcijo imunskega odziva proti tumorskim antigenom (14). Ključno vlogo imajo DC kot najpomembnejše APC. Pri cepivih na osnovi DC se izolirajo bolnikove lastne DC, obremenijo *ex vivo* s tumorskimi antigeni in ponovno vnesejo v bolnika z namenom aktivacije tumorsko specifičnih limfocitov T (15). Klinično najbolj znan primer je sipuleucel-T, ki sta ga FDA in EMA odobrila za zdravljenje napredovalega raka prostate (16). Kljub visoki specifičnosti in ugodnemu varnostnemu profilu se terapevtska cepiva soočajo z izzivi, kot so težavno odkrivanje tumorsko specifičnih neoantigenov, omejena dostava v TME in pogosto nezadostna imunogenost. Razvijajo se pristopi cepiv *in situ*, ki zahtevajo natančno dostavo v TME z uporabo sodobnih tehnologij, kot so lipidni in polimerni nanodelci ter hidrogeli. Kombinacije z zaviralci imunskih kontrolnih točk ali onkolitičnimi virusi lahko povečajo infiltracijo imunskih celic in preoblikujejo tumorje v bolj odziven, imunološko »vroč« fenotip.

### 3.2 CITOKINSKA IMUNOTERAPIJA

Citokini so signalne molekule, ki uravnavajo komunikacijo med celicami in omogočajo koordiniran imunski odziv. Kot terapevtska sredstva predstavljajo eno prvih oblik imunoterapije raka (17). Klinično najpomembnejša sta IL-2 in IFN- $\alpha$ . IFN- $\alpha$ , odobren leta 1986 za zdravljenje dlakastocelične levkemije, deluje z zaviranjem proliferacije tumorskih celic, indukcijo apoptoze in imunomodulacijo ter se je uporabljal tudi pri drugih malignomih (18). Visokoodmerni IL-2, ki poveča citotoksično aktivnost limfocitov T CD8+ in celic NK, pa je bil odobren za zdravljenje metastatskega raka ledvic in melanoma (18). Uporaba citokinov je omejena zaradi kratke razpolovne dobe, izrazitih sistemskih neželenih učinkov in ozkega terapevtskega okna, zato jih danes pogosto nadomeščajo ali dopolnjujejo novejši pristopi. Raziskujejo se tudi terapije na osnovi s citokini induciranih celic ubijalk, zlasti v kombinaciji s kemoterapijo (17, 18).

### 3.3 ADOPTIVNE CELIČNE TERAPIJE

Adoptivne celične terapije so visoko personaliziran pristop, pri katerem se bolnikove imunske celice izolirajo, aktivirajo, razširijo ali gensko spremenijo ter ponovno infundirajo v bolnika (19). Največji klinični preboj so dosegle terapije z gensko spremenjenimi limfociti T, ki izražajo himerni antigeni receptor (CAR-T) (20), saj omogočajo prepoznavanje tumorskih antigenov neodvisno od MHC. Zdravljenje s

CAR-T je zelo učinkovito pri hematoloških malignomih, kot so akutna limfoblastna levkemija, ne-Hodgkinovi limfomi in diseminirani plazmocitom. Njihova uporaba pri trdnih tumorjih ostaja omejena zaradi heterogenosti tumorjev, slabše infiltracije in obstojnosti celic v TME ter imunosupresije. Dodatne omejitve vključujejo zahteven proizvodni proces in omejeno razpoložljivost bolnikovih celic. Zdravljenje s CAR-T je povezano tudi s hudimi neželenimi učinki, kot sta sindrom sproščanja citokinov in nevtoksičnost, kar zahteva skrbno spremljanje (21, 22). Med adoptivne T-celične terapije prištevamo tudi lifileucel za zdravljenje metastatskega melanoma, ki sicer temelji na limfocitih T, izoliranih neposredno iz bolnikovega tumorja. Ti za razliko od celic CAR-T niso gensko spremenjeni in so sposobni prepoznavati različne tumorske antigene (23).

### 3.4 ONKOLITIČNI VIRUSI

Onkolitični virusi so naravni ali gensko modificirani virusi, ki selektivno okužijo tumorske celice, se v njih razmnožujejo in povzročijo njihovo lizo ter imunogeno celično smrt (24). S tem sproščajo tumorske antigene in spodbujajo lokalni ter sistemski protitumorski imunski odziv. Leta 2015 je FDA odobrila talimogen laherparepvec (T-VEC), prvi onkolitični virus za zdravljenje neresektabilnega metastatskega melanoma; odobren je tudi v EU (25). Leta 2021 so na Japonskem odobrili tudi tesorparepvec za zdravljenje gliomov (26). Prednost onkolitičnih virusov je dvojni mehanizem delovanja, vendar njihovo učinkovitost omejujejo težave pri sistemski dostavi, omejena porazdelitev v tumorskem tkivu in protivirusni odziv gostitelja. Zato se pogosto uporabljajo v kombinaciji z drugimi imunoterapijami, zlasti z zaviralci imunskih kontrolnih točk (27).

### 3.5 MONOKLONSKA IN BISPECIFIČNA PROTITELESA

Monoklonska protitelesa so ena najbolj uveljavljenih oblik imunoterapije. Vežejo se na tumorske antigene ali tarče na imunskih celicah ter aktivirajo efektorske mehanizme, kot sta od protiteles odvisna celična citotoksičnost in aktivacija komplementa, kar vodi v uničenje tumorskih celic. Ciljajo lahko različne tarče, kot so površinske molekule CD20 in CD19, receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2) ali vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF) oziroma njegov receptor (VEGFR), in se uporabljajo samostojno ali v kombinaciji z drugimi terapijami (14, 28). Bispecifična protitelesa hkrati vežejo tumorski antigen in

Preglednica 1: Pregled nekaterih imunoterapij, odobrenih s strani EMA in/ali FDA za zdravljenje raka.

Table 1: Overview of certain FDA- and/or EMA-approved immunotherapies for treatment of cancer.

Zdravilna učinkovina / terapija	Tip imunoterapije	Mehanizem/tarča	Odobritev (EMA/FDA) <sup>a</sup>	Indikacije
<b>Oslabljeni Calmette-Guérinov bacil</b>	terapevtsko cepivo	nepatogena oblika <i>Mycobacterium bovis</i>	EMA/FDA	mišično neinvazivni karcinom mehurja
<b>Sipuleucel-T</b>	somatsko-celična terapija, cepivo na osnovi DC	aktivacija perifernih mononuklearnih krvnih celic s PAP-GM-CSF	EMA/FDA	metastatski, na kastracijo odporen rak prostate
<b>IL-2</b>	citokini	aktivacija imunskih celic	EMA/FDA	metastatski RCC, mM
<b>IFN-α</b>	citokini	aktivacija imunskih celic	EMA/FDA	dlakastocelična levkemija, HCC, mM, RCC
<b>Tisagenlecleucel</b>	CAR-T	CD19	EMA/FDA	B-celična akutna limfoblastna levkemija, DLBCL
<b>Aksicabtagen ciloleucel</b>	CAR-T	CD19	EMA/FDA	DLBCL
<b>Breksucabtagen autoleucel</b>	CAR-T	CD19	EMA/FDA	limfom plaščnih celic
<b>Lisocabtagen maraleucel</b>	CAR-T	CD19	EMA/FDA	DLBCL
<b>Idecabtagen vicleucel</b>	CAR-T	BCMA	EMA/FDA	DP
<b>Ciltacabtagen autoleucel</b>	CAR-T	BCMA	EMA/FDA	DP
<b>Lifileucel</b>	avtologni limfociti T	različni tumorski antigeni	FDA	mM
<b>Talimogen laherparepvec</b>	onkolitični virus	indukcija lokalnega vnetja in lize tumorjev	EMA/FDA	mM

<sup>a</sup>Odobritve do konca leta 2025; podatki so pridobljeni iz (12, 14) in spletnih strani EMA in FDA

BCMA – antigen B-celičnega dozorevanja; CAR-T – limfociti T, ki izražajo himerni antigenski receptor; CD19 – označevalec pripadnosti 19; DC – dendritične celice; DLBCL – difuzni velikocelični limfom B; DP – diseminirani plazmocitom; EMA – Evropska agencija za zdravila; FDA – Angleški vladni urad za zdravila in prehrano; HCC – hepatocelularni karcinom; IFN-α – interferon α; IL-2 – interleukin 2; mM – metastatski melanom; PAP-GM-CSF – prostatična kislina fosfataza granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor; RCC – rak ledvičnih celic

efektorsko imunsko celico, najpogosteje limfocit T, ter omogočajo neposredno povezavo med njima in učinkovito citotoksičnost (29). Klinično uveljavljen primer je blinatumomab za zdravljenje določenih hematoloških rakov. Med monoklonska protitelesa sodijo tudi zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki pa ne delujejo z neposrednim ciljanjem tumorskih celic, temveč z modulacijo signalnih poti, ki urav-

navajo aktivacijo limfocitov T. Usmerjeni so proti molekulam, kot so citotoksični limfocitni antigen-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), receptor programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death receptor 1*, PD-1) in njegov ligand PD-L1, ter omogočajo okrepljen protitumorski imunski odziv (30). Zaradi njihovega kliničnega pomena so obravnavani v ločenem poglavju.

Preglednica 2: Pregled monoklonskih in bispecifičnih protiteles, odobrenih s strani EMA in/ali FDA za zdravljenje raka.

Table 2: Overview of FDA- and/or EMA-approved monoclonal and bispecific antibodies for treatment of cancer.

Zdravilna učinkovina / terapija	Tip imunoterapije	Mehanizem/tarča	Odobritev (EMA/FDA) <sup>a</sup>	Indikacije
<b>Rituksimab</b>	monoklonsko protitelo	CD20	EMA/FDA	ne-Hodgkinov limfom, CLL
<b>Obinutuzumab</b>	monoklonsko protitelo	CD20	EMA/FDA	CLL, FL
<b>Ofatumumab</b>	monoklonsko protitelo	CD20	EMA/FDA	CLL
<b>Ibritumomab tiuksetan</b>	monoklonsko protitelo	CD20	EMA/FDA	ne-Hodgkinov limfom
<b>Trastuzumab</b>	monoklonsko protitelo	HER2	EMA/FDA	HER2-pozitiven rak dojk, rak želodca
<b>Pertuzumab</b>	monoklonsko protitelo	HER2	EMA/FDA	HER2-pozitiven rak dojk
<b>Margetuksimab</b>	monoklonsko protitelo	HER2	FDA	HER2-pozitiven rak dojk
<b>Bevacizumab</b>	monoklonsko protitelo	VEGF	EMA/FDA	mCRC, možganski tumorji, NSCLC, RCC
<b>Ramucirumab</b>	monoklonsko protitelo	VEGFR-2	EMA/FDA	napredovali ali metastatski rak želodca in adenokarcinoma gastroezofagealnega stika
<b>Cetuksimab</b>	monoklonsko protitelo	EGFR	EMA/FDA	NSCLC, napredovali SCC glave in vratu
<b>Panitumumab</b>	monoklonsko protitelo	EGFR	EMA/FDA	mCRC
<b>Daratumumab</b>	monoklonsko protitelo	CD38	EMA/FDA	DP
<b>Isatuksimab</b>	monoklonsko protitelo	CD38	EMA/FDA	DP
<b>Blinatumomab</b>	bispecifično protitelo	CD19 in CD3	EMA/FDA	relapsirajoča in recidivna B-celična akutna limfoblastna levkemija
<b>Mosunetuzumab</b>	bispecifično protitelo	CD20 in CD3	EMA/FDA	FL
<b>Epcoritamab</b>	bispecifično protitelo	CD20 in CD3	EMA/FDA	DLBCL, FL
<b>Glofitamab</b>	bispecifično protitelo	CD20 in CD3	EMA/FDA	DLBCL
<b>Teclistamab</b>	bispecifično protitelo	BCMA in CD3	EMA/FDA	DP

<b>Elranatamab</b>	bispecifično protitelo	BCMA in CD3	EMA/FDA	DP
<b>Talkvetamab</b>	bispecifično protitelo	GPRC5D in CD3	FDA	DP
<b>Odronekstamab</b>	bispecifično protitelo	CD20 in CD3	EMA	DLBCL, FL
<b>Linvoseltamab</b>	bispecifično protitelo	BCMA in CD3	EMA/FDA	DP
<b>Amivantamab</b>	bispecifično protitelo	EGFR in cMET	EMA/FDA	NSCLC
<b>Tebentafusp</b>	bispecifično protitelo	CD19 in gp100	EMA/FDA	uvealni melanom
<b>Tarlatamab</b>	bispecifično protitelo	DLL3 in CD3	FDA	SCLC
<b>Zanidatamab</b>	bispecifično protitelo	HER2 in HER2	FDA	HER2-pozitivni raki
<b>Zenocutuzumab</b>	bispecifično protitelo	HER2 in HER3	FDA	NSCLC in rak trebušne slinavke
<b>Catumaksomab</b>	bispecifično protitelo	EpCAM in CD3	EMA	maligni ascites pri EpCAM-pozitivnih rakih

<sup>a</sup>Odobritve do konca leta 2025; podatki so pridobljeni iz (14, 29) in spletnih strani EMA in FDA.

BCMA – antigen B-celičnega dozorevanja; CD – označevalec pripadnosti; CLL – kronična limfocitna levkemija; cMET – celični mezenhimsko-epitelijski tranzicijski dejavnik; DLBCL – difuzni velikocelični limfom B; DLL3 – delti podobni kanonični ligand Notch 3; DP – dissemination; EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik; EMA – Evropska agencija za zdravila; EpCAM – epitelijska celična adhezijska molekula; FDA – Angleški vladni urad za zdravila in prehrano; FL – folikularni limfom; gp100 – glikoprotein 100 kDa; GPRC5D – z G-proteinom sklopljeni receptor C5D; HER – receptor za humani epidermalni rastni dejavnik; mCRC – metastatski kolorektalni rak; NSCLC – nedrobnocelični rak pljuč; SCC – skvamoznocelični karcinom; VEGF – vaskularni endotelijski rastni dejavnik; VEGFR – receptor za vaskularni endotelijski rastni dejavnik.

## 4 ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki sodijo med monoklonska protitelesa, predstavljajo najpomembnejšo in klinično najbolj uveljavljeno skupino imunoterapij v sodobni onkologiji. Delujejo z blokado endogenih zaviralnih signalnih poti, ki fiziološko omejujejo aktivacijo limfocitov T in preprečujejo pretirano aktivacijo imunskega sistema. Najpomembnejše tarče so CTLA-4, PD-1 in njegov ligand PD-L1 (30, 31). Zaviranje teh poti odpravi zaviralne signale in omogoči močnejši ter dolgotrajnejši protitumorski imunski odziv. CTLA-4 deluje predvsem v zgodnjih fazah aktivacije limfocitov T v sekundarnih limfatičnih organih. Izražen je na aktiviranih limfocitih T, kjer tekmuje z receptorjem CD28 za

vezavo na kostimulacijska liganda CD80 in CD86 na APC. Medtem ko vezava CD28 posreduje aktivacijski signal, CTLA-4 prenaša zaviralni signal, ki omejuje proliferacijo limfocitov T. Zaviralci CTLA-4 blokirajo to interakcijo in s tem okrepijo aktivacijo limfocitov T ter protitumorski odziv (32). Druga ključna signalna os vključuje receptor PD-1 in njegova liganda PD-L1 ter PD-L2. PD-1 je izražen na aktiviranih limfocitih T, limfocitih B in celicah NK, medtem ko je PD-L1 pogosto nadizražen na tumorskih celicah in imunosupresivnih celicah v TME. Vezava PD-1 na PD-L1 povzroči funkcionalno izčrpanost limfocitov T in omogoča tumorskim celicam izmikanje imunskemu nadzoru. Zaviralci PD-1 ali PD-L1 prekinejo to signalizacijo, obnovijo funkcijo limfocitov T in okrepijo protitumorski imunski odziv, predvsem v perifernih tkivih in TME (33, 34). Prvo klinično uveljavljeno protitelo iz te skupine je bil ipilimumab, zaviralec CTLA-4, ki je leta 2011 prejel odobritev za zdravljenje metastatskega me-

lanoma (35). Kmalu zatem so sledili zaviralci PD-1, kot sta nivolumab in pembrolizumab, ki sta bila odobrena za širok spekter trdnih in hematoloških malignomov. Kasneje so bili odobreni še dodatni zaviralci PD-1 (npr. cemiplimab) ter zaviralci PD-L1, vključno z atezolizumabom, durvalumabom in avelumabom, kar je pomembno razširilo terapevtske možnosti v onkologiji.

Zaviralci imunskih kontrolnih točk se uporabljajo v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi imunoterapijami, kemoterapijo ali tarčnimi zdravili z namenom premagovanja primarne ali pridobljene odpornosti tumorjev (36). Njihova ključna prednost je sposobnost doseganja dolgotrajnih kliničnih odzivov in izboljšanja celokupnega preživetja pri delu bolnikov, kar je bilo pri številnih vrstah raka pred njihovo

uvvedbo redko. Kljub temu večina bolnikov ne doseže trajnega odziva, odpornost pa se pojavlja kot primarna ali pridobljena po začetnem izboljšanju. Pomemben omejujoč dejavnik predstavlja imunosupresivno TME, ki tudi po blokadi zaviralnih signalov pogosto ne omogoča zadostne aktivacije, infiltracije in funkcionalne vzdržnosti efektorskih limfocitov T. Odpornost je zato pogosto posledica neugodnega celičnega, citokinskega in presnovnega ravnovesja v TME, kar utemeljuje razvoj kombiniranih strategij za njegovo preoblikovanje v imunološko »vroč« fenotip. Pomembno omejitev predstavljajo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki nastanejo zaradi porušjenja periferne tolerance. Blokada signalnih poti, kot sta PD-1 in CTLA-4, lahko povzroči nenadzorovano aktivacijo imunskega si-

Preglednica 3: Pregled zaviralcev imunskih kontrolnih točk, odobrenih s strani EMA in/ali FDA.

Table 3: Overview of FDA- and/or EMA-approved checkpoint inhibitors.

Zdravilo	Tip imunoterapije	Mehanizem/tarča	Odobritev (EMA/FDA) <sup>a</sup>	Indikacije
<b>Ipilimumab</b>	zaviralec kontrolne točke	CTLA-4	EMA/FDA	mM
<b>Tremelimumab</b>	zaviralec kontrolne točke	CTLA-4	EMA/FDA	neresektabilen HCC, metastatski NSCLC
<b>Nivolumab</b>	zaviralec kontrolne točke	PD-1	EMA/FDA	mM, NSCLC, RCC, HL, SCC glave in vratu
<b>Pembrolizumab</b>	zaviralec kontrolne točke	PD-1	EMA/FDA	mM, NSCLC, UC, HL, SCC glave in vratu
<b>Cemiplimab</b>	zaviralec kontrolne točke	PD-1	EMA/FDA	metastatski in napredovali SCC
<b>Retifanlimab</b>	zaviralec kontrolne točke	PD-1	EMA/FDA	mMCC, karcinom analnega kanala
<b>Atezolizumab</b>	zaviralec kontrolne točke	PD-L1	EMA/FDA	UC, NSCLC, HCC
<b>Durvalumab</b>	zaviralec kontrolne točke	PD-L1	EMA/FDA	UC, NSCLC
<b>Avelumab</b>	zaviralec kontrolne točke	PD-L1	EMA/FDA	mMCC, UC, RCC
<b>Cosibelimab</b>	zaviralec kontrolne točke	PD-L1	FDA	SCC

<sup>a</sup>Odobritve do konca leta 2025; podatki so pridobljeni iz (14) in spletnih strani EMA in FDA.

CTLA-4 – citotoksični limfocitni antigen-4; EMA – Evropska agencija za zdravila; FDA – Angleški vladni urad za zdravila in prehrano; HCC – hepatocelularni karcinom; HL – Hodgkinov limfom; mMCC – metastatski karcinom Merklvih celic; mM – metastatski melanom; NSCLC – nedrobnocelični rak pljuč; PD-1 – receptor programirane celične smrti 1; PD-L1 – ligand za receptor programirane celične smrti 1; RCC – rak ledvičnih celic; SCC – skvamoznocelični karcinom; UC – uroteljski karcinom.

stema in poškodbo zdravih tkiv. Neželjeni učinki prizadenejo kožo, prebavila, endokrini sistem, jetra in pljuča ter se klinično kažejo kot kolitis, hepatitis, pneumonitis, endokrinopatije ali kožni izpuščaji (37, 38). Kombinacije zaviralcev, kot sta nivolumab in ipilimumab, povečajo tveganje za hude neželene učinke zaradi okrepljene imunske aktivacije. Poseben izziv predstavlja njihova časovna nepredvidljivost, saj se lahko pojavijo zgodaj ali z večmesečnim zamikom. Gastrointestinalne toksičnosti se pogosto razvijejo v nekaj tednih, medtem ko se endokrini zapleti lahko pojavijo bistveno kasneje, kar zahteva dolgotrajno spremljanje bolnikov (39). Novejša opazovanja kažejo, da na učinkovitost zaviralcev imunskih kontrolnih točk vplivajo tudi sistemski dejavniki zunaj onkološkega okvira. Retrospektivne študije so pokazale povezavo med cepljenjem s cepivi mRNA proti SARS-CoV-2 in izboljšanim preživetjem bolnikov, verjetno zaradi povečane aktivacije imunskega sistema in infiltracije citotoksičnih limfocitov T (40). Nasprotno je uporaba širokospektralnih antibiotikov, ki povzročijo disbiozo črevesnega mikrobioma, povezana z zmanjšano učinkovitostjo teh terapij, kar poudarja vlogo mikrobiote pri modulaciji protitumorskega odziva (41). Negativen vpliv na izid zdravljenja so povezali tudi s sočasnim jemanjem zdravil, kot so benzodiazepini, kar odpira vprašanja farmakoloških interakcij pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci imunskih kontrolnih točk (42).

## 5 SKLEP

Sodobna imunoterapija je v zadnjih dveh desetletjih bistveno spremenila paradigmo zdravljenja raka ter pri delu bolnikov z napredovano boleznijo prvič omogočila dolgoročne remisije in funkcionalna ozdravljenja. Ključni preboj so prinesli zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki so pokazali, da je protitumorski imunski odziv pogosto prisoten, vendar funkcionalno zavrt zaradi mehanizmov imunske tolerance in izčrpanosti. Kljub temu trajen klinični odziv doseže le manjšina bolnikov, kar odraža omejitve obstoječih pristopov, povezane s tipom tumorja, heterogenostjo TME, mikrobioto ter genetskimi in antigenskimi značilnostmi tumorja. Osrednji izziv ostaja TME, ki s hipoksijo, imunosupresivnimi citokini, presnovnimi omejitvami in prevlado imunosupresivnih celic zavira delovanje efektorskih limfocitov (12). Posledično monoterapija pogosto ni zadostna. Prihodnji razvoj imunoterapije temelji na racionalnih kombi-

nacijah, ki hkrati aktivirajo prirojeni imunski sistem, izboljšajo predstavitev antigenov in odstranijo zaviralne signale adaptivne imunosti. Obetavne so kombinacije zaviralcev imunskih kontrolnih točk z agonisti receptorjev prirojene imunosti, onkolitičnimi virusi, terapevtskimi cepivi ali citotoksičnimi konjugati, pa tudi pristopi za ciljno dostavo imunostimulatorjev v TME z uporabo nanodelcev, konjugatov s protitelesi ali gensko spremenjenih virusov, kar povečuje učinkovitost in zmanjšuje sistemsko toksičnost. Pomemben trend je tudi personalizacija imunoterapije. Napredek v tehnologijah »omik«, bioinformatiki in razumevanju tumorske heterogenosti omogoča identifikacijo neoantigenov, imunskih podpisov in napovednih bioloških označevalcev, ki bodo usmerjali izbiro zdravljenja (12). Poleg tumorskih značilnosti postajajo vse pomembnejši tudi sistemski dejavniki, kot so črevesna mikrobiota, sočasna zdravila in stanje imunskega sistema gostitelja. Imunoterapija se tako vse bolj umešča v okvir sistemske, integrativne in natančne onkologije.

## 6 LITERATURA

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. *Cancer statistics, 2025*. *CA Cancer J Clin*. 2025; 75(1):10–45.
2. Dillman RO. *Cancer immunotherapy*. *Cancer Biother Radiopharm*. 2011; 26(1):1–64.
3. Zhang Y, Zhang Z. *The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications*. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17(8):807–821.
4. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. *Natural innate and adaptive immunity to cancer*. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:235–271.
5. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. *Innate immune recognition of cancer*. *Annu Rev Immunol*. 2015; 33:445–474.
6. Chang CH, Qiu J, O'Sullivan J, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD et al. *Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression*. *Cell*. 2015; 162(6):1229–1241.
7. Liu C, Yang M, Zhang D, Chen M, Zhu D. *Clinical cancer immunotherapy: Current progress and prospects*. *Front Immunol*. 2022; 13:961805.
8. Coley WB. *The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas: With a Report of Ten Original Cases*. *Am J Med Sci*. 1893; 105(6):487.
9. Starnes, C. O. *Coley's toxins*. *Nature*. 1992; 360:23.
10. Wiemann B, Starnes CO. *Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective*. *Pharmacol Ther*. 1994; 64(3):529–564.
11. Herr HW, Morales A. *History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story*. *J Urol*. 2008; 179(1):53–56.
12. Zhang M, Liu C, Tu J, Tang M, Ashrafizadeh M, Nabavi N et al. *Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives*,



- current developments, and future directions. *Mol Cancer*. 2025; 24(1):136.
13. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley SJ. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. *Immunity*. 2023; 56(10):2188–2205.
  14. Bandara S, Raveendran S. Current Landscape and Future Directions in Cancer Immunotherapy: Therapies, Trials, and Challenges. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(5):821.
  15. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998; 392:245–252.
  16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:411–422.
  17. Zheng X, Wu Y, Bi J, Huang Y, Cheng Y, Li Y et al. The use of supercytokines, immunocytokines, engager cytokines, and other synthetic cytokines in immunotherapy. *Cell Mol Immunol*. 2022; 19(2):192–209.
  18. Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*. 2019; 120(1):6–15.
  19. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 2015; 348:62–68.
  20. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 365:725–733.
  21. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023; 20(6):359–371.
  22. Zhang P, Zhang G, Wan X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy. *J Hematol Oncol*. 2023; 16(1):97.
  23. Parums DV. Editorial: first regulatory approval for adoptive cell therapy with autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes – Lifileucel (Amtagvi). *Med Sci Monit*. 2024; 30:e944927.
  24. Ma R, Li Z, Chiocca EA, Caligiuri MA, Yu J. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends Cancer*. 2023;9(2):122–139.
  25. Poh A. First oncolytic viral therapy for melanoma. *Cancer Discov*. 2016; 6(1):6.
  26. Todo T, Ito H, Ino Y, Ohtsu H, Ota Y, Shibahara J et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022; 28(8):1630–1639.
  27. Zheng M, Huang J, Tong A, Yang H. Oncolytic viruses for cancer therapy: barriers and recent advances. *Mol Ther Oncolytics*. 2019; 15:234–247.
  28. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun*. 2012; 12(1):14.
  29. Shui L, Wu D, Yang K, Sun C, Li Q, Yin R. Bispecific antibodies: unleashing a new era in oncology treatment. *Mol Cancer*. 2025; 24:212.
  30. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:252–264.
  31. Kubli SP, Berger T, Araujo DV, Siu LL, Mak TW. Beyond immune checkpoint blockade: emerging immunological strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20(12):899–919.
  32. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CJ, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994; 1(5):405–413.
  33. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11: 3887–3895.
  34. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999; 5:1365–1369.
  35. Ledford H. Melanoma drug wins US approval. *Nature*. 2011; 471:561.
  36. Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Combination of checkpoint inhibitors with other agents as a strategy to improve anti-cancer effect - a glimpse to the future. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018; 27(7):569–572.
  37. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):158–168.
  38. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A review. *Front Immunol*. 2023; 14:1167975.
  39. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy—immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(4):195–207.
  40. Grippin AJ, Marconi C, Copling S, Li N, Braun C, Woody C et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines sensitize tumours to immune checkpoint blockade. *Nature*. 2025; 647(8089):488–497.
  41. Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol*. 2019; 30:1572–1579.
  42. Montégut L, Rousseau A, Ungolo C, Derosa L, Fidelle M, Costa Silva CA et al. Benzodiazepines interfere with the efficacy of pembrolizumab-based cancer immunotherapy. Results of a nationwide cohort study including over 50,000 participants with advanced lung cancer. *Oncoimmunology*. 2025; 14(1):2528955.

# VLOGA IN NAPREDEK ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

## ROLE AND ADVANCES OF LUNG CANCER TREATMENT WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Urška Janžič, dr. med., spec.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [urska.janzic@klinika-golnik.si](mailto:urska.janzic@klinika-golnik.si)



### POVZETEK

Zaviralci imunskih kontrolnih točk so bistveno spremenili zdravljenje pljučnega raka, ki je že historično bolezen z zelo slabo prognozo in preživetjem. Največji napredek je bil dosežen pri nedrobnoceličnem raku pljuč, kjer so zaviralci imunskih kontrolnih točk postali standard zdravljenja tako v prvi, kot tudi v drugi liniji. Pri drobnoceličnem raku pljuč so zaviralci imunskih kontrolnih točk prvič po desetletjih izboljšali celokupno preživetje. V prispevku so predstavljeni mehanizmi delovanja zaviralcev imunskih kontrolnih točk ter ključne klinične študije, ki so dokazale izboljšanje celokupnega preživetja ob zdravljenju z njimi.

### KLJUČNE BESEDE:

drobnocelični rak pljuč, nedrobnocelični rak pljuč, zaviralci imunskih kontrolnih točk

### ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors have significantly transformed the treatment of lung cancer that has historically been a poor prognosis disease. The greatest progress has been achieved in non-small cell lung cancer, where immune checkpoint inhibitors are now the standard treatment in first-line and second-line therapy. In small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitors have achieved the first meaningful survival improvement in decades. This article summarizes mechanisms of action and key clinical trials that have exhibited improved survival in lung cancer patients.

### KEY WORDS:

immune checkpoint inhibitors, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer

## 1 UVOD

Pljučni rak je eden najpogostejših rakov solidnih organov in vodilni vzrok smrti zaradi raka na svetu. Dolgo časa je bila edina možnost systemskega zdravljenja zgolj kemoterapija, šele v zadnjih 20 letih se je pričela uveljavljati tudi tarčna terapija, ki pa je učinkovita le pri bolnikih, katerih tumorji imajo prisotne molekularne alteracije (1). Preboj v



zdravljenju je predstavljala uvedba imunoterapije, zlasti zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT), ki omogočajo ponovno aktivacijo protitumorskega imunskega odziva (2).

## 2 MEHANIZEM DELOVANJA ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Imunski sistem ima regulatorne mehanizme, ki preprečujejo pretirano avtoimunsko aktivacijo. Ti mehanizmi vključujejo t. i. imunske kontrolne točke, ki delujejo kot fiziološke zavore imunskega odziva. Tumorske celice pogosto izkoristijo imunske kontrolne točke, da se izognejo prepoznavanju in uničenju s strani limfocitov T. Zdravilne učinkovine iz skupine ZIKT delujejo tako, da zavirajo te zavore in ponovno vzpostavijo učinkovit protitumorski imunski odziv. Poti, po katerih se to zgodi, je več. Največkrat zdravilne učinkovine zavirajo protein programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1); njegov ligand (angl. *programmed death ligand 1*, PD-L1) oz. citotoksični T-limfocitni antigen 4 (angl. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*, CTLA-4) (3). Zdravilne učinkovine, kot so pembrolizumab, nivolumab (zaviralci PD-1) ter atezolizumab, durvalumab (zaviralci PD-L1), zavirajo interakcijo PD-1/PD-L1. Posledica zaviranja te interakcije je ponovna aktivacija limfocitov T, povečana proliferacija efektorskih limfocitov T, okrepljena citotoksičnost proti tumorskim celicam in okrepljena infiltracija limfocitov T v tumorsko mikrookolje ter posledično uničenje tumorskih celic. Zdravilni učinkovini ipilimumab in tremelimumab zavirata CTLA-4, kar vodi v okrepljeno aktivacijo naivnih limfocitov T, povečanje repertoarja tumorskih antigenov, ki jih limfociti T prepoznajo, in zmanjšanje supresivne aktivnosti regulatornih limfocitov T. Ta mehanizem je dopolnilen zaviranju PD-1/PD-L1, zato so kombinacije zdravljenja pogosto učinkovitejše (4). Mehanizem delovanja različnih vrst ZIKT je prikazan v preglednici 1.

Imunoterapija z ZIKT ni učinkovita pri vseh bolnikih, lahko je prisotna primarna ali sekundarna odpornost na zdravljenje. Med primarne oblike odpornosti sodijo odsotnost tumorskih neoantigenov, t. i. hladno tumorsko mikrookolje, nizko mutacijsko breme ali okvarjena predstavitev antigenov, npr. izguba poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti razreda 1 (MHC-I). Ker MHC-I običajno predstavljajo antigenske peptide citotoksičnim celicam T (CD8+), njihova odsotnost prepreči zaznavo in uničenje rakavih celic, kar jim omogoča neovirano rast. Pri sekundarni oziroma pridobljeni odpornosti nastanejo mutacije v signalnih poteh, povečano izražanje alternativnih zaviralnih receptorjev in presnovno preobrazbo tumorja. Razumevanje teh mehanizmov vodi v razvoj novih terapij (5).

## 3 KLINIČNA UČINKOVITOST ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK PRI NAPREDOVALEM NEDROBNOCELIČNEM RAKU PLJUČ

Uvedba ZIKT je temeljito spremenila zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP). Prvi dokazi o klinični učinkovitosti so izvirali iz študij v drugi liniji systemskega zdravljenja bolezni, ki so pokazale pomembno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi s standardnim zdravljenjem z docetakselom (6, 7). Kasneje so ZIKT postali standard tudi v prvi liniji systemskega zdravljenja bolnikov z napredovalim NDRP, najprej pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1, nato pa v kombinaciji s kemoterapijo, ne glede na stopnjo izražanja PD-L1 (2).

Raziskavi CheckMate 017 in CheckMate 057 sta pokazali dobrobit v celokupnem preživetju tako za skvamoznocelični, kot za neskvamoznocelični NDRP (6, 7). Študiji sta primerjali monoterapijo z ZIKT proti takrat standardnemu

*Preglednica 1: Mehanizem delovanja zaviralcev PD-1 / PD-L1 in CTLA-4 (3, 4).*

**Table 1: Mechanism of action of PD-1 / PDL-1 and CTLA-4 inhibitors (3, 4).**

	<b>Zaviralci PD-1/PD-L1</b>	<b>Zaviralci CTLA-4</b>
<b>Mesto delovanja</b>	periferija, tumorsko mikrookolje	bezgavke
<b>Glavni učinek</b>	reaktivacija izčrpanih limfocitov T	povečanje aktivacije novih limfocitov T
<b>Selektivnost</b>	tumorsko bolj specifični	manj specifični, širši imunski odziv
<b>Klinični učinek</b>	visoka učinkovitost, dobra toleranca	večja imunomodulacija

PD-1 – protein programirane celične smrti 1; PD-L1 – ligand PD-1; CTLA-4 – citotoksični T-limfocitni antigen 4

## KLJUČNA SPOROČILA

- Zaviralci imunskih kontrolnih točk so monoklonska protitelesa, ki zavirajo receptorje na površini tumorskih celic in s tem omogočijo imunskim celicam, da jih prepoznajo in uničijo.
- Pri nedrobnoceličnem raku pljuč so zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko učinkoviti tako v monoterapiji, kot tudi v kombinaciji s kemoterapijo in omogočajo dolgotrajna preživetja bolnikov, ki so sicer neozdravljivo bolni.
- Pri drobnoceličnem raku pljuč so zaviralci imunskih kontrolnih točk v kombinaciji s kemoterapijo pripomogli k bistvenemu izboljšanju preživetja, kjer so preživetja končno presešla eno leto.

zdravljenju v drugi liniji, kemoterapiji z docetakselom, in zmanjšali tveganje za smrt za 41 % in 27 %. Podobno izboljšanje sta pokazala tudi pembrolizumab in atezolizumab v drugi liniji zdravljenja proti docetakselu (razmerje tveganj; RT 0,71 za pembrolizumab in RT 0,73 za atezolizumab) (8, 9). Klinična korist je bila ugotovljena v vseh podskupinah, vključno z bolniki z nizkim izražanjem PD-L1. Ti rezultati so uveljavili ZIKT kot novo standardno drugo linijo zdravljenja, tako da so se lahko pričela klinična preskušanja tudi v prvi liniji terapije.

Klinična študija Keynote 024 je pomembno prispevala k uveljavitvi pembrolizumaba v prvi liniji zdravljenja bolnikov z napredovalim NDRP z visokim izražanjem PD-L1  $\geq 50$  % in praktično podvojila preživetje teh bolnikov iz 13,4 meseca na 26,3 meseca (RT 0,65). Še več, po osmih letih od pričetka zdravljenja je živih 24 % bolnikov, za katere lahko smatramo, da so ozdravljeni osnovne rakave bolezni (10, 11). Monoterapija z ZIKT je tako postala možnost zdravljenja za bolnike z visokim izražanjem PD-L1, zlasti kadar kemoterapija zanje ni bila primerna. Zelo podobno zasnovano z nekaj razlikami v vključeni populaciji sta imeli študiji z atezolizumabom (IMpower 110) in cemiplimabom (EMPOWER Lung-01) (12, 13). Obe sta pri pri bolnikih z NDRP in visokim izražanjem PD-L1 na tumorskih celicah pokazali statistično značilno klinično korist. Atezolizumab je zmanjšal tveganje za smrt za 41 %, cemiplimab pa za 43 %. Prav tako sta obe zdravilni učinkovini pokazali dolgotrajen učinek, saj je 5 let po začetku zdravljenja preživel 25–30 % bolnikov, kljub zaključku zdravljenja z ZIKT. Na podlagi teh rezultatov sta se obe zdravilni učinkovini uveljavili ob pembrolizumabu v prvi liniji zdravljenja napredovelega NDRP (14).

Ker so raziskovalci že zgodaj ugotovili, da so izidi monoterapije z ZIKT pri bolnikih z NDRP slabši, kadar je izražanje PD-L1 nizko ( $< 50$  %) ali odsotno, so zasnovali raziskave, v katerih so proučevali kombinacijo ZIKT in kemoterapije na osnovi platine. Kmalu se je izkazalo, da je takšno zdravljenje v primerjavi s samo kemoterapijo klinično učinkovitejše (14). Več kliničnih raziskav je pokazalo klinično korist v širokem spektru bolnikov z različnimi histološkimi različicami NDRP, vključno z neskvamoznimi in skvamoznoceličnimi podtipi. Dodatek pembrolizumaba h kemoterapiji s platino in pemetreksedom je skoraj prepolovil tveganje za smrt pri bolnikih z neskvamoznoceličnim NDRP (RT 0,49), ki so dosegli srednje celokupno preživetje 22,0 mesecev; le nekoliko slabše izide so imeli bolniki s skvamoznim podtipom NDRP (RT 0,64) s srednjim celokupnim preživetjem 17,1 mesecev (15–18). Podobno se je pokazalo tudi v študiji z atezolizumabom – srednje preživetje 18,6 mesecev (RT 0,79), medtem ko dodatek zdravilne učinkovine proti žilno-epitelijskemu rastnemu dejavniku ni bistveno doprinesla k izboljšanju preživetja teh bolnikov, saj je celokupno preživetje ostalo 19,2 mesecev (RT 0,78) (19, 20).

V kliničnih raziskavah so preučevali tudi sočasno uporabo ZIKT, usmerjeno proti PD-(L)1 in CTLA-4, v kombinaciji s kemoterapijo. Kombinacija nivolumaba z ipilimumabom s samo dvema krogoma kemoterapije prav tako ni bistveno izboljšala predhodnih rezultatov, s srednjim celokupnim preživetjem 15,6 mesecev (RT 0,66). Podobni so bili rezultati tudi pri drugi četverni blokadi, ki vključuje durvalumab, tremelimumab in kemoterapevtski dvojček s platino, s srednjim celokupnim preživetjem 14,0 mesecev (RT 0,77) (21, 22). Pri zdravljenju teh bolnikov se sicer nakazuje večja klinična korist pri tistih z visokim mutacijskim bremenom tumorja ali drugimi negativnimi prognostičnimi dejavniki, kot so zasevki v jetrih ali osrednjem živčevju, vendar bo na dokončne rezultate potrebno še nekoliko počakati (14). Več podrobnosti o omenjenih študijah je zbranih v preglednici 2.

## 4 KLINIČNA UČINKOVITOST ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK PRI NAPREDOVALEM DROBNOCELIČNEM RAKU PLJUČ

Drobnocelični rak pljuč (DRP) je eden najbolj agresivnih solidnih tumorjev, za katerega je značilna izjemno hitra rast,



**Preglednica 2:** Najpomembnejše klinične raziskave zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč.

**Table 2:** Most important clinical trials of immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer.

Študija	Primerjalni roki	Linija zdravljenja, populacija	Srednje celokupno preživetje (meseči)	RT	Statistična značilnost
CheckMate 017 (7)	nivolumab proti docetakselu	≥ 2.	9,2 proti 6,0	0,59	p < 0,001
CheckMate 057 (6)	nivolumab proti docetakselu	≥ 2.	12,2 proti 9,4	0,73	p = 0,002
Keynote 010 (8)	pembrolizumab proti docetakselu	≥ 2.	12,7 proti 8,5	0,71	p < 0,001
OAK (9)	atezolizumab proti docetakselu	≥ 2.	13,8 proti 9,6	0,73	p = 0,0003
KEYNOTE-024 (11)	pembrolizumab proti KT	1., PD-L1 ≥50 %	26,3 proti 13,6	0,65	p = 0,005
IMpower 110 (23)	atezolizumab proti KT	1., PD-L1 ≥50 %	20,2 proti 13,1	0,59	p = 0,001
EMPOWER Lung-01 (13)	cemiplimab proti KT	1., PD-L1 ≥50 %	NR proti 14,2	0,57	p = 0,0002
KEYNOTE-189 (15,16)	pembrolizumab + KT proti KT	1., neskvamoznocelični NDRP	22,0 proti 10,7	0,49	p < 0,001
KEYNOTE-407 (17,18)	pembrolizumab + KT proti KT	1., skvamoznocelični NDRP	17,1 proti 11,6	0,64	p < 0,001
IMpower130 (19)	atezolizumab + KT proti KT	1.	18,6 proti 13,9	0,79	p = 0,033
IMpower150 (20)	atezolizumab + bevacizumab + KT proti KT	1., neskvamoznocelični NDRP	19,2 proti 14,7	0,78	p = 0,02
EMPOWER Lung-003 (24)	cemiplimab + KT proti KT	1.	21,9 proti 13,0	0,71	p = 0,0003
CheckMate 9LA (21)	nivolumab + ipilimumab + KT proti KT	1.	15,6 proti 10,9	0,66	p < 0,001
POSEIDON (25)	durvalumab + tremelimumab + KT proti KT	1.	14,0 proti 11,7	0,77	p = 0,003

KT – kemoterapija – kemoterapevtski dvojček s platino (navadno karboplatin); NDRP – nedrobnocelični rak pljuč; NR – ni poročano (angl. not reported); PD-L1 – ligand proteina programirane celične smrti 1; RT – razmerje tveganj

zgodnje metastaziranje in hkrati visoka občutljivost na citotoksično zdravljenje ali obsevanje. Kljub začetni občutljivosti na zdravljenje s kemoterapijo in radioterapijo se bolezen slej ko prej ponovno razširi in je na vsako naslednjo linijo zdravljenja slabše občutljiva. Pred uvedbo imunoterapije z ZIKT je bilo zato zdravljenje DRP zaznamovano z desetletji stagnacije v preživetju bolnikov (26, 27). Od zgodnjih osemdesetih let je bila kombinacija etopozida in platine (cisplatina ali karboplatina) temeljni režim za zdravljenje napredovalega DRP. Ta kombinacija je nadomestila starejše sheme v kombinacijah z antraciklini (npr. doksorubicin, epirubicin), saj je prinesla boljše razmerje med učinkovitostjo in toksičnostjo. Kljub temu da objektivni odgovor na zdravljenje s platino in etopozidom doseže do 80 % bolnikov, je njihovo celokupno preživetje zelo skromno, okoli 10 mesecev, in njihovo dvoletno preživetje znaša manj kot 5 % (26, 28).

Pri bolnikih z DRP je napredovanje bolezn skoraj neizogibno in običajno nastopi v nekaj mesecih po zaključku prve linije zdravljenja, medtem ko so možnosti zdravljenja v drugi liniji omejene, učinkovitost pa skromna. Čeprav je začetni odziv na kemoterapijo večinoma dober, tumor skoraj vedno razvije odpornost, ki je posledica sprememb v popravljalnih mehanizmih DNA, povečanega izražanja antiapoptotičnih beljakovin in klonalne evolucije raka (29, 30). Nove možnosti sistemske terapije pri DRP so bile po uspehu določenih terapij pri NDRP tako nestrpno pričakovane že vsaj dve desetletji.

Obe študiji, ki sta v prvi liniji zdravljenja kombinirali kemoterapevtski dvojček platine z etopozidom in ZIKT, sta bili uspešni; rezultati so prikazani v preglednici 3. Tako atezolizumab kot durvalumab sta pri bolnikih z napredovalim DRP statistično značilno podaljšala preživetje, ki zdaj presega eno leto. Še več, okoli 10 %, ima zelo dobre odzive

na zdravljenje in so živi tudi po petih letih, kar doslej pri napredovalem DRP še ni bilo doseženo (31). Žal na začetku zdravljenja še vedno ne vemo, kateri so ti bolniki, zato bi namreč potrebovali napovedne biološke označevalce, na podlagi katerih bi lahko bolje identificirali bolnike, ki bi od terapije imeli največjo korist, ostalim pa prihranili morebitne hude neželene učinke.

## 5 SKLEP

V zadnjem desetletju so ZIKT postali temelj sodobnega zdravljenja NDRP. Najprej so dokazali učinkovitost v drugi liniji, nato pa so se uveljavili kot standardno zdravljenje v prvi liniji – bodisi kot monoterapija pri visokem izražanju PD-L1, bodisi v kombinaciji s kemoterapijo ne glede na izražanje PD-L1. Največje koristi so bile dosežene pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1, ki prejemajo ZIKT v monoterapiji, vendar tudi kombinacija ZIKT s kemoterapijo prinaša bistvene prednosti za bolnike in nekaterim omogoča dolgotrajno preživetje. Dodatek zaviralcev CTLA-4 v kombinaciji z anti-PD-L1 in kemoterapijo dodatno razširja spekter bolnikov, ki imajo klinično korist od ZIKT. Pri DRP je napredek sicer skromnejši, vendar klinično pomemben, saj je prvič po desetletjih raziskav zdravljenja bolnikov z DRP prišlo do izboljšanja celokupnega preživetja na več kot eno leto. Novejše raziskave v zdravljenju raka pljuč se usmerjajo v premagovanje odpornosti na ZIKT, razvoj novih kazalcev ter kombinirane pristope. Pomembno je, da so poleg klinične koristi zdravljenja ustrezno naslovljeni tudi neželeni učinki zdravljenja, ki jih to prinaša.

**Preglednica 3:** Najpomembnejši klinični študiji zaviralcev imunskih kontrolnih točk v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega drobnoceličnega raka pljuč.

**Table 3:** Clinical trials of immune checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy for the treatment of extensive stage small-cell lung cancer.

Študija	Primerjalni roki	Linija zdravljenja	Srednje celokupno preživetje (mesece)	RT	Statistična značilnost
IMpower133 (19)	Atezolizumab + KT proti KT	1.	12,3 proti 10,3	0,70	p = 0,007
CASPIAN (32)	Durvalumab + KT proti KT	1.	13,0 proti 10,3	0,73	p = 0,0047

KT – kemoterapija; RT – razmerje tveganj



Imunoterapija z ZIKT je tako bistveno spremenila obravnavo pljučnega raka. Številne klinične študije dokazujejo pomembno podaljšanje preživetja, kar potrjuje njen osrednji položaj v sodobni onkologiji. Pričakovati je nadaljnji razvoj personaliziranih pristopov in novih imunomodulatornih terapij, s pomikom ZIKT v zdravljenje zgodnjih stadijev NDRP.

## 6 LITERATURA

- König D, Prince SS, Rothschild SI. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):1–37.
- Suraya R, Tachihara M, Nagano T, Nishimura Y, Kobayashi K. Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancers: Current Status and Updates. *Cancer Manag Res*. 2022;14(June):2079–90.
- Wilson RAM, Evans TRJ, Fraser AR, Nibbs RJB. Immune checkpoint inhibitors: new strategies to checkmate cancer. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(2):133–48.
- Granier C, De Guellebon E, Blanc C, Roussel H, Badoual C, Colin E, et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open*. 2017;2(2):1–8.
- Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer [Internet]*. 2018;118(1):9–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.434>
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(17):1627–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5705936>
- Brahmer JR, Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(17):1627–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5705936>
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–50.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–65.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2016;375(19):1823–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fulop A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non – Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score > 50%. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339–2053.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328–39.
- Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüröglü M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2021;397(10274):592–604. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
- Jeon H, Wang S, Song J, Gill H, Cheng H. Update 2025: Management of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung [Internet]*. 2025;203(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00408-025-00801-x>
- Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505–17.
- Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Hochmair MJ, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non – Small-Cell Lung Cancer : 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study clinical trial updates abstract. 2023;
- Vicente D, Novello S, Kowalski DM, Luft A, Tafreshi A, Cheng Y, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non – Small-Cell Lung Cancer : 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study clinical trial updates abstract. 2023;
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol [Internet]*. 2020;15(10):1657–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220–9.
- Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol [Internet]*. 2021;16(11):1909–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198–211.
- Johnson M, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic (m) NSCLC: Overall survival (OS) update from POSEIDON after median follow-up (mFU) of approximately 4 years (y). *Ann Oncol [Internet]*. 2022;33(S7):S1424–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.061>
- Marinis F De, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. 2020;

24. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC : 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2023;18(6):755–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.03.008>
25. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-alexander J, Geater SL. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non – Small-Cell Lung Cancer : The Phase III POSEIDON Study. 41(6).
26. Bernhardt EB, Jalal SI. Small cell lung cancer 2021. *Cancer Treat Res*. 2021;170:301–22.
27. Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, Pinsky P. Characteristics and Outcomes of Small Cell Lung Cancer Detected by CT Screening. *Chest* [Internet]. 2018;154(6):1284–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.029>
28. Hirsch FR, Hansen HH, Hansen M, Osterlind K, Vindeløv LL, Dombernowsky P, et al. The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: A randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1987;5(4):585–91.
29. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2019;19(5):289–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-019-0133-9>
30. Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, Pirker R, Ostoros G, Heeke S, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(6):620–52.
31. Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Lung Cancer Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. 2024;196(May):1–5.
32. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7(2):1–8.



# NEŽELENI UČINKI IN INTERAKCIJE ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

## ADVERSE EVENTS AND INTERACTIONS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Lea Knez, mag. farm., spec.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lea.knez@klinika-golnik.si



### POVZETEK

Vedno več bolnikov z rakom zdravimo z zaviralci imunskih kontrolnih točk, zato je pomembno njihovo poznavanje s strani vseh zdravstvenih delavcev. Mehanizem, potek in zdravljenje neželenih učinkov kot tudi pričakovane interakcije zaviralcev imunskih kontrolnih točk se bistveno razlikujejo od ostalih zdravil. Zaviralci imunskih kontrolnih točk povzročajo široko paleto imunsko pogojenih neželenih učinkov. Njihovo zgodnje prepoznavanje je ključno pri preprečevanju njihovega napredovanja do resnih zapletov. Zdravila, ki posredno, preko spremembe črevesne mikrobiote, ali neposredno modulirajo imunski sistem, lahko vstopajo v interakcije z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Med temi so tudi nekatera zdravila, ki so pogosto v uporabi, kot so antibiotiki in zaviralci protonske črpalke. Za preprečevanje njihovega negativnega vpliva na izide zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk je zato pomembna njihova smotrna uporaba, za katero si moramo prizadevati vsi zdravstveni delavci.

### KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, glukokortikoidi, imunsko pogojeni neželeni učinki, zaviralci imunskih kontrolnih točk, zaviralci protonske črpalke

### ABSTRACT

The number of cancer patients treated with immunotherapy using immune checkpoint inhibitors is steadily increasing; therefore, it is imperative that all healthcare professionals become familiar with these agents. The mechanisms, clinical manifestations and management of adverse events and drug interactions associated with immune checkpoint inhibitors differ substantially from those of conventional therapies. Early recognition of immune-related adverse events is crucial to prevent progression to severe complications. Medicines that modulate the immune system directly, or indirectly through alterations in the gut microbiota, may interact with immune checkpoint inhibitors. These include commonly used medicines such as antibiotics and proton pump inhibitors. Healthcare professionals should promote their rational use to minimize the detrimental effects on treat-

ment outcomes with immune checkpoint inhibitors.

#### KEY WORDS:

antibiotics, glucocorticoids, immune-related adverse events, immune checkpoint inhibitors, proton pump inhibitors

## 1 UVOD

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so pomembno spremenili zdravljenje raka. Odobritvi prve indikacije ipilimumaba za zdravljenje razsejanega melanoma so sledile še številne druge zdravilne učinkovine, njihova uporaba pri drugih rakih in v vseh stadijih bolezni (1–3). To je privedlo do sedanje široke uporabe ZIKT. In prav zaradi tega je pomembno, da smo vsi zdravstveni delavci in ne le tisti, ki delujemo na področju onkologije, seznanjeni z osnovnimi značilnostmi delovanja in zdravljenja z ZIKT, kot tudi z njihovimi neželenimi učinki (NU) in interakcijami z drugimi zdravili. Mehanizem, potek NU ZIKT in njihovo zdravljenje kot tudi pričakovane interakcije ZIKT se bistveno razlikujejo od ostalih zdravilnih učinkovin, kar predstavlja izziv pri njihovem razumevanju (4, 5). Hkrati je zgodnje prepoznavanje NU ZIKT ključno pri preprečevanju njihovega napredovanja do resnih zapletov, opozarjanje na interakcije ZIKT z nekaterimi zdravili in izdelki v samozdravljenju, ki so pogosto v uporabi, pa je pomembno pri preprečevanju njihovega negativnega učinka na izide zdravljenja raka. V tem prispevku bomo naslovili neželene učinke in interakcije ZIKT, da za njihovo prepoznavo in ukrepanje opolnomočimo tudi tiste, ki sicer ne delujete na področju onkologije.

## 2 NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Zdravilne učinkovine iz skupine ZIKT so monoklonska protitelesa, ki zavirajo imunске kontrolne točke (IKT) preko vezave na njihove receptorje ali pripadajoče ligande. Imunske kontrolne točke so sestavni del imunskega sistema in se nahajajo na zdravih celicah v telesu. Preko njih zdrave celice sporočijo limfocitom T, da so telesu lastne celice in

naj jih zato ne uničijo. Če rakava celica izraža IKT, na enak način prepreči aktivacijo limfocitov T in se tako izogne imunskemu odzivu telesa. To signalizacijo zavremo z uporabo ZIKT. Iz samega mehanizma delovanja ZIKT je razvidno, da so zanje značilni imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU). Zaradi zaviranja IKT se namreč spremeni sposobnost imunskega sistema za prepoznavo lastnih celic kot neškodljivih, verjetno v sozvočju različnih mehanizmov, kot so povečana aktivnost celic T proti antigenom v zdravih celicah, povečana količina že predhodno prisotnih protiteles proti telesu lastnim beljakovinom, povečana količina vnetnih citokinov in drugi (4).

Imunsko pogojeni neželeni učinki se razlikujejo od NU drugih zdravil, ki jih uporabljamo v sistemskem zdravljenju raka. Za ipNU je značilno, da lahko i) prizadenejo katerikoli organ v telesu, ii) nastanejo kadarkoli v času zdravljenja in tudi po zaključku zdravljenja z ZIKT, iii) vztrajajo tudi po prekinitvi zdravljenja z ZIKT. Dodatno otežuje prepoznavo in zdravljenje ipNU njihova zelo velika raznolikost v nastopu in kliničnem poteku. Ta se razlikuje med različnimi ipNU, na primer med hipotiroidizmom in miokarditisom, in tudi znotraj istega ipNU, na primer kolitisa ob zdravljenju z ZIKT proti antigenu 4, povezanim s citotoksičnimi limfociti T (angl. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*; CTLA-4) oziroma proti proteinu programirane celične smrti 1 (angl. *programmed-cell death protein 1*; PD-1) oz. njegovemu ligandu (PD-L1) (6). Del te raznolikosti lahko napovemo na podlagi uporabljenega ZIKT. Prediktivni označevalci, ki bi lahko napovedali pojavnost ipNU, pa so predmet zelo intenzivnega raziskovanja.

## 2.1 EPIDEMIOLOGIJA IMUNSKO POGOJENIH NEŽELENIH UČINKOV ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Blagi ipNU, stopnje 1–2 po Skupnih kriterijih za terminologijo neželenih dogodkov (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE (7)), z minimalnimi do zmernimi simptomi, ki ne zahtevajo urgentnega ukrepanja in le malo omejujejo običajne dnevne aktivnosti bolnika, se pojavijo pri večini zdravljenih bolnikov. Hudi ipNU, stopnje 3–4 po CTCAE, s hujšimi simptomi, ki zahtevajo hitro ukrepanje, pogosto tudi sprejem v bolnišnico, in pomembno vplivajo na dnevne aktivnosti bolnika ter lahko tudi ogrožajo njegovo življenje, se pojavijo redko. Njihova pojavnost se med skupinami zdravil razlikuje. In sicer se hudi ipNU pojavijo pri do 10 % bolnikov, zdravljenih z zdravili, usmerjenimi proti PD-



## KLJUČNA SPOROČILA

- Zaviralce imunskih kontrolnih točk uporabljamo pri številnih rakah in v vseh stadijih bolezni, zato je pomembno poznavanje njihovih neželenih učinkov in interakcij.
- Zaviralci imunskih kontrolnih točk povzročajo številne in raznolike imunsko pogojene neželene učinke. Njihovo zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje je ključno pri preprečevanju resnih zapletov.
- Antibiotiki in zaviralci protonске črpalke preko vpliva na črevesno mikrobioto modulirajo imunski sistem in so povezani s slabšimi izidi zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

(L)1, ter pri do 30 % bolnikov, zdravljenih z zdravili usmerjenimi proti CTLA-4. Delež bolnikov s hudimi ipNU se poveča nad 50 % ob sočasnem zdravljenju z ZIKT, usmerjenimi proti PD-(L)1 in proti CTLA-4. Neželene učinke s smrtnim izidom so zabeležili pri do 1,3 % bolnikov. Pogostost in stopnja ipNU nista odvisni od uporabljenega odmerka v primeru zdravljenja z ZIKT proti PD-(L)1, se pa večata z odmerkom ZIKT, usmerjenim proti CTLA-4 (6).

Imunsko pogojeni NU se lahko izrazijo v katerem koli organu, so pa najpogostejši na organih, kjer PD-(L)1 in CTLA-4 uravnavajo imunski odziv. To so organi, ki delujejo kot pregrada pred zunanjimi dejavniki, in sicer koža, gastrointestinalni trakt (GIT), jetra in pljuča, pa tudi endokrini organi ter sklepi. Nekateri ipNU so bolj značilni za posamezno skupino ZIKT. Kolitis je, kot primer, značilen za ZIKT proti PD-(L)1 in proti CTLA-4, vendar se pri slednjih pojavi pogosteje in v hujši stopnji. Določeni ipNU, ki so sicer redki, imajo zelo hiter klinični potek in lahko ob nepravočasnem ukrepanju vodijo v smrtne izide. To so kardiološki in nevrološki ipNU, med katerimi imata imunsko pogojen miokarditis in encefalitis najvišjo smrtnost (8).

## 2.2 UKREPANJE OB IMUNSKO POGOJENIH NEŽELENIH UČINKIH

Pristop do zdravljenja ipNU trenutno temelji na principih zdravljenja sorodnih avtoimunskih bolezni in je natančno opisan v smernicah Evropskega združenja za internistično onkologijo in drugih (9–11). V nadaljevanju njihova priporočila predstavljamo poenostavljeno z namenom okvirnega razumevanja pristopa in ukrepanja. V primeru obravnave bolnika s sumom ali potrditvijo ipNU pa bralca usmerjamo k natančnemu branju navedenih smernic.

Prvi korak pri uspešni obravnavi ipNU je njihova zgodnja prepoznavna. Poleg rednega spremljanja bolnika med zdravljenjem z ZIKT je pomembno, da sta ustrezno oza-veščen tudi bolnik sam in najširša strokovna zdravstvena javnost. Zaradi raznolikosti ipNU ZIKT moramo nanje posumiti vedno, kadar ni drugega bolj verjetnega vzroka. Pomembno je tudi, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z ZIKT, izogibamo lažšanju simptomov neznanega vzroka, saj lahko s tem zakasnimo začetek diagnostike ipNU. S samozdravljenjem odvajanja tekočega blata lahko tako zakrijemo prve simptome kolitisa, povzročene z ZIKT, zakasnimo začetek diagnostike in zdravljenja ipNU, ki bo napredoval do hujše stopnje. Za preprečevanje hudega poteka ipNU ZIKT je namreč ključna zgodnja prepoznavna in ukrepanje. Sumu na ipNU sledi usmerjena diagnostika, ki pogosto zahteva tudi odvzem in pregled tkiva prizadetega organa za potrditev vnetja, ki bi bil posledica jemanja ZIKT (12).

Ukrepanje ob potrjenem ipNU je odvisno od prizadetega organa in stopnje NU. Ukrepanje se v grobem razlikuje pri endokrinopatijah in drugih ipNU. Imunsko pogojene endokrinopatije vključujejo pogoste motnje v delovanju ščitnice in hipofize ter redkejša motnje v delovanju nadledvične žleze in trebušne slinavke. Endokrinopatije običajno zahtevajo doživljenjsko nadomeščanje hormonov, ampak praviloma ne zahtevajo prekinitve zdravljenja z ZIKT ali uvedbe imunosupresivnega zdravljenja. Izjema je imunsko pogojen hipofizitis, ki pogosto zahteva bolj agresiven pristop (9).

V nasprotju z endokrinopatijami večina drugih ipNU pogosto zahteva začasno ali trajno prekinitve zdravljenja z ZIKT, saj samo zmanjševanje odmerkov ZIKT ni smotno, in uvedbo imunosupresivnega zdravljenja (preglednica 1). Danes v začetnem imunosupresivnem zdravljenju uporabljamo glukokortikoide (GK), brez razlikovanja med posameznimi učinkovinami GK. V primeru ipNU na koži uporabljamo zdravila z GK v obliki krem ali mazil za lokalno zdravljenje, v vseh ostalih primerih pa systemske GK. Pri blagih ipNU stopnje 2 običajno uporabljamo GK peroralno in v majhnem odmerku (prednizon, 0,5–1 mg/kg/dan), v primeru zmernih ali hudih ipNU stopnje 3 ali več pa običajno uporabljamo GK intravensko in v velikih odmerkih (prednizon, 1–2 mg/kg/dan). V posameznih primerih, kot sta miokarditis in nekateri nevrološki ipNU, začnemo zdravljenje z zelo velikimi odmerki 500–1000 mg metilprednizolona intravensko dnevno. Po uvedbi zdravljenja z GK pričakujemo zaustavitev napredovanja in/ali izboljšanje simptomov ipNU v dveh do treh dneh. Če do tega ne pride, je nujno povečati odmerek GK in preiti iz peroralnega na intravensko zdravljenje, če to še ni bilo izvedeno, oziroma uvesti dodaten imunosu-

presiv, npr. infliksimab, mofetilmikofenolat, tocilizumab ali drugi, ki ga izberemo glede na prisoten ipNU (9).

Ob ustreznem nadzoru ipNU moramo odmerke GK postopoma zmanjševati. Cilj je uporabljati čim manjše odmerke čim krajši čas, vendar ukinitiv GK pogosto zahteva en mesec ali več, da se izognemo ponovnemu poslabšanju simptomov ipNU. Ob pričakovanem dolgotrajnem zdravljenju s sistemskimi GK moramo uvesti tudi vse ukrepe, ki zmanjšujejo tveganje za njihove NU. V primeru pričakovane uporabe GK v odmerku, enakem ali večjem od 20 mg prednizona dnevno za več kot 4 tedne, je potrebno uvesti zdravljenje s trimetoprimom in sulfametoksazolom v odmerku 400 in 80 mg dnevno za preprečevanje pljučnice, povzročene s *Pneumocisto*. Ob dolgotrajnem zdravljenju in uporabi velikih odmerkov sistemskih GK je možna odpoved nadledvične žleze, zato je pred ukinitvijo zdravljenja z GK potrebno preveriti njeno delovanje.

Glede na stopnjo in potek ipNU se odločamo o nadaljevanju zdravljenja z ZIKT takoj po izboljšanju ipNU ali kasneje,

ob morebitnem napredovanju raka. Načeloma se pri nadaljevanju ne odločamo za ZIKT, ki imajo večje tveganje za ipNU, to so kombinacije zdravil proti CTLA-4 in PD-(L)1 ali samega zdravila proti CTLA-4. Odločitev o nadaljevanju zdravljenja z ZIKT je vedno individualna, saj je potrebno oceniti vlogo ZIKT med možnostmi sistemskega zdravljenja raka pri posameznem bolniku (9, 13).

Trenutno veljavni in opisani pristop k obravnavi ipNU posnema tistega, ki se ga poslužujemo ob sorodnih avtoimunskih boleznih, vendar se sedanje raziskave zelo intenzivno usmerjajo v prepoznavanje posebnosti v dejavnih tveganja, mehanizmih nastanka in odzivih na zdravila, ki so značilna specifično za ipNU ZIKT. Pričakujemo, da bo čez nekaj let pristop verjetno drugačen in bolj individualiziran – prilagojen posameznemu bolniku in/ali podvrsti ipNU. Tak pristop bo vključeval boljše poznavanje in naslavljanje dolgoročnih ipNU ter uporabo zdravil, ki imajo ožje usmerjeno imunosupresivno delovanje in ki bodo prevzela vlogo, ki jo imajo sedaj GK (14–17).

**Preglednica 1:** Povzetek začetnega ukrepanja ob imunsko pogojenih neželenih učinkih (ipNU) zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Povzeto po (9).

**Table 1:** Summary of the initial treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. Adopted from (9).

Stopnja ipNU	Ukrepanje
<b>Stopnja 1:</b> brez ali blagi simptomi	Nadaljuj zdravljenje z ZIKT. Uvedi podporne ukrepe. Bolj pogosto spremljaj ipNU pri bolniku.
<b>Stopnja 2:</b> blagi ali zmerni simptomi	Prekini zdravljenje z ZIKT. Uvedi zdravljenje z GK (običajno 0,5–1 mg/kg/dan*, običajno PO). Uvedi podporne ukrepe. Bolj pogosto spremljaj ipNU pri bolniku.
<b>Stopnja 3:</b> zmerni ali hudi simptomi	Prekini zdravljenje z ZIKT; če ni izboljšanja v 4–6 tednih, razmisli o trajni prekinitvi. Uvedi zdravljenje z GK v velikih odmerkih (običajno 1–2 mg/kg/dan*, običajno IV). Če ne pride do izboljšanja ipNU v 2–3 dneh, uvedi dodatna imunosupresivna zdravila. Uvedi podporne ukrepe. Razmisli o hospitalizaciji bolnika. Posvetuj se z zdravnikom ustrezne specialnosti.
<b>Stopnja 4:</b> življenje-ogrožajoči simptomi	Trajno prekini zdravljenje z ZIKT. Uvedi zdravljenje z GK v velikih odmerkih (običajno 1–2 mg/kg/dan*, običajno IV). Če ne pride do izboljšanja ipNU v 2–3 dneh, uvedi dodatna imunosupresivna zdravila. Uvedi podporne ukrepe. Hospitaliziraj bolnika. Posvetuj se z zdravnikom ustrezne specialnosti.

GK – glukokortikoidi; IV – intravensko; PO – peroralnimi; \*odmerki prednizona

## 3 INTERAKCIJE ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Zdravilne učinkovine iz skupine ZIKT so protitelesa in se razgradijo v celičnih procesih proteolize, zato tudi ne vstopajo v farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili. Zaradi delovanja ZIKT preko modulacije imunskega sistema pa pričakovano vstopajo v farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili, ki neposredno ali posredno vplivajo nanj (18, 19). Tveganje za tovrstne interakcije je prisotno tudi pri izdelkih, ki jih bolniki z rakom pogosto uporabljajo pri samozdravljenju.

### 3.1 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI, KI ZAVIRAJO DELOVANJE IMUNSKEGA SISTEMA

Uporabi zdravil, ki zavirajo normalno delovanje imunskega sistema, se ob zdravljenju z ZIKT izogibamo, kolikor le mogoče. Bolniki, ki so se zdravili z imunosupresivi, vključno s sistemskimi GK v odmerkih, večjih od tistih za nadomeščanje delovanja nadledvične žleze, so bili izključeni iz začetnih kliničnih raziskav ZIKT (20), vendar danes uporaba imunosupresivnih zdravil ni kontraindikacija za zdravljenje z ZIKT.

Med najpogosteje uporabljenimi imunosupresivi pri bolnikih z rakom so gotovo GK. Bolniki jih lahko prejemajo za različne namene: za kratkotrajno zdravljenje v sklopu preprečevanja neželenih učinkov sistemskega zdravljenja raka s citostatiki, za zdravljenje ipNU ZIKT, za lajšanje simptomov raka ob zasevkih v centralnem živčnem sistemu (CŽS) ali drugje, lahko pa tudi, čeprav redkeje, za zdravljenje neonkoloških bolezni. Prve retrospektivne opazovalne raziskave niso razlikovale med nameni uporabe GK in so opisale povezavo med zdravljenjem z GK v odmerkih, večjih od 10 mg prednizona dnevno, in slabšimi izidi zdravljenja z ZIKT, vključno s celokupnim preživetjem, bolnikov z rakom (21). Kasnejše raziskave pa so ob upoštevanju indikacije za predpis GK to ovrgle (22, 23). Raziskava Ricciutija in sodelavcev je pri 650 bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR), zdravljenih z ZIKT, primerjala bolnike, ki so prejemali GK, s tistimi, ki jih niso. Slabše celokupno preživetje so opisali le pri 68 bolnikih, ki so prejemali GK za lajšanje simptomov, povezanih z rakom, ne pa pri 27 bolnikih, ki so prejemali GK za neonkološke indikacije. Zaključili so, da samo sočasno zdravljenje z GK ne vpliva na učinkovitost

ZIKT, ampak je v primeru njihove uporabe za onkološke indikacije, kot so simptomi ob zasevkih v CŽS, dispneji, anoreksiji, zgolj moteča spremenljivka, ki sovpada z osnovno slabšo prognozo bolnikov (22). Raziskava Horvata in sodelavcev na 298 bolnikih z napredovalim melanomom in zdravljenih z ZIKT je pokazala, da 80 bolnikov, ki so prejeli GK za zdravljenje ipNU, ni imelo slabšega celokupnega preživetja od ostalih bolnikov, ki niso bili zdravljeni z GK (24). Kljub odsotnosti negativnega vpliva GK na izide zdravljenja z ZIKT pa jih moramo zaradi številnih in resnih NU še naprej uporabljati po tehtnem premisleku.

### 3.2 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI, KI VPLIVAJO NA ČREVESNO MIKROBIOTO

Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo pri delovanju imunskega sistema in posledično tudi pri delovanju zdravil iz skupine ZIKT (5, 25, 26). Sestava črevesne mikrobiote ob uvedbi zdravljenja z ZIKT je bila povezana s celokupnim preživetjem zdravljenih bolnikov (27). Številna zdravila, kot so antibiotiki, zaviralci protonske črpalke (ZPČ), odvajala in metformin, vplivajo na sestavo črevesne mikrobiote in povzročajo disbiozo, uporaba nekaterih pa je bila povezana tudi s slabšimi izidi zdravljenja z ZIKT (28).

Med vsemi zdravili antibiotiki najbolj izrazito spreminjajo sestavo črevesne mikrobiote. Njihova uporaba je povezana s kvantitativnimi in kvalitativnimi spremembami v sestavi črevesne mikrobiote. Pričakovano je bila uporaba antibiotikov povezana s krajšim celokupnim preživetjem v opazovalnih retrospektivnih raziskavah in podanalizah prospektivnih randomiziranih raziskav (28). Meta-analiza, ki je vključila več kot 45.000 bolnikov z različnimi solidnimi raki, zdravljenimi z ZIKT, je pokazala 1,7-krat večje tveganje za smrt pri bolnikih, ki so prejeli antibiotik, v primerjavi s tistimi, ki ga niso (razmerje tveganj (RT): 1,71; 95-% interval zaupanja (IZ): 1,59–1,83). Nadaljnje analize prospektivnih randomiziranih raziskav bolnikov z napredovalimi solidnimi raki so opisale negativno povezavo med uporabo antibiotikov in krajšim preživetjem le pri skupini bolnikov, ki je prejela imunoterapijo z ZIKT, ne pa pri skupini, ki je prejela kemoterapijo. Tako so izključili domnevo, da so opaženi slabši izidi posledica slabše osnovne prognoze bolnikov, ki potrebujejo antibiotsko zdravljenje (29). Negativni vpliv je bil večji ob uporabi širokospektralnih antibiotikov, sočasnem zdravljenju z več antibiotiki in daljšem celokupnem zdravljenju, negativni vpliv pa je bil prisoten tudi eno leto po prejemu antibiotikov (29, 30). Podobne rezultate smo opisali

tudi v slovenski kohorti bolnikov z napredovalim NDPR (32). Ti rezultati so dodaten opomnik za smotno uporabo antibiotikov, predvsem z izogibanjem uporabe antibiotikov ob odsotnosti bakterijske okužbe ter z izbiro antibiotikov s čim ožjim spektrom delovanja in za najkrajše še učinkovito obdobje (5).

Tudi zdravljenje z ZPČ je bilo v več raziskavah povezano s pomembno krajšim celokupnim preživetjem bolnikov z različnimi razsejanimi raki, zdravljenimi z ZIKT. Meta-analiza, ki je vključila več kot 20.000 bolnikov z različnimi solidnimi raki, zdravljenimi z ZIKT, je pokazala 1,37-krat večje tveganje za smrt pri bolnikih, ki so prejeli ZPČ, v primerjavi s tistimi, ki jih niso (RT: 1,37; 95-% IZ: 1,23–1,52) (33). Podobno kot smo opisali za antibiotike, so tudi za ZPČ nadaljnje analize prospektivnih randomiziranih raziskav bolnikov z napredovalimi solidnimi raki opisale negativno povezavo med uporabo ZPČ in krajšim preživetjem le pri skupini bolnikov, ki je prejela imunoterapijo z ZIKT, ne pa tudi pri skupini, ki je prejela kemoterapijo. Tako so izključili domnevo, da so opaženi slabši izidi posledica slabše osnovne prognoze bolnikov, ki prejemajo ZPČ (29). Čeprav je celokupna večja izpostavljenost ZPČ pomembna, je njihov negativni vpliv na izide zdravljenja z ZIKT povezan z jemanjem ZPČ v času okoli začetka zdravljenja z imunoterapijo, najpogosteje v obdobju 30 dni pred ali po uvedbi ZIKT (34). Zdravila iz skupine ZPČ se pogosto uporabljajo brez veljavne indikacije ter v večjih odmerkih in za dlje časa, kot podprto z dokazi, zato moramo njihovo smotno uporabo spodbujati ne le pri bolnikih z rakom, ampak na populacijski ravni (34, 35).

### 3.3 INTERAKCIJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN IZDELKI V SAMOZDRAVLJENJU

Bolniki z rakom pogosto uporabljajo številne izdelke v samozdravljenju. Opredelitev tveganj sočasnega jemanja je pogosto težavna pri izdelkih, ki niso registrirani kot zdravila in zato brez zahtevanega sistematičnega preverjanja kakovosti s strani neodvisnih institucij. V članku opisujemo le tiste izdelke, za katere imamo dokaze o negativnem vplivu na izide zdravljenja z ZIKT ali ko to lahko pričakujemo na podlagi predpostavljenega biološkega delovanja izdelkov. To so izdelki s kanabinoidi, izdelki s pričakovanim imunostimulativnim delovanjem in probiotiki.

Več raziskav je pri bolnikih s solidnimi raki, zdravljenimi z ZIKT, opisalo krajše celokupno preživetje, če so sočasno jemali zdravila s kanabinoidi v podpornem zdravljenju raka (37–39). Izpostavljamo prospektivno kohortno raziskavo s 102 bolnikoma z razsejanimi solidnimi raki, zdravljenimi z

ZIKT, kjer je bilo tveganje za smrt 2,18-krat večje ob sočasni uporabi kanabinoidov, tudi ob upoštevanju ostalih motečih spremenljivk (RT: 2,18; 95-% IZ: 1,24–3,82) (38). V omejenih raziskavah so bolniki uporabljali zdravila s kanabinoidi pod nadzorom zdravnika. Pričakujemo lahko še večja tveganja pri uporabi kanabinoidov v samozdravljenju, kar je tudi sicer bistveno pogostejše v slovenskem prostoru. Podobno kot pri avtoimunskih boleznih se tudi pri zdravljenju z imunoterapijo z ZIKT izogibamo sočasni uporabi vseh izdelkov, ki spodbujajo imunski sistem, saj bi dodatna spodbuda imunskega sistema lahko povečala tveganje za ipNU. Kljub odsotnosti raziskav, ki bi dokazale ali opredelile obseg tega tveganja, se je njihovi uporabi bolje izogniti. Podobno velja tudi za probiotike. Z njihovo neinformirano uporabo povzročimo spremembe črevesne mikrobiote v nasprotno od zelene smeri. Trenutno so intervencije, ki zajemajo modulacijo mikrobiote GIT, predmet intenzivnih raziskav in še brez dokončnih odgovorov, ki bi podpirali uporabo posameznega probiotika (5).

## 4 SKLEP

Vedno več bolnikov z rakom zdravimo z ZIKT, zato je pomembno poznavanje njihovih neželenih učinkov in interakcij z drugimi zdravili s strani vseh zdravstvenih delavcev. Za zdravilne učinkovine iz skupine ZIKT je značilna široka paleta NU zaradi prekomerne stimulacije imunskega sistema. Za preprečevanje napredovanja ipNU do najhujše stopnje je ključna njihova zgodnja prepoznavna, ki pogosto poteka izven zdravstvene ustanove, kjer bolnik prejema ZIKT. Podobno je za preprečevanje negativnega vpliva interakcij ZIKT z zdravili, ki posredno ali neposredno modulirajo imunski sistem, pomembna smotrna uporaba zdravil, kot so antibiotiki, ZPČ in različni izdelki v samozdravljenju, v vseh okoljih in na vseh nivojih zdravstvenega varstva.

## 5 LITERATURA

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):11–22.



2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339–49.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824–35.
4. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158–68.
5. Elkrief A, Routy B, Derosa L, Bolte L, Wargo JA, McQuade JL, et al. Gut Microbiota in Immuno-Oncology: A Practical Guide for Medical Oncologists With a Focus on Antibiotics Stewardship. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2025 Jun;45(3).
6. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Vol. 16, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 563–80.
7. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0 [Internet]. 2025 [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events#ctcae>
8. Dougan M, Luoma AM, Dougan SK, Wucherpfennig KW. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. *Cell*. 2021 Mar 18;184(6):1575–88.
9. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec 1;33(12):1217–38.
10. Schneider BJ, Lacchetti C, Bollin K. Management of the Top 10 Most Common Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JCO Oncol Pract*. 2022 Jun;18(6):431–44.
11. Schneider BJ, Hopkins Kimmell Cancer Center J, McPherson J,  $\Sigma$  V-C, Achufusi A, Armand P, et al. NCCN Guidelines Version 1.2026 Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.nccn.org/>
12. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016 Apr 1;27(4):559–74.
13. Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, et al. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 Sep 27;12.
14. Martins F, Sykietis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol*. 2019 Jan 1;20(1):e54–64.
15. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun*. 2022 Jan 19;13(1):392.
16. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Apr 26;19(4):254–67.
17. Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B, et al. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade—a worldwide perspective. *eClinicalMedicine*. 2024 Apr 1;70.
18. Buti S, Bersanelli M, Perrone F, Tiseo M, Tucci M, Adamo V, et al. Effect of concomitant medications with immune-modulatory properties on the outcomes of patients with advanced cancer treated with immune checkpoint inhibitors: development and validation of a novel prognostic index. *Eur J Cancer*. 2021 Jan 1;142:18–28.
19. Elkrief A, Pidgeon R, Maleki Vareki S, Messaoudene M, Castagner B, Routy B. The gut microbiome as a target in cancer immunotherapy: opportunities and challenges for drug development. Vol. 24, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Research; 2025. p. 685–704.
20. Garon EB, Rizvi N a, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 19 [cited 2015 Apr 24];2018–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>
21. Zhang H, Li X, Huang X, Li J, Ma H, Zeng R. Impact of corticosteroid use on outcomes of non–small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Aug 17;46(4):927–35.
22. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1927–34.
23. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3193–8.
24. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3193–8.
25. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. Vol. 33, *Cancer Cell*. Cell Press; 2018. p. 570–80.
26. Naqash AR, Kihn-Alarcón AJ, Stavraka C, Kerrigan K, Maleki Vareki S, Pinato DJ, et al. The role of gut microbiome in modulating response to immune checkpoint inhibitor therapy in cancer. *Ann Transl Med*. 2021 Jun;9(12):1034–1034.
27. Derosa L, Iebba V, Silva CAC, Piccinno G, Wu G, Lordello L, et al. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. *Cell*. 2024 Jun 20;187(13):3373–3389.e16.
28. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1).
29. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol*. 2020 Apr;31(4):525–31.
30. Elkrief A, Méndez-Salazar EO, Maillou J, Vanderbilt CM, Gogia P, Desilets A, et al. Antibiotics are associated with worse outcomes in lung cancer patients treated with chemotherapy and immunotherapy. *npj Precis Oncol*. 2024 Dec 1;8(1).

31. Eng L, Sutradhar R, Niu Y, Liu N, Liu Y, Kaliwal Y, et al. Impact of Antibiotic Exposure Before Immune Checkpoint Inhibitor Treatment on Overall Survival in Older Adults With Cancer: A Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 10;41(17):3122–34.
32. Knez, Lea; Rus, Lucija; Japelj, Nuša; Janžič U. Antibiotic prescription patterns and their association with outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI). *J Thorac Oncol*. 2025;20:S244.
33. Lopes S, Pabst L, Dory A, Klotz M, Gourieux B, Michel B, et al. Do proton pump inhibitors alter the response to immune checkpoint inhibitors in cancer patients? A meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Jan 26;14.
34. Japelj, Nuša; Horvat, Nejc; Jazbar, Janja; Kos, Mitja, Pelicon Kapušin VKL. Association of the timing and intensity of proton pump inhibitor exposure with overall survival in patients with immune checkpoint inhibitors: a retrospective cohort study. *under Revis*.
35. Ravbar N, Kos MK, Jošt M, Lipovec NÄ, Knez L. Deprescribing proton pump inhibitors: A study in hospitalized patients in Slovenia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2023 Jul 1;61(07):306–14.
36. Farrell Pharmd B, Fcshp A, Pottie K, Fcfp M, Thompson Taline W, Acpr B, et al. Clinical Practice Guidelines Deprescribing proton pump inhibitors Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician • Le Médecin Fam Can* . 2017;63:354–64.
37. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist*. 2019 Apr;24(4):549–54.
38. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S, Lewitus GM, Oz-Ari L, Jehassi A, et al. Cannabis Consumption Used by Cancer Patients during Immunotherapy Correlates with Poor Clinical Outcome. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 28;12(9):2447.
39. Waissengrin B, Leshem Y, Taya M, Meiri D, Merimsky O, Shamai S, et al. The use of medical cannabis concomitantly with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A sigh of relief? *Eur J Cancer*. 2023 Feb;180:52–61.



# ALI LAHKO S PREHRANSKIMI UKREPI VPLIVAMO NA IZIDE IMUNOTERAPIJE RAKA?

## CAN DIETARY INTERVENTIONS AFFECT CANCER IMMUNOTHERAPY OUTCOMES?

AVTORJA / AUTHORS:

asist. Anže Vasle, mag. farm., spec.<sup>1</sup>  
asist. Eva Podgoršek, mag. farm.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana,  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

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

*Oba avtorja sta enakovredno prispevala  
k nastanku članka.*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: [avasle@onko-i.si](mailto:avasle@onko-i.si)



### POVZETEK

Klinična prehrana je stroka, ki se ukvarja s preprečevanjem, diagnosticiranjem in obravnavo prehranskih ter presnovnih stanj. Onkološki bolniki so izrazito ogroženi za razvoj podhranjenosti, kaheksije in sarkopenije. Te motnje prehranjenosti vodijo v slabše klinične izide zdravljenja raka, vključno z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Prehranjenost na izide zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk vpliva preko različnih mehanizmov, med drugim preko vpliva na črevesno mikrobioto. Večja raznolikost in prisotnost določenih bakterijskih vrst sta pri bolnikih povezana z boljšimi izidi, zato modulacija črevesne mikrobiote predstavlja potencialno strategijo za izboljšanje izidov zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Raziskave kažejo predvsem ugoden vpliv zadostnega vnosa prehranskih vlaknin. Za rutinsko uporabo komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci imunskih kontrolnih točk, trenutno ni dovolj dokazov o klinični koristi. Sistematična, pravočasna in individualizirana prehranska obravnava onkoloških bolnikov pomembno prispeva k varnosti in učinkovitosti onkološkega zdravljenja.

### KLJUČNE BESEDE:

črevesna mikrobiota, imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, klinična prehrana, prehranska obravnava onkoloških bolnikov, probiotiki

### ABSTRACT

Clinical nutrition deals with prevention, diagnosis and management of nutritional and metabolic changes. Cancer patients are at high risk of malnutrition, cachexia, and sarcopenia. These disorders are linked to poorer clinical outcomes in cancer treatment, including immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. Nutrition influences the outcomes of immune checkpoint inhibitors treatment through various mechanisms, including its effect on the gut microbiota. Greater microbial diversity and the presence of certain bacterial species are associated with better outcomes in patients, therefore modulation of the gut microbiota represents a potential strategy to enhance immune checkpoint inhibitors efficacy. Clinical studies show a particularly beneficial effect of adequate dietary fibre intake.

There is currently insufficient evidence of clinical benefit for the routine use of commercially available probiotics in patients treated with immune checkpoint inhibitors. Systematic, timely, and individualised nutritional management of cancer patients is essential for optimising both the safety and effectiveness of cancer treatment.

#### KEY WORDS:

clinical nutrition, gut microbiota, immunotherapy with immune checkpoint inhibitors, nutritional management of oncology patients, probiotics

## 1 UVOD

Prehrano človeka delimo na preventivno in klinično prehrano. Preventivna prehrana se ukvarja z vplivom prehrane na varovanje zdravja in preprečevanje ter upočasnjevanje razvoja različnih bolezni, med drugim srčno-žilnih bolezni, debelosti, sladkorne bolezni tipa 2, raka, endemske golšavosti, razvojnih nepravilnosti. Ključna značilnost preventivne prehrane je, da je zasnovana na ugotovitvah epidemioloških raziskav, zato vsebuje priporočila za prehranjevanje na populacijski ravni (1, 2). Klinična prehrana pa je medicinska stroka, ki se ukvarja s preprečevanjem, diagnosticiranjem in obravnavo prehranskih ter presnovnih stanj, ki so povezana z akutnimi in kroničnimi boleznimi, in bolezenskih stanj, ki so povezana s pomanjkanjem ali presežkom energije in/ali posameznih hranil. Klinična prehrana se od preventivne razlikuje v medicinsko naravnanih prehranskih ukrepih, ki so prilagojeni posamezniku (1, 2).

## 2 PREHRANSKE IN PRESNOVNE ZNAČILNOSTI ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

Onkološki bolniki so zelo ogroženi za razvoj motenj prehranjenosti in s tem povezanih stanj, predvsem podhranjenosti, sarkopenije in kaheksije. Navedene motnje imajo skupen patogenetski dejavnik – zmanjšan vnos energije in hranil glede na posameznikove presnovne potrebe, do česar lahko pride zaradi osnovne bolezni in/ali onkološkega zdravljenja. Tako rak kot njegovo zdravljenje povzročata

tudi stresne spremembe v presnovi, vključno s kroničnim vnetnim stanjem. Prehranjenost onkoloških bolnikov je odvisna od številnih dejavnikov – od izhodiščnega stanja bolnika, vrste in razširjenosti bolezni, načina zdravljenja, odmerkov in dolžine zdravljenja, kombinacije zdravljenja itd., predvsem pa nanjo vpliva (ne)vključitev v proces prehranske obravnave. Raki z največjo pojavnostjo podhranjenosti in kaheksije so rak želodca, rak trebušne slinavke, rak črevesja, rak grla in pljučni rak (3).

**Podhranjenost**, opredeljena kot neustrezen vnos energije in hranil glede na posameznikove presnovne potrebe, negativno vpliva na številne organske sisteme. Vodi v izgubo nemaščobne mase (predvsem skeletnega mišičja), oslabi delovanje prebavil in s tem absorpcijo hranil, oslabi delovanje srčno-žilnega sistema, kognitivnih funkcij, zmanjša termoregulacijo in celjenje ran ter zavre delovanje imunskega sistema. Podhranjenost pri onkoloških bolnikih se v svoji patofiziologiji prepleta s kaheksijo (2).

**Kaheksija** je zapleten presnovni sindrom ob kronični bolezni s prisotnostjo vnetja, ki se klinično kaže kot nehotna izguba mišične mase brez ali z izgubo maščobnega tkiva. Glavna presnovna značilnost kaheksije je prevlada katabolnih presnovnih procesov nad anaboličnimi, kar je še dodatno poudarjeno ob prenizkem energijskem in/ali hranilnem vnosu (2). Diagnostična merila za kaheksijo so prisotnost kronične bolezni, nehotena izguba vsaj 5 % telesne mase v zadnjih 12 mesecih ali manj in prisotnost vsaj 3 od 5 dodatnih meril: zmanjšana mišična moč, utrujenost, anoreksija, znižan indeks puste telesne mase ali patološki izvidi biokemičnih preiskav (porast vnetnih kazalnikov, znižanje albuminov, anemija). Tipičen primer je t. i. rakasta kaheksija, ki je posledica kompleksne interakcije

### KLJUČNA SPOROČILA

- Onkološki bolniki so močno ogroženi za razvoj podhranjenosti, kaheksije in sarkopenije.
- Neustrezno prehransko stanje negativno vpliva na izide vseh sodobnih načinov zdravljenja raka.
- Zadosten vnos prehranskih vlaknin je povezan z boljšimi izidi zdravljenja raka z zaviralci imunskih kontrolnih točk.
- Rutinska uporaba komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov ni povezana z boljšimi izidi zdravljenja raka z zaviralci imunskih kontrolnih točk.
- Individualizirana prehranska obravnava onkoloških bolnikov pomembno prispeva k varnosti in učinkovitosti onkološkega zdravljenja.



med tumorjem, gostiteljevim imunskim odzivom in presnovnimi spremembami, predvsem sproščanja provnetnih citokinov in predstavlja posebno podvrsto kaheksije. Definicija rakaste kaheksije se je z razvojem medicine in novimi dognanji klinične prehrane večkrat spremenila. Leta 2011 je bila objavljena mednarodno sprejeta definicija, ki rakasto kaheksijo opredeljuje kot nehotno izgubo vsaj 5 % telesne mase v zadnjih 6 mesecih ali vsako izgubo telesne mase za več kot 2 % pri indeksu telesne mase pod 20 kg/m<sup>2</sup> ob prisotnosti raka (4, 5).

**Sarkopenija** je sindrom napredujoče, splošne izgube skeletne mišične mase ter funkcije in kakovosti mišičnih vlaken. Pojavi se lahko tudi pri bolnikih s prekomerno celokupno telesno maso. Kadar bolnik izpolnjuje kriterije za sarkopenijo in debelost, govorimo o t. i. sarkopenični debelosti, kjer mehanizmi obeh sindromov sinergistično prispevajo k pospešenemu propadanju mišic (2).

### 3 VPLIV PREHRANJENOSTI NA IZIDE ZDRAVLJENJA RAKA

Številne raziskave so pokazale, da je izguba telesne mase neodvisni negativni napovedni dejavnik preživetja onkoloških bolnikov. Podobno velja tudi za druge označevalce podhranjenosti, kot so nizek fazni kot (podatek o integriteti celičnih membran, izmerjen z meritvijo bioimpedance), izguba nemaščobne in maščobne telesne mase (dokazana z meritvami telesne sestave) ter nizek prognostični prehranski indeks (angl. *prognostic nutritional index*, PNI) (6–8).

Poleg krajšega celokupnega preživetja podhranjenost dokazano zmanjša funkcionalno stanje bolnikov, njihovo kakovost življenja ter poveča pogostnost njihovih hospitalizacij, predvsem pa negativno vpliva na izide vseh sodobnih načinov zdravljenja raka, kot prikazujejo v nadaljevanju predstavljene raziskave (9, 10).

Podhranjenost pred začetkom radioterapije je neodvisen napovedni dejavnik napredovanja bolezni, slabšega preživetja in slabše kakovosti življenja (11, 12). Pri onkoloških kirurških bolnikih poveča tveganje za pooperativne zaplete, vključno z okužbami, slabšim celjenjem kirurških ran, paraličnim ileusom, respiratorno odpovedjo, krvavitvami in podaljšano hospitalizacijo (13). Podhranjenost in sarkopenija močno poslabšata odgovore na sistemsko kemoterapijo raka. Povezani sta s povečano umrljivostjo, večjo incidenco zapletov kemoterapije, npr. toksičnost, okužbe, gastrointestinalni zapleti, pogostejšimi hospitalizacijami,

slabšo toleranco kemoterapije in pogostejšimi prekinitvami zdravljenja (14–16).

Quintana in sod. so v prospektivni študiji na 519 bolnikov z različnimi raki ob podhranjenosti pokazali povečano 90-dnevno in enoletno umrljivost (17). Barret in sod. so v multicentrični študiji 114 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom pokazali povezavo med hudo podhranjenostjo in krajšo mediano preživetja (14,0 proti 36,2 mesecev) (18). Podobno so v prospektivni študiji Mao T in sod. na 202 paliativnih bolnikih pokazali, da sta huda podhranjenost in hipoalbuminemija (< 35 g/L) povezani s krajšim preživetjem (19). V multicentrični raziskavi bolnikov z raki prebavil so Klute in sod. pokazali tudi, da ustrezno prehranjeni bolniki v povprečju prejmejo višje odmerke preučevanih citostatikov, kar je pomemben dejavnik pri učinkovitosti terapije, pri čemer je bila podhranjenost najmočnejši neodvisni napovedni dejavnik za zmanjšanje odmerka (20).

### 3.1 PREHRANSKA OBRAVNAVA ONKOLOŠKIH BOLNIKOV

Strokovna priporočila Evropskega združenja za klinično prehrano in metabolizem (angl. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ESPEN) za onkološke bolnike priporočajo dnevni energijski vnos 25–30 kcal/kg telesne mase/dan ter dnevni vnos beljakovin 1,2–1,5 g/kg telesne mase. Navedena priporočila so splošna in ponujajo zgolj teoretično osnovo – bolnik z motnjo prehranjenosti potrebuje individualizirano prehransko obravnavo, ki je podrobneje predstavljena v nadaljevanju (21).

Prehranska obravnavo je proces, v katerem s sistematičnim zaporedjem korakov najprej prepoznamo prehransko ogroženost, diagnosticiramo motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezana stanja ter opredelimo ustrezne prehranske ukrepe (22).

Kot prvi korak prehranske obravnave pri bolnikih izvajamo presejalne teste, s čimer poskušamo identificirati bodisi bolnike, ogrožene za razvoj motenj prehranjenosti, ali pa tiste, pri katerih so motnje že prisotne. V ta namen je razvitih več orodij (MUST, NRS 2002, MNA-SF itd.), ki se razlikujejo glede na proučevano populacijo. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani uporabljamo Orodje za presejanje prehranske ogroženosti 2002 (NRS 2002), presejanje pa izvajamo ob začetku hospitalizacije in nato vsaj 1-krat tedensko (po potrebi tudi pogosteje). Poleg prehranske ogroženosti izvajamo tudi presejanje za sarkopenijo z orodjem SARC-F. V kolikor je bolnik prepoznan kot ogrožen, ga skladno s sprejeto klinično potjo prehranske podpore napotimo na prehranski pregled. Presejalne teste

na Onkološkem inštitutu v Ljubljani izvajamo pri vseh hospitaliziranih bolnikih, aktivno pa se izvaja tudi ob pregledih v ambulantah zdravnikov onkologov. Na prehranski pregled so že pred sprejemom napoteni tudi vsi bolniki z napovedano abdominalno operacijo, ki so lahko ob neustreznih prehranskih ocenah predčasno hospitalizirani z namenom priprave na operacijo.

Prehranski pregled je sestavljen iz anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav, meritve telesne mase in telesne sestave, ocene mišične moči, vnosa hranil in tekočin, prehranskih navad, duševnega stanja in neželenih učinkov zdravil. V kolikor se bolniku na pregledu postavi prehranska diagnoza, se mu na podlagi pridobljenih podatkov in glede na želen izid izdelava individualiziran načrt prehranskih ukrepov. V načrtu določimo energijske, prehranske in tekočinske cilje bolnika, pristop (peroralni, enteralni, parenteralni) za prehransko podporo ali terapijo, njeno predvideno obdobje trajanja, načrt spremljanja ter edukacijo bolnika za izvajanje prehrane na domu (22).

## 4 IMUNOTERAPIJA RAKA IN ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Preživetje malignih celic temelji tudi na sposobnosti učinkovitega izmikanja imunskemu nadzoru gostitelja. Eden ključnih mehanizmov vključuje funkcionalno zaviranje imunskega sistema preko modulacije t. i. imunskih kontrolnih točk, ki imajo osrednjo vlogo pri regulaciji imunskega odziva. Med klinično najpomembnejše tarče sodijo citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4), receptor za programirano celično smrt 1 (PD-1) ter njegov ligand (PD-L1) (23). Sodobno zdravljenje raka vključuje uporabo monoklonskih protiteles proti imunskim kontrolnim točkam, t. i. zaviralce imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Kljub temu, da so ZIKT odprli številne nove možnosti zdravljenja raka, pa med bolniki obstajajo velike razlike v odzivih na zdravljenje. Medtem ko pri nekaterih bolnikih dosežemo popolne in dolgotrajne odzive, se znaten delež bolnikov kljub ustreznim stopnjam izražnosti receptorjev na zdravljenje ne odzove ali pa imajo zgolj delni odziv (24). Prav tako se lahko med zdravljenjem pojavijo resni imunski pogojeni neželeni učinki. Pri monoterapiji z zaviralci PD-L1 se resni neželeni učinki pojavijo pri približno 15 % bolnikov, pri uporabi zaviralcev CTLA-4 pri okoli četrtini bolnikov, medtem ko kombinirano zdravljenje tveganje izrazito poveča, saj se resni neželeni učinki pojavijo pri približno 50–60 % zdravljenih bolnikov (25).

Skladno z zgoraj navedenimi dognanji je v zadnjih letih začelo strmo naraščati tudi število raziskav vpliva prehranjenosti na zdravljenje z imunoterapijo.

### 4.1 MOTNJE PREHRANJENOSTI IN IZIDI IMUNOTERAPIJE RAKA

Tudi pri imunoterapiji raka meta-analize in sistematični pregledi kažejo, da sta podhranjenost in sarkopenija pred ali med zdravljenjem z ZIKT povezani s hitrejšim napredovanjem bolezni, krajšim celokupnim preživetjem, slabšim odzivom na zdravljenje in nižjo učinkovitostjo ZIKT pri različnih vrstah raka, vključno z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDRP), tumorji prebavil, melanomom in urološkimi tumorji (26, 27). Pri tem je pomembno poudariti, da se ZIKT v klinični praksi pogosto uporabljajo sočasno z drugimi vrstami onkološkega zdravljenja (npr. kombinacija kemo-imunoterapije).

V raziskavah je bilo predpostavljenih več potencialnih mehanizmov vpliva podhranjenosti na izide zdravljenja z ZIKT. Podhranjenost je eden glavnih vzrokov za sekundarno imunsko pomanjkljivost in vodi do okvarjene predstavitve antigena ter zmanjšanih odzivov T-celic (28). Kronični vnetni odziv pri raku poveča produkcijo vnetnih citokinov, kot sta interleukin-6 (IL-6) in transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF- $\beta$ ), ter zmanjša nastajanje protivnetnih citokinov, kot je interleukin-15 (IL-15). Kronično vnetje prav tako povečuje izčrpanost T-celic, kar zmanjša funkcionalnost limfocitov, zmanjša proliferacijo in zmanjša nastajanje efektorskih citokinov ter posledično vodi v imunosupresijo. IL-6 in TGF- $\beta$  aktivirata signalne poti, ki spodbujajo izražanje imunskih kontrolnih molekul, npr. PD-L1, kar omogoča tumorskim celicam, da se izognejo imunski kontroli, kar imenujemo imunski pobeg (29).

### 4.2 IMUNOTERAPIJA IN ČREVESNA MIKROBIOTA

V zadnjih letih v povezavi s proučevanjem potencialnih vzrokov za odpornost na zdravljenje z ZIKT vedno večji pomen pridobiva tudi vloga črevesne mikrobiote. Črevesna mikrobiota je zapletena in individualno specifična skupnost mikroorganizmov, ki naseljuje črevesje (25, 30). Vključuje bakterije, arheje, viruse in glive. Pojem črevesni mikrobiom predstavlja skupnost črevesnih mikroorganizmov (mikrobiota) skupaj z njihovimi geni, genomi, presnovki in produkti. Na sestavo črevesne mikrobiote vplivajo številni dejavniki, kot so starost, genetski dejavniki, prehranske navade, te-



lesna dejavnost, življenjski slog, geografska regija, pridružene bolezni in zdravila (30, 31).

Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo pri razgradnji hranil do osnovnih presnovkov. Poleg tega vpliva na vnetne procese, delovanje imunskega sistema in karcinogenezo. Novejše raziskave so pokazale, da ima pomembno vlogo tudi pri odzivu na sistemsko zdravljenje raka (25, 30). Sestava in raznolikost črevesne mikrobiote vplivata na odzive na zdravljenje raka z ZIKT, pojavnost neželenih učinkov ob zdravljenju raka z ZIKT in celokupno preživetje onkoloških bolnikov, ki se zdravijo z ZIKT. Pri tem sta večja raznolikost črevesne mikrobiote in prisotnost določenih vrst mikroorganizmov povezani z boljšimi kliničnimi izidi zdravljenja z ZIKT. Porušeno ravnovesje črevesne mikrobiote, ki ga imenujemo disbioza, zaznamujejo zmanjšana raznolikost mikroorganizmov ter prevlada oportunističnih patogenov. To vodi v okvaro črevesne bariere, translokacijo bakterij v mezenterične bezgavke in sistemski krvni obtok ter izrazit lokalni in sistemski vnetni odziv. Disbioza je povezana s slabšim odgovorom na zdravljenje in značilno krajšim preživetjem onkoloških bolnikov, ki se zdravijo z ZIKT. Pri bolnikih z rakom je disbioza pogosta zaradi osnovne bolezni ter jemanja določenih zdravil, npr. antibiotikov in zaviralcev protonske črpalke (25, 30, 31).

Črevesna mikrobiota se v učinkovitost zdravljenja z ZIKT vpleta na več načinov. Diferenciacija naivnih limfocitov T poteka v mezenteričnih bezgavkah, kjer bakterije črevesne mikrobiote usmerjajo razvoj v različne vrste specializiranih T-celic. Zrele T-celice nato sistemsko uravnavajo imunski odziv, v črevesju pa prispevajo k izločanju imunosupresivnih citokinov, vzdrževanju sluznične tolerance, integriteti epiteljskih tesnih stikov ter sintezi protimikrobnih proteinov (25, 30). Poleg tega črevesna mikrobiota preko modulacije izražanja adhezijskih molekul na endoteliju črevesnih žil vpliva na migracijo imunskih celic iz prebavil v sistemski krvni obtok. Na imunski odziv dodatno vplivajo tudi imunomodulatorni mikrobnii presnovki in produkti mikroorganizmov, kot so kratkoverižne maščobne kisline. Kratkoverižne maščobne kisline, npr. acetat, butirat in propionat, nastajajo z bakterijsko fermentacijo prehranskih vlaknin ter predstavljajo pomemben energijski substrat za enterocite. Hkrati lahko vstopajo tudi v sistemski krvni obtok, kjer delujejo kot signalne molekule in preko različnih mehanizmov aktivirajo citotoksične T-celice ter tako posredno inducirajo celično smrt tumorskih celic. Raziskave kažejo, da imajo bolniki, ki se na zdravljenje z ZIKT odzovejo, višje koncentracije kratkoverižnih maščobnih kislin (25, 30, 32).

V zadnjih letih so prepoznali več vrst in družin bakterij v prebavilih, ki jih povezujemo z ugodnim odgovorom na

zdravljenje z ZIKT, med drugim *Akkermania muciniphila*, bakterije iz družine Ruminococcaceae, roda *Faecalibacterium* in družine Lachnospiraceae (24, 31–34). Prisotnost bakterije *Akkermansia muciniphila* se je izkazala še kot posebno pomembna. V veliki prospektivni klinični študiji z bolniki z NDRP je bil odgovor na zdravljenje pri bolnikih s prisotno *Akkermansia muciniphila* v prebavilih za 10 % večji v primerjavi z bolniki, ki te bakterije niso imeli (33). Dodatno se je v raziskavah pokazalo, da je pomemben tudi njen relativni delež v črevesni mikrobioti. Prisotnost bakterije do relativnega deleža 4,8 % je bila povezana z daljšim preživetjem (mediana 27,2 meseca), njena odsotnost oziroma prekomerna prisotnost pa s krajšim preživetjem (mediana 15,5 mesecev oziroma 7,8 mesecev) (33). Derosa in sod. so prepoznali 45 bakterijskih vrst, ki so povezane z ugodnim, in 37 bakterijskih vrst, ki so povezane z neugodnim preživetjem ob zdravljenju z ZIKT. Pri vplivu na preživetje je pomembno razmerje med vrstami prisotnih bakterij, kar skupaj z zastopanostjo *Akkermansia muciniphila*, zajame kazalnik TOPOSCORE (34). V kontekstu zdravljenja z ZIKT črevesna mikrobiota torej predstavlja obetaven napovedni dejavnik terapevtskega odgovora.

### 4.3 VPLIV PREHRANSKIH UKREPOV NA ČREVESNO MIKROBIOTO TER IZIDE ZDRAVLJENJA RAKA

Sestava in raznolikost črevesne mikrobiote vplivata na odgovor in izide zdravljenja raka z imunoterapijo. Iz tega sledi, da bi ukrepi, povezani z modulacijo črevesne mikrobiote, pri onkoloških bolnikih lahko vodili v izboljšanje kliničnih izidov zdravljenja raka z imunoterapijo. Ukrepi, povezani s črevesno mikrobioto, vključujejo vse od fekalne transplantacije do različnih prehranskih ukrepov (25, 30–32). Večina navedenih ukrepov je trenutno predmet kliničnih študij in (še) ni del priporočil in smernic za zdravljenje onkoloških bolezni. Fekalna transplantacija predstavlja presaditev celotne mikrobiote iz gostitelja v prejemnika (25). Ker to ni prehranski ukrep, fekalna transplantacija ni predmet tega prispevka. V nadaljevanju so predstavljeni izsledki trenutnih raziskav vpliva prehranskih vlaknin in probiotikov.

#### 4.3.1 Prehranske vlaknine

Prehranske vlaknine so polimeri ogljikovih hidratov, ki se s prebavnimi encimi v črevesju ne morejo prebaviti. Predstavljajo torej neprebavljen del hrane, ki pa ga bakterije v črevesju lahko fermentirajo do kratkoverižnih maščobnih

kislin. Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) pri zdravi populaciji priporoča vnos vsaj 25 gramov prehranskih vlaknin dnevno za redno odvajanje blata in še več za preprečevanje kroničnih bolezni. Večina ljudi zadostnega vnosa vlaknin ne doseže (24, 35). Dobre vire prehranskih vlaknin predstavljajo žitarice, zelenjava, sadje, semena in oreščki (36). Proučevanje črevesne mikrobiote več kot 10.000 ljudi je pokazalo večjo raznolikost črevesne mikrobiote pri ljudeh, ki so tedensko zaužili več kot 30 vrst rastlinskih živil v primerjavi z ljudmi, ki so zaužili manj kot 10 vrst (24, 37).

Prehranjevanje s prehrano z visoko vsebnostjo vlaknin je bilo v kliničnih študijah bolnikov z rakom, zdravljenih z ZIKT, povezano z značilno zmanjšanim tveganjem za napredovanje bolezni in smrt (24). Vnos več kot 20 gramov prehranskih vlaknin pred začetkom zdravljenja melanoma z ZIKT je v klinični študiji značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni. Vsakih 5 dodatnih gramov zaužitih vlaknin je ob tem za 30 % zmanjšalo tveganje za napredovanje bolezni in smrt (38). Pomembno je poudariti, da je zgoraj opisana raziskava opazovalna, pri kateri vnos prehranskih vlaknin ni bil natančno nadzorovan, temveč so o njem poročali bolniki. Spencer in sod. so kasnejše napredovanje raka opazili tudi v predklinični študiji na modelu miši z melanomom, ki so jih zdravili z ZIKT in so prejemale prehrano, bogato s prehranskimi vlakninami. Raziskavo so ponovili tudi na t. i. modelu miši brez mikrobov z melanomom (angl. *germ-free mice*). Miši brez mikrobov so laboratorijske živali, ki so vzrejene v sterilnem in izoliranem okolju. V njihovih prebavilih zato ni nobenih mikroorganizmov, kar omogoča preučevanje izostanka vloge črevesne mikrobiote. V tem primeru prehrana, bogata s prehranskimi vlakninami ni vplivala na napredovanje bolezni. To potrjuje, da je vpliv prehranskih vlaknin povezan s črevesno mikrobioto (38). Prehrana z nizko vsebnostjo prehranskih vlaknin je bila poleg tega povezana s slabšim odgovorom na neoadjuvantno zdravljenje z ZIKT v opazovalni raziskavi bolnikov z melanomom (39). Trenutno poteka tudi randomizirana, dvojno slepa klinična študija, ki proučuje vpliv prehrane z visoko vsebnostjo (50 g/dan) ter prehrane s priporočeno vsebnostjo prehranskih vlaknin (20 g/dan) na izide zdravljenja melanoma z ZIKT (40).

Prehranske vlaknine so del priporočene prehrane onkoloških bolnikov. Vlaknine lahko med drugim pozitivno vplivajo na preprečevanje zaprtja, vendar je pomembno, da bolniki z uživanjem vlaknin ne pretiravajo, saj lahko pride do zmanjšanja vnosa esencialnih mikrohranil. Pri določenih bolnikih vnos vlaknin tudi odsvetujemo, npr. v fazi okrevanja po operacijah na črevesju (3). V procesu prehranske obravnave bolniku sestavimo individualiziran prehranski načrt glede

na njegove trenutne prehranske in presnovne potrebe in pri tem določimo tudi zanj priporočen vnos prehranskih vlaknin.

### 4.3.2 Probiotiki

Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki se uporabljajo predvsem za preventivno ali podporno zdravljenje prebavnih motenj ob okužbah prebavil ali zdravljenju s protimikrobnimi učinkovinami. Najdemo jih v obliki zdravil ali prehranskih dopolnil ter določenih mlečnih izdelkih in drugih fermentiranih živilih in pijačah (31). Komercialno dostopni probiotični izdelki običajno vsebujejo bakterije rodu *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*. Zaradi povezave črevesne mikrobiote in odgovora na zdravljenje z ZIKT v zadnjih letih proučujejo tudi njihovo potencialno vlogo pri bolnikih z rakom (25, 31).

V opazovalni klinični študiji bolnikov z melanomom, zdravljenih z ZIKT, jemanje komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov ni značilno vplivalo na odziv na zdravljenje in čas do napredovanja bolezni (38). V podskupini bolnikov s prehrano z zadostno količino zaužitih prehranskih vlaknin (vsaj 20 gramov/dan) pa so v primeru uporabe komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov opazili celo značilno slabše izide zdravljenja raka (38). V manjši opazovalni raziskavi bolnikov z napredovalim NDRP z mutacijo v genu za receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) uporaba komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov prav tako ni vplivala na klinične izide zdravljenja raka z ZIKT (41). Izvedena je bila tudi manjša intervencijska raziskava, kjer so pri zdravih posameznikih spremljali obnovo črevesne mikrobiote po uporabi antibiotikov. Uporaba probiotikov je celo zakasnila obnovo črevesne mikrobiote po jemanju antibiotikov (42). Zaenkrat torej rezultati predvsem opazovalnih raziskav ne prikazujejo koristi uporabe komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov na izide zdravljenja raka z ZIKT. Komercialno dostopni probiotiki se med seboj razlikujejo po sevih in količinski sestavi, kar v opazovalnih študijah in meta-analizah otežuje proučevanje njihove potencialne koristi, poleg tega pa je vprašljiva njihova medsebojna primerljivost. Opažanja bi se lahko dodatno preverilo v kontroliranih kliničnih študijah.

Poleg komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov poznamo tudi t. i. probiotike naslednje generacije (31). Kadar se proučujejo v okviru izidov zdravljenja z ZIKT, vsebujejo izbrane seve (samostojno ali v kombinaciji), povezane z ugodnimi izidi zdravljenja raka. Trenutno poteka veliko kliničnih študij, ki proučujejo njihov potencial pri izboljšanju izidov zdravljenja z ZIKT (31, 32). Primer je raziskava, ki pri bolnikih z NDRP in rakom ledvičnih celic, zdravljenih z ZIKT, proučuje vpliv dodajanja *Akkermansia muciniphila* (43).



Poseben primer predstavlja sev *Clostridium butyricum* (CBM588), ki ima v različnih državah različen zakonodajni status. V dveh randomiziranih kliničnih študijah faze 1 so poročali, da je uporaba CBM588 pri bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic značilno podaljšala čas do napredovanja bolezni (44) oziroma celokupno preživetje (45). Povezavo med jemanjem CBM588 in značilno daljšim celokupnim preživetjem ob zdravljenju z ZIKT so pokazali tudi v več retrospektivnih študijah pri bolnikih z NDRP (46, 47).

## 5 SKLEP

Onkološki bolniki so izrazito ogroženi za razvoj motenj prehranjenosti in s tem povezanih stanj, predvsem podhranjenosti, sarkopenije in kaheksije, ki predstavljajo neodvisne napovedne dejavnike slabših izidov vseh vrst zdravljenja raka, vključno z zdravljenjem z ZIKT. Na izboljšanje prehranskega in presnovnega stanja teh bolnikov lahko dokazano vplivamo s prehranskimi ukrepi v procesu individualizirane prehranske obravnave, ki predstavlja ključen del celostnega multidisciplinarnega terapevtskega pristopa in pomembno prispeva k varnosti in učinkovitosti onkološkega zdravljenja. Številne novejšje raziskave opisujejo prehranske ukrepe, s katerimi bi lahko potencialno vplivali na izide zdravljenja z ZIKT, med drugim tudi z modulacijo črevesne mikrobiote. Objavljeni podatki nakazujejo predvsem koristen vpliv ustrezne vnosa prehranskih vlaknin, ki jih je treba v prehrano onkoloških bolnikov vključevati skladno z njihovimi prehranskimi potrebami in kliničnim stanjem. Za rutinsko uporabo komercialno dostopnih probiotičnih izdelkov pri bolnikih, zdravljenih z ZIKT, trenutno ni na voljo zadostnih dokazov o klinični koristi. Navedeni ukrepi zaenkrat tudi niso vključeni v strokovna priporočila. Trenutno potekajo nove raziskave s t. i. probiotiki naslednje generacije z izbranimi sevi, ki bodo v prihodnjih letih prinesle nova spoznanja o njihovi potencialni koristi pri bolnikih, zdravljenih z ZIKT.

## 6 LITERATURA

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*. 2017 Feb;36(1)
2. Rotovnik Kozjek N, Tonin G, Puzigača L, Veninšek G, Pirkmajer S, Košir Božič T, et al. Terminologija klinične prehrane: Motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezana stanja. *Slovenian Medical Journal*. 2023 Sep 27;1–15.
3. Rotovnik Kozjek N, Mlakar Mastnak D, Kogovšek K, Sedej I, Peklaj E. *Prehrana in rak*. V: Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489–95.
5. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Jul 20;38(21):2438–53.
6. Marra M, Santarpia L, Montagnese C, Alfonsi L, Caldara A, Contaldo F, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a predictor of survival in patients with advanced cancer. 2009. p. 318–20.
7. Pinato DJ, North B V, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer*. 2012 Apr 20;106(8):1439–45.
8. van Bokhorst-de van der Schuer, van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer*. 1999 Aug 1;86(3):519–27.
9. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clinical Nutrition*. 2011 Apr;30(2):135–42.
10. Nourissat A, Vasson MP, Merrouche Y, Bouteloup C, Goutte M, Mille D, et al. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Jun;44(9):1238–42.
11. Wan M, Zhang L, Chen C, Zhao D, Zheng B, Xiao S, et al. GLIM Criteria-Defined Malnutrition Informs on Survival of Nasopharyngeal Carcinoma Patients Undergoing Radiotherapy. *Nutr Cancer*. 2022 Sep 14;74(8):2920–9.
12. Landgrebe M, Tobberup R, Carus A, Rasmussen HH. GLIM diagnosed malnutrition predicts clinical outcomes and quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Clinical Nutrition*. 2023 Feb;42(2):190–8.
13. Lee DU, Fan GH, Hastie DJ, Addonizio EA, Suh J, Prakasam VN, et al. The clinical impact of malnutrition on the postoperative outcomes of patients undergoing colorectal resection surgery for colon or rectal cancer: Propensity score matched analysis of 2011–2017 US hospitals. *Surg Oncol*. 2021 Sep;38:101587.
14. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2017 Dec;36(6):1473–82.
15. Hoobler R, Herrera M, Woodruff K, Sanchez A, Coletta AM, Chaix A, et al. Malnutrition Risk Is Associated With All-Cause Mortality and Chemotherapy Complications Among Adults Diagnosed With Diverse Cancer Types: A Retrospective Cohort Study. *J Acad Nutr Diet*. 2025 Sep;125(9):1242-1255.e10.
16. Muscaritoli M, Modena A, Valerio M, Marchetti P, Magarotto R, Quadrini S, et al. The Impact of NUTRITIONAL Status at First Medical Oncology Visit on Clinical Outcomes: The NUTRIONCO Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 15;15(12):3206.
17. Quintana JM, Larrea N, Martin J, Bolinaga I, Sarasqueta C, Perales A, et al. Impact of GLIM-criteria-defined malnutrition on

- outcomes in gastrointestinal cancer patients. *Nutrition*. 2026 Feb;142:112980.
18. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate JM, et al. Nutritional Status Affects Treatment Tolerability and Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients: Results of an AGEO Prospective Multicenter Study. *Oncology*. 2011;81(5-6):395-402.
  19. Mao T, Yorke J, Zhang X, Shi Y, Wang J, Kong X, et al. The relationship between nutritional status and prognosis in advanced gastrointestinal cancer patients in palliative care: a prospective cohort study. *Supportive Care in Cancer*. 2024 Oct 1;32(10):697.
  20. Klute KA, Brouwer J, Jhawer M, Sachs H, Gangadin A, Ocean A, et al. Chemotherapy dose intensity predicted by baseline nutrition assessment in gastrointestinal malignancies: A multicentre analysis. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:189-200.
  21. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021 May;40(5):2898-913.
  22. Rotovnik Kozjek N, Tonin G, Puzigača L, Veninšek G, Pirkmajer S, Košir Božič T, et al. Terminologija klinične prehrane: Načrt prehranskih ukrepov in organizacija prehranske oskrbe v zdravstvenih in negovalnih ustanovah. *Slovenian Medical Journal*. 2024 Feb 16;1-16.
  23. Yang W, Lei C, Song S, Jing W, Jin C, Gong S, et al. Immune checkpoint blockade in the treatment of malignant tumor: current state and future strategies. *Cancer Cell Int*. 2021 Dec 2;21(1):589.
  24. Gamrath L, Pedersen TB, Møller MV, Volmer LM, Holst-Christensen L, Vestermarck LW, et al. Role of the Microbiome and Diet for Response to Cancer Checkpoint Immunotherapy: A Narrative Review of Clinical Trials. *Curr Oncol Rep*. 2025 Jan 3;27(1):45-58.
  25. Hribernik N, Berlec K, Marinšek Logar R. Vpliv mikrobiote na delovanje imunskega sistema in zaviralcev imunskih kontrolnih točk. *Slovenian Medical Journal*. 2022 Oct 24;1-8.
  26. Li S, Wang T, Tong G, Li X, You D, Cong M. Prognostic Impact of Sarcopenia on Clinical Outcomes in Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Aug 26;11.
  27. Deng HY, Chen ZJ, Qiu XM, Zhu DX, Tang XJ, Zhou Q. Sarcopenia and prognosis of advanced cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021 Oct;90:111345.
  28. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021 Dec;127(6):617-26.
  29. Deng Y, Zhao L, Huang X, Zeng Y, Xiong Z, Zuo M. Contribution of skeletal muscle to cancer immunotherapy: A focus on muscle function, inflammation, and microbiota. *Nutrition*. 2023 Jan;105:111829.
  30. Fernandez E, Wargo JA, Helmink BA. The Microbiome and Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*. 2025 Jun 24;333(24):2188-96.
  31. Elknief A, Routy B, Derosa L, Bolte L, Wargo JA, McQuade JL, et al. Gut Microbiota in Immuno-Oncology: A Practical Guide for Medical Oncologists With a Focus on Antibiotics Stewardship. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2025 Jun;45(3).
  32. Kang X, Lau HCH, Yu J. Modulating gut microbiome in cancer immunotherapy: Harnessing microbes to enhance treatment efficacy. *Cell Rep Med*. 2024 Apr;5(4):101478.
  33. Derosa L, Routy B, Thomas AM, Iebba V, Zalcman G, Friard S, et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2022 Feb 3;28(2):315-24.
  34. Derosa L, Iebba V, Silva CAC, Piccinno G, Wu G, Lordello L, et al. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. *Cell*. 2024 Jun 20;187(13):3373-3389.e16.
  35. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal*. 2010 Mar;8(3).
  36. Dhingra D, Michael M, Rajput H, Patil RT. Dietary fibre in foods: a review. *J Food Sci Technol*. 2012 Jun 12;49(3):255-66.
  37. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, Morton JT, Gonzalez A, Ackermann G, et al. American Gut: an Open Platform for Citizen Science Microbiome Research. *mSystems*. 2018 Jun 26;3(3).
  38. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, McCulloch JA, Vezina M, Cogdill AP, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science* (1979). 2021 Dec 24;374(6575):1632-40.
  39. Simpson RC, Shanahan ER, Batten M, Reijers ILM, Read M, Silva IP, et al. Diet-driven microbial ecology underpins associations between cancer immunotherapy outcomes and the gut microbiome. *Nat Med*. 2022 Nov 22;28(11):2344-52.
  40. Fariñas RM, Jiang Y, Levy EJ, Hwang C, Wang J, Burton EM, et al. Diet and Immune Effects Trial (DIET)- a randomized, double-blinded dietary intervention study in patients with melanoma receiving immunotherapy. *BMC Cancer*. 2024 Dec 4;24(1):1493.
  41. Luo WC, Mei SQ, Huang ZJ, Chen ZH, Zhang YC, Yang MY, et al. Correlation of distribution characteristics and dynamic changes of gut microbiota with the efficacy of immunotherapy in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2024 Apr 2;22(1):326.
  42. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashirades S, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018 Sep;174(6):1406-1423.e16.
  43. Thibault Alain. A Study of Oncobax®-AK in Patients With Advanced Solid Tumors [Internet]. [cited 2026 Feb 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865730>
  44. Dizman N, Meza L, Bergerot P, Alcantara M, Dorff T, Lyou Y, et al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*. 2022 Apr 28;28(4):704-12.
  45. Ebrahimi H, Dizman N, Meza L, Malhotra J, Li X, Dorff T, et al. Cabozantinib and nivolumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*. 2024 Sep 28;30(9):2576-85.
  46. Tomita Y, Ikeda T, Sakata S, Saruwatari K, Sato R, Iyama S, et al. Association of Probiotic Clostridium butyricum Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020 Oct 1;8(10):1236-42.
  47. Tomita Y, Sakata S, Imamura K, Iyama S, Jodai T, Saruwatari K, et al. Association of Clostridium butyricum Therapy Using the Live Bacterial Product CBM588 with the Survival of Patients with Lung Cancer Receiving Chemoimmunotherapy Combinations. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 21;16(1):47.



# ODPREDPISOVANJE ZAVIRALCEV PROTONSKE ČRPALKE: KLINIČNA PRIMERA

## DEPRESCRIBING OF PROTON PUMP INHIBITORS: CLINICAL CASES

AVTORICI / AUTHORS:

Mojca Nastran, mag. farm.<sup>1</sup>  
asist. Nuša Japelj, mag. farm.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> *Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik*

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

<sup>3</sup> *Lekarna Barsos,  
Gregorčičeva ulica 9, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nusa.japelj@ffa.uni-lj.si



## 1 UVOD

Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) sodijo med najpogosteje predpisana zdravila (1). Uporabljajo se zlasti za zdravljenje

### POVZETEK

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke je pogosto neskladno s smernicami, velikokrat so namreč predpisani brez jasne indikacije, v predolgem trajanju ali v previsokih odmerkih. To povečuje breme zdravljenja z zdravili, tveganje za neželene učinke in klinično pomembne interakcije. Pri bolnikih z neustrezno predpisanim zaviralcem protonske črpalke je zato utemeljena ukinitvev ali znižanje odmerka v okviru načrtovanega in nadzorovanega procesa odpredpisovanja. Prispevek povzema ključne smernice in strokovna priporočila za odpredpisovanje zaviralcev protonske črpalke ter z dvema kliničnima primeroma ponazori praktično izvedbo tega procesa.

### KLJUČNE BESEDE:

klinični primeri, neželeni učinki zdravil, odpredpisovanje, polifarmakoterapija, zaviralci protonske črpalke

### ABSTRACT

Treatment with proton pump inhibitors is frequently inconsistent with clinical guidelines, as these medicines are often prescribed without a clear indication, for prolonged periods, or at excessively high doses. This increases the medication burden, the risk of adverse effects, and clinically significant drug–drug interactions. In patients with inappropriately prescribed proton pump inhibitors, discontinuation or dose reduction within a planned and supervised deprescribing process is therefore warranted. This article summarizes guidelines and expert recommendations for proton pump inhibitors deprescribing and illustrates their practical implementation through two clinical cases.

### KEY WORDS:

adverse drug reactions, case reports, deprescribing, polypharmacy, proton pump inhibitors

gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB), peptičnega ulkusa ter pri preprečevanju gastrointestinalnih neželenih učinkov nesteroidnih antirevmatikov, vključno z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline (2). Pri večini bolnikov so ZPČ indicirani za kratkotrajno uporabo, običajno v trajanju od 4 do 8 tednov, ki ima ugoden varnostni profil (2).

Kljub jasno opredeljenim indikacijam pa ostaja pomembna težava neprimerno predpisovanje ZPČ, brez z dokazi pod-

prte indikacije, v predolgem trajanju ali v previsokih odmerkih, ki je prisotno pri več kot polovici ambulantnih bolnikov in pri približno dveh tretjinah hospitaliziranih bolnikov (2–4). Neprimerno predpisovanje povečuje breme zdravljenja z zdravili, kar vodi v slabše sodelovanje bolnikov in poveča tveganje za napake pri zdravljenju z zdravili ter hospitalizacijo (5, 6). Dolgotrajna uporaba ZPČ je povezana tudi z večjim tveganjem za neželene učinke, ki so posledica višjega pH v želodcu, npr. manjša absorpcija magnezija, kalcija, železa in vitamina B12, ali pa posledica spremembe črevesne mikrobiote ob spremenjenem pH želodca, npr. okužbe z enterokoki in *Clostridioides difficile* (5–7). Posebno pozornost zahtevajo tudi interakcije ZPČ z drugimi zdravili. Na ravni farmakokinetike ZPČ vplivajo na absorpcijo, presnovo in izločanje nekaterih zdravilnih učinkovin (8), kar lahko vodi v klinično pomembne interakcije, na primer povečanega tveganja za resne srčno-žilne dogodke pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s klopidogetrelom in omeprazolom (9). Na ravni farmakodinamike ZPČ spremenijo sestavo črevesnega mikrobioma (10, 11), ki ima pomembno vlogo pri odzivu na imunoterapijo raka z zaviralci imunskih kontrolnih točk (12). Sočasna uporaba ZPČ ob uvedbi zaviralcev imunskih kontrolnih točk je bila pri bolnikih z napredovalim rakom povezana s skoraj polovico krajšim celokupnim preživetjem (13, 14).

Zaradi navedenega je ob uvedbi ZPČ nujno opredeliti pričakovano trajanje zdravljenja ter redno presojsati ustreznost

za ponoven predpis. Pri bolnikih brez jasne indikacije za nadaljevanje zdravljenja ali pri uporabi previsokih odmerkov je treba ZPČ ukiniti ali odmerek zmanjšati v okviru načrtovanega in nadzorovanega procesa odpredpisovanja, pri čemer se je smiselno opreti na uveljavljene klinične smerice (2) ali strokovna priporočila (15–18).

## 2 PRIKAZ PRIMEROV

V nadaljevanju sta predstavljena dva klinična primera, ki ponazarjata izvajanje odpredpisovanja ZPČ v realnem kliničnem okolju. Številka soglasja Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko: 0120-267/2023-2711-9.

### 2.1 KLINIČNI PRIMER Z UKINITVIJO ZAVIRALCA PROTONSKE ČRPALKE

67-letna gospa je bila sprejeta za diagnostiko spremembe v desnem spodnjem pljučnem režnju. Ob sprejemu smo pridobili podatke o zdravljenju z ZPČ in o sočasni terapiji, ki so prikazani v preglednici 1. Bolnica je prejela esomeprazol 40 mg enkrat dnevno, ki je bil uveden tri mesece pred hospitalizacijo po gastroskopiji zaradi potrjene okužbe s *Helicobacter pylori*, gastritisa in simptomov GERB.

**Preglednica 1:** Zgodovina zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in ostalimi zdravili ob sprejemu – klinični primer z ukinitvijo zaviralca protonske črpalke.

**Table 1:** Proton pump inhibitor therapy and other medicines at admission – clinical case of proton pump inhibitor discontinuation.

Zgodovina zdravljenja z ZPČ	
Zdravilna učinkovina, jakost, režim odmerjanja	Esomeprazol 40 mg 1x dnevno.
Razlog uvedbe	Pred tremi meseci opravljena gastroskopija, potrjena okužba s <i>Helicobacter pylori</i> , gastritis, prisotni tudi simptomi GERB.
Trajanje zdravljenja	3 mesece.
Težave z želodčno kislino pred uvedbo ZPČ	Da, po uvedbi ZPČ so izzvenele.
Trenutne težave z želodčno kislino	Ne.
Poskus ukinitve ZPČ v preteklosti	Da, enkrat ji je zmanjkalo zdravila, ob tem pojav povratnih simptomov.
Ostala terapija ob sprejemu	
Zdravilna učinkovina, jakost, režim odmerjanja	Apiksaban 5 mg 2x dnevno, bisoprolol 1,25 mg 2x dnevno, diazepam 2 mg po potrebi, peroralni prehranski dodatek.

ZPČ: zaviralec protonske črpalke; GERB: gastroezofagealna refluksna bolezen

## 2.2 KLINIČNI PRIMER Z ZNIŽANJEM ODMERKA ZAVIRALCA PROTONSKE ČRPALKE

71-letna gospa je bila sprejeta za diagnostiko spremembe v desnem zgornjem pljučnem režnju. Ob sprejemu smo pridobili podatke o zdravljenju z ZPČ in o sočasni terapiji, ki so prikazani v preglednici 2. Ob sprejemu je prejela esomeprazol 40 mg enkrat dnevno, ki je bil uveden pred osmimi leti po gastroskopiji in potrjeni okužbi s *Helicobacter pylori*.

# 3 UKREPANJE S SVETOVANJEM

## 3.1 KLINIČNI PRIMER Z UKINITVIJO ZAVIRALCA PROTONSKE ČRPALKE

Glede na indikacijo za uvedbo ZPČ, trajanje zdravljenja in odsotnost težav, povezanih z želodčno kislino, smo pri prvi bolnici predlagali ukinitvev ZPČ (preglednica 1). Zaradi

pojava povratnih simptomov ob predhodnem poskusu prenehanja jemanja ZPČ smo svetovali postopno ukinitvev zdravljenja. Predlog je bil s strani zdravnika sprejet in zapišan v odpustno pismo: »ZPČ (esomeprazol 40 mg) je bil uveden aprila 2025 za eradikacijo *Helicobacter pylori*. Ob odsotnosti simptomov zdravljenje ni več potrebno, zato ga ukinjamo. Gospa bo 1–2 tedna prejela znižan odmerek (esomeprazol 20 mg), nato bo z jemanjem prenehala. Bolnici so bile predane ustne in pisne informacije, kako ukrepati ob morebitnem pojavu povratnih simptomov (na primer: zgaga, refluks, bolečine, nelagodje v želodcu, izguba apetita) ob ukinitvi ZPČ. Ti povratni simptomi so posledica ukinitvev oz. znižanja odmerka zdravila ob prehodno povečanem izločanju želodčne kisline in niso nujno odraz bolezni v prebavilih. So običajno blagi do zmerni in so prehodne narave ter običajno izzvenijo v nekaj dneh do nekaj tednih po ukinitvi zdravila.«

Uspešnost intervencije odpredpisovanja ZPČ smo ovrednotili z dvema telefonskima klicema, in sicer 30 ( $\pm$  7 dni) in 90 dni ( $\pm$  7 dni) po odpustu. Ob prvem klicu je bolnica poročala, da je sledila navodilom in jemala znižan odmerek ZPČ brez pojava povratnih simptomov. Pet dni po odpustu je bila sicer sprejeta v drugo bolnišnico, kjer je med hospitalizacijo prejela pantoprazol 40 mg dnevno. Ob drugem

*Preglednica 2: Zgodovina zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in ostalimi zdravili ob sprejemu – klinični primer z znižanjem odmerka zaviralca protonske črpalke.*

**Table 2: Proton pump inhibitor therapy and other medicines at admission – clinical case of proton pump inhibitor dose reduction.**

Zgodovina zdravljenja z ZPČ	
Zdravilna učinkovina, jakost, režim odmerjanja	Esomeprazol 40 mg 1x dnevno.
Razlog uvedbe	Pred osmimi leti opravljena gastroskopija in potrjena okužba s <i>Helicobacter pylori</i> .
Trajanje zdravljenja	8 let.
Težave z želodčno kislino pred uvedbo ZPČ	Da, po uvedbi ZPČ so izzvenele.
Trenutne težave z želodčno kislino	Ne.
Poskus ukinitvev ZPČ v preteklosti	Ne.
Ostala terapija ob sprejemu	
Zdravilna učinkovina, jakost, režim odmerjanja	Ezetimib 10 mg 1x dnevno, atorvastatin 80 mg 1x dnevno, spironolakton 25 mg 1x dnevno, empagliflozin 10 mg 1x dnevno, bisoprolol 1,25 mg 1x dnevno, acetilsalicilna kislina 100 mg 1x dnevno, rivaroksaban 2,5 mg 2x dnevno, furosemid 40 mg 1x dnevno, holekalciferol 8.000 i.e. 1x tedensko.

ZPČ: zaviralec protonske črpalke; GERB: gastroezofagealna refluksna bolezen

klicu je navedla, da ZPČ ne jemlje več, povratnih simptomov ni imela. Upoštevala je tudi nefarmakološke ukrepe, in sicer dvignjeno vzglavje postelje ter izogibanje prehranskim sprožilcem. V tem obdobju so ji diagnosticirali pljučnega raka in je že prejela imunoterapijo s cemiplimabom.

### 3.2 KLINIČNI PRIMER Z ZNIŽANJEM ODMERKA ZAVIRALCA PROTONSKE ČRPALKE

Pri drugi bolnici smo glede na trenutno prepoznano indikacijo, to je preprečevanje razjed prebavil ob jemanju acetilsalicilne kisline, svetovali znižanje odmerka ZPČ (preglednica 2). Predlog je bil s strani zdravnika sprejet in zapisan v odpustno pismo, med drugim: »Glede na prepoznano indikacijo (jemanje acetilsalicilne kisline) smo znižali odmerek ZPČ na 20 mg (bolnica prejme e-recept za esomeprazol 20 mg).«

Tudi v tem primeru smo uspešnost intervencije odpredpisovanja ZPČ ovrednotili z dvema telefonskima klicema. Ob prvem klicu, 30 ( $\pm$  7 dni) dni po odpustu, je bolnica poročala, da je sledila navodilom in jemala znižan odmerek ZPČ. Navajala je občasno zmerno bolečino v želodcu, nekajkrat je zato vzela antacid, ki je pomagal. Ob drugem klicu ni navajala povratnih simptomov. Nefarmakoloških ukrepov ni izvajala. V tem obdobju so ji diagnosticirali pljučnega raka in je že prejela obsevanje.

## 4 RAZPRAVA

Smernice za odpredpisovanje ZPČ priporočajo, da se odločanje začne s presojo indikacije za zdravljenje (2). Najprej je potrebno ugotoviti razlog uvedbe ZPČ in trajanje zdravljenja. V prvem koraku izključimo indikacije za dolgotrajno uporabo, kot so sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov pri bolnikih z visokim tveganjem za krvavitve iz prebavil (19), anamneza krvavečega peptičnega ulkusa, ezofagitis stopnje C ali D po Losangeleški klasifikaciji (20) ter redkejša indikacije, kot sta Barrettov požiralnik in Zollinger–Ellisonov sindrom (2). Če indikacije za dolgotrajno uporabo ni, presodimo, ali je bil ZPČ uveden za kratkotrajno zdravljenje, ki je že zaključeno, na primer za GERB ali ezofagitis stopnje A ali B po Losangeleški klasifikaciji (20) po 4–8 tednih zdravljenja, za peptični ulkus po 2–12 tednih zdravljenja, po zaključeni eradikaciji okužbe s *Helicobacter*

### KLJUČNA SPOROČILA

- Dolgotrajna uporaba zaviralcev protonskih črpalk spremeni črevesni mikrobiom, ki pomembno vpliva na odziv na imunoterapijo raka z zaviralci imunskih kontrolnih točk.
- Ob uvedbi zaviralcev protonskih črpalk je treba opredeliti pričakovano trajanje zdravljenja in redno preverjati ustreznost indikacije.
- Pri bolnikih brez jasne indikacije ali ob previsokih odmerkih je smiselno zaviralce protonskih črpalk odpredpisati po uveljavljenih smernicah.
- Ključni elementi odpredpisovanja so sistematična prepoznavna primernih bolnikov, strukturirano svetovanje in spremljanje z oceno simptomov.
- Bolnika je treba seznaniti z razlogi za odpredpis ter ukrepi za obvladovanje morebitnih povratnih simptomov.

*pylori* ali po profilaksi stresne razjede med bivanjem v enoti intenzivne nege in terapije, kadar bolnik takšne obravnave ne potrebuje več (2). Tudi bolniki brez jasno prepoznane ali dokumentirane indikacije so primerni za poskus odpredpisovanja ZPČ (2). Pri bolnikih, primernih za odpredpisovanje ZPČ, smernice dopuščajo takojšnjo ukinitve, postopno znižanje odmerka ali uporabo po potrebi, pri čemer se način izbire individualno (2). Ključen del postopka sta strukturirano svetovanje in spremljanje bolnika, praviloma po 4 in 12 tednih, z oceno nadzora simptomov in po potrebi prilagoditvijo terapije (2). Bolnike je treba seznaniti z razlogi za odpredpisovanje ter z možnostjo pojava prehodnih povratnih simptomov zaradi povratne hipersekrecije želodčne kisline (2). Ti se večinoma uspešno obvladujejo z nefarmakološkimi ukrepi ter po potrebi z alginati in/ali antacidi (2). Ob vztrajanju simptomov kljub tem ukrepom je smiselno razmisliti o testiranju na *Helicobacter pylori* ali ponovni uvedbi ZPČ v najnižjem učinkovitem odmerku, z novo presojo možnosti odpredpisovanja po 2–4 tednih (2). Predstavljena klinična primera sta del potekajoče prospektivne intervencijske raziskave, katere cilj je ovrednotiti izvedljivost odpredpisovanja ZPČ pri bolnikih s sumom ali potrjeno diagnozo pljučnega raka. Odpredpisovanje poteka po protokolu, prilagojenem na podlagi obstoječih smernic (2), ki ga je za onkološke bolnike razvila interdisciplinarna skupina strokovnjakov s področij medicine in farmacije. V raziskavo so vključeni hospitalizirani bolniki, napoteni na diagnostično obravnavo zaradi suma na pljučnega raka ali ponovno diagnostiko že potrjenega pljučnega raka, ki ob sprejemu

prejemajo ZPČ. Primerne bolnike za odpredpis ZPČ identificira klinični farmacevt, odločitev o odpredpisovanju pa je sprejeta v soglasju z lečečim zdravnikom. Priporočilo je dokumentirano v odpustnem pismu, sledi pa strukturirano svetovanje in spremljanje bolnikov po 30 ( $\pm$  7 dni) in 90 dneh ( $\pm$  7 dni) v skladu s smernicami (2), ki ju izvajajo farmacevti. Trenutno je v raziskavo vključenih 91 bolnikov. Od začetka raziskave maja 2025 do konca leta 2025 je bilo 62 % (56/91) bolnikov primernih za odpredpisovanje ZPČ, in sicer za takojšnjo ukinitvev (45 %, 25/56), postopno ukinitvev (25 %, 14/56), znižanje odmerka (27 %, 15/56) ali prehod na uporabo po potrebi (4 %, 2/56). Med bolniki, pri katerih je bil predlagan odpredpis ZPČ, je bil ta po 30 in 90 dneh uspešen pri 76 % dosegljivih bolnikov (39/51 oziroma 26/34). O povratnih simptomih je poročalo 35 % (18/51) bolnikov po 30 dneh in 26 % (9/34) po 90 dneh.

## 5 SKLEP

ZPČ so zdravilne učinkovine, pri katerih je priložnost za odpredpisovanje pogosta in klinično pomembna. Sistematičen pregled terapije s poudarkom na pridobivanju najboljše možne zgodovine zdravljenja z zdravili, presoja indikacije na podlagi obstoječih smernic, individualno načrtovan pristop k odpredpisovanju ter usmerjeno svetovanje bolnikom omogočajo varno in uspešno ukinitvev ali znižanje odmerka pri večini primernih bolnikov. Pri bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk, lahko odpredpisovanje ZPČ prispeva k ohranitvi polnega terapevtskega učinka systemskega zdravljenja raka in s tem potencialno tudi k daljšemu preživetju. Odpredpisovanje ZPČ tako predstavlja pomemben prispevek farmacevtov k racionalni, varni in z dokazi podprti uporabi zdravil.

## 6 LITERATURA

- Kostnapfel T, Albrecht T. Poraba zdravil, predpisanih na recept v Sloveniji v letu 2023 [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [cited 2026 Jan]. Available from: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/05/Zdravila-na-recept-2023-Final-9.5.2024.pdf>
- Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017 May;63(5):354-364.
- Heidelberg JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012 Jul;5(4):219-32.
- Ravbar N, Kerec Kos M, Jošt M, Čebren Lipovec N, Knez L. Deprescribing proton pump inhibitors: A study in hospitalized patients in Slovenia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2023 Jul;61(7):306-314.
- Lee TC, McDonald EG. Deprescribing proton pump inhibitors: overcoming resistance. *JAMA Intern Med*. 2020 Apr;180(4):571-573.
- Hayes KN, Nakhla NR, Tadrous M. Further evidence to monitor long-term proton pump inhibitor use. *JAMA Netw Open*. 2019 Nov;2(11):e1916184.
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):682-691.e2.
- Wolfe MM. Proton pump inhibitors: overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders [Internet]. UpToDate; 2024 [cited 2025 Dec]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders>
- Muthiah MD, Zheng H, Chew NWS, Xiao J, Lim LG, Tan HC, et al. Outcomes of a multi-ethnic Asian population on combined treatment with clopidogrel and omeprazole in 12,440 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Oct;52(3):925-933.
- Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020 Jan 17;11(1):362.
- Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018 Mar 29;555(7698):623-628.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):91-97.
- Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol*. 2020 Apr;31(4):525-531.
- Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, Abuhelwa AY, Logan JM, Badaoui S, et al. Efficacy of first-line atezolizumab combination therapy in patients with non-small cell lung cancer receiving proton pump inhibitors: post hoc analysis of IMpower150. *Br J Cancer*. 2022 Jan;126(1):42-47.
- NHS. Proton pump inhibitors (PPIs): long term safety and gastroprotection [Internet]. PrescQIPP; 2020 [cited 2025 Dec]. Available from: <https://www.prescqipp.info/media/5085/267-ppis-long-term-safety-and-gastroprotection-20.pdf>
- Primary Health Tasmania. A guide to deprescribing proton pump inhibitors [Internet]. Tasmania: Primary Health Tasmania; 2019 [cited 2025 Dec]. Available from: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2023/03/A-guide-to-deprescribing-proton-pump-inhibitors.pdf>
- NSW Therapeutic Advisory Group Inc. Deprescribing guide for proton pump inhibitors (PPIs) [Internet]. NSW: NSW Therapeutic

- Advisory Group Inc.; 2018 [cited 2025 Dec]. Available from: <https://www.nswtag.org.au/wp-content/uploads/2018/06/1.9-Deprescribing-Guide-for-Proton-Pump-Inhibitors-PPIs.pdf>
18. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: Expert review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1334-1342.
  19. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M, et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn*. 2015;84(1):3-15. Available from: <https://www.dlib.si/stream/URN:NBN:SI:DOC-KMV0ODM9/1a6d69c0-4b35-4665-831b-9299bcb161bf/PDF>
  20. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172-80. doi: 10.1136/gut.45.2.172.

# ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK – KLINIČNI PRIMER

## ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS – CASE REPORT

AVTORICA / AUTHOR:

Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mateja.stopinsekrajsp@ukc-mb.si



### POVZETEK

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk predstavlja pomemben pristop v sistemske zdravljenju bolnikov z rakom. Zaradi drugačnega načina delovanja v primerjavi s klasičnimi citostatiki ali tarčnimi zdravili imajo ta zdravila drugačne neželene učinke, govorimo o imunsko pogojenih neželenih učinkih. Ti neželeni učinki lahko prizadejejo katerikoli organ ali tkivo v telesu, klinična slika pa je podobna avtoimunskim boleznim. Pomembno je, da smo tako zdravstveni delavci kot bolniki seznanjeni z možnimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki, saj sta le tako možna pravočasna prepoznavanje in zdravljenje, kar je nujno za preprečevanje težjih zapletov. V prispevku bo prikazan primer zdravljenja raka dojke s kombinacijo imunoterapije in kemoterapije ter zapletov, ki so se pojavili ob tem.

### KLJUČNE BESEDE:

imunoterapija, neželeni učinki, rak dojke, zaviralci imunskih kontrolnih točk

### ABSTRACT

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors is an important approach in the systemic treatment of cancer patients. Due to their different mechanism of action compared to chemotherapy or targeted therapies, these drugs are associated with different adverse events, known as immune-related adverse events. These adverse events can affect any organ or tissue in the body, and their clinical presentation resembles that of autoimmune diseases. It is important that both healthcare professionals and patients are familiar with potential immune-related adverse events, as this is crucial to ensure timely recognition and treatment, which is essential for preventing severe complications. This article presents a case of breast cancer patient treated with a combination of immunotherapy and chemotherapy, as well as the complications that occurred during treatment.

### KEY WORDS:

adverse events, breast cancer, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy

# 1 UVOD

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (v nadaljevanju imunoterapija) v zadnjih letih predstavlja pomemben pristop v sistemskem zdravljenju bolnikov z rakom. Zaviralci imunskih kontrolnih točk so monoklonska protitelesa, ki imajo drugačen način delovanja kot klasični citostatiki ali tarčna zdravila, posledično imajo drugačne neželene učinke, govorimo o imunsko pogojenih neželenih učinkih. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z imunoterapijo ali tudi več mesecev po tem, ko je terapija že zaključena. Prizadenejo lahko katerikoli organ ali tkivo, v večini primerov so blagi do zmerni, opisani pa so tudi primeri pojava hudih in življenje ogrožajočih neželenih učinkov. Pomembna je njihova zgodnja prepoznavna in zdravljenje, kot tudi multidisciplinaren pristop z namenom preprečevanja resnih zapletov (1–3). V nadaljevanju prispevka bo prikazan primer zdravljenja raka dojke s kombinacijo imunoterapije in kemoterapije ter zapletov, ki so se pojavili ob tem.

## 2 PRIKAZ PRIMERA

### 2.1 PRVIČ PRI ONKOLOGU

Primer prikazuje 45-letno bolnico z lokalno omejenim trojno negativnim rakom dojke, pri kateri je bila na mamarnem konziliju svetovana uvedba predoperativnega sistemskega

#### KLJUČNA SPOROČILA

- Imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z zaviralci imunskih kontrolnih točk ali tudi več mesecev po tem, ko je terapija že zaključena.
- Imunsko pogojeni neželeni učinki lahko prizadenejo katerikoli organ ali tkivo v telesu, klinična slika je podobna avtoimunskim boleznim.
- Pomembna je njihova zgodnja prepoznavna in zdravljenje, kot tudi multidisciplinaren pristop z namenom preprečevanja resnih zapletov.

zdravljenja v kombinaciji kemoterapije in imunoterapije. Ob postavitvi diagnoze je bila gospa brez pridruženih bolezni, brez redne terapije in brez pomembnih odstopanj v rezultatih laboratorijskih preiskav. Uvedeno je bilo zdravljenje s paklitakselom, karboplatinom in pembrolizumabom. Namen predoperativnega sistemskega zdravljenja raka dojke je zmanjšanje tumorja pred operacijo in posledično zmanjšanje obsega operacije, hkrati pa nam omogoča oceno odziva tumorja na prejeta terapijo in možnost prilagoditve pooperativnega zdravljenja.

### 2.2 IMUNSKO POGOJENI TIROIDITIS

Približno mesec dni po prvi aplikaciji pembrolizumaba se je pri gospe glede na kontrolne vrednosti ščitničnih hormonov, določene pred uvedbo terapije s pembrolizumabom, razvila hipertiroza. Ob kontroli v tirolški ambulanti je bilo svetovano spremljanje vrednosti ščitničnih hormonov brez uvedbe specifične terapije, pričakovan je bil prehod v hipotirozo. Glede na časovnico in zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk je bil postavljen sum na imunsko pogojeni tiroiditis s prehodno hipertirozo. Po mesecu dni od pojava hipertiroze je prišlo do prehoda v hipotirozo, uvedeno je bilo nadomestno zdravljenje z levotiroksinom v odmerku 50 µg/dan s postopnim večanjem odmerka po 25 µg vsake tri dni do 100 µg/dan. Ob spremljanju vrednosti ščitničnih hormonov so odmere levotiroksina v tirolški ambulanti sproti prilagajali do končnega odmerka 75 µg/dan, nadomestno zdravljenje z levotiroksinom gospa še danes redno prejema.

### 2.3 IMUNSKO POGOJENI HEPATITIS

Prvo laboratorijsko odstopanje v vrednostih jetrnih encimov je bilo opaziti 14 dni po prvi aplikaciji pembrolizumaba, in sicer izoliran porast aktivnosti alanin aminotransferaze (ALT) v serumu (S-ALT 1,25 µkat/L). Glede na relativno nizko vrednost S-ALT je gospa prejela naslednji odmerek kemoterapije, predvideno je bilo spremljanje vrednosti jetrnih encimov. Ob kontroli čez teden dni je bil opazen nadaljnji porast S-ALT, posledično je bil odmerek pembrolizumaba odložen, gospa je drugi cikel zdravljenja začela zgolj s kemoterapijo. Glede na stopnjo izraženosti neželenega učinka (stopnja 2 ali več po veljavnih merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov v onkologiji – angl. *Common terminology criteria for adverse events*, CTCAE 5.0) je namreč treba odmerek pembrolizumaba zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 ali 1, oziroma trajno ukiniti.



Čez teden dni so vrednosti aminotransferaz dodatno porasle, tokrat tudi aktivnost aspartat aminotransferaze (AST) v serumu (S-AST 0,87  $\mu$ kat/L, S-ALT 2,89  $\mu$ kat/L). Zaradi nejasnega vzroka (hepatotoksičnost kemoterapije, imunsko pogojeni hepatitis, porast jetrnih encimov ob vnetju ščitnice) je bila pri gospe terapija v celoti začasno prekinjena. Kontrolni laboratorijski izvidi po treh dneh so pokazali nadaljnji trend rasti vrednosti aminotransferaz (S-AST 1,00  $\mu$ kat/L, S-ALT 3,18  $\mu$ kat/L), posledično je bil postavljen sum na imunsko pogojeni hepatitis ob zdravljenju s pembrolizumabom, pri gospe je bila uvedena terapija z metilprednizolonom v peroralnem odmerku 64 mg/dan. Sočasno je bila predpisana terapija z zaviralcem protonske črpalke in vitaminom D.

Ob uvedbi zdravljenja z metilprednizolonom je po tednu dni terapije prišlo do upada vrednosti aminotransferaz (S-AST 0,39  $\mu$ kat/L, S-ALT 1,95  $\mu$ kat/L), opravljena je bila serologija na hepatitis, izvidi so bili negativni. Gospa je po navodilih postopno zmanjševala odmerek metilprednizolona na teden dni, najprej na 48 mg/dan, nato na 32 mg/dan. Ob tem so bile vrednosti aminotransferaz še naprej v upadu (S-AST 0,22  $\mu$ kat/L, S-ALT 1,12  $\mu$ kat/L), pri gospe je bilo ponovno uvedeno zdravljenje s kemoterapijo, ponovna uvedba imunoterapije ni bila predvidena. Glede na dolgotrajnejše zdravljenje z velikimi odmerki metilprednizolona je bil v terapijo uveden preventivni odmerek kombinacije trimetoprim/sulfametoksazol 1 tableta/dan z namenom preprečevanja okužb s pnevmocisto. Ob zmanjševanju odmerka metilprednizolona na izmenjaje 16 mg in 8 mg dnevno (1,5 meseca od uvedbe metilprednizolona) je prišlo do izrazitega povišanja vrednosti aminotransferaz (S-AST 2,87  $\mu$ kat/L, S-ALT 11,45  $\mu$ kat/L), kemoterapija je bila ponovno prekinjena, svetovana je bila hospitalizacija in parenteralna aplikacija metilprednizolona v odmerku 60 mg/dan.

Ker po treh dneh terapije s parenteralnimi odmerki metilprednizolona ni prišlo do bistvenega izboljšanja (S-AST 2,09  $\mu$ kat/L, S-ALT 10,84  $\mu$ kat/L), je bilo pri gospe po navodilu gastroenterologov uvedeno dodatno imunomodulatorno zdravljenje z mofetilmikofenolatom v odmerku 500 mg 2-krat dnevno, opravljene so bile preiskave za izključitev drugih vzrokov jetrne okvare. Zaradi vztrajanja povišanih vrednosti aminotransferaz je bil odmerek mofetilmikofenolata povečan na 1000 mg 2-krat dnevno, s čimer je bil dosežen postopni upad vrednosti jetrnih encimov. Tekom hospitalizacije so bile opravljene slikovne preiskave dojke, ki so pokazale radiološko popolni odziv na prejeto sistemsko terapijo. Gospa je bila odpuščena domov s sočasno terapijo s peroralnim metilprednizolonom 64 mg/dan

in mofetilmikofenolatom 1000 mg 2x/dan, ob tem so bile vrednosti S-AST 0,99  $\mu$ kat/L, S-ALT 6,41  $\mu$ kat/L. Predvideno je bilo nadaljnje vodenje v gastroenterološki ambulanti, medtem ko nadaljevanje zdravljenja s predoperativno kemoterapijo pri gospe ni bilo izvedljivo. Mamarni konzilij je svetoval operativno zdravljenje ob možnem sestopu imunosupresivne terapije.

Zaradi neuspeha ob poskusu sestopa terapije s peroralnim metilprednizolonom je bila gospa dva meseca po odpustu iz bolnišnice še zmeraj na dvotirnem imunosupresivnem zdravljenju, prejela je metilprednizolon v peroralnem odmerku 12 mg/dan in mofetilmikofenolat v odmerku 1500 mg 2x/dan, ob tem so se vrednosti jetrnih encimov praktično normalizirale (S-AST 0,28  $\mu$ kat/L, S-ALT 0,83  $\mu$ kat/L). Predvideno je bilo postopno zmanjševanje odmerka metilprednizolona po shemi 4 mg na 7 dni ter hitri test stimulacije z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) pred ukinitvijo terapije. Po ukinitvi terapije z metilprednizolonom je bilo predvideno postopno zmanjševanje odmerka mofetilmikofenolata.

## 2.4 Z GLUKOKORTIKOIDI POVZROČENA OSTEOPOROZA

Hitri test ACTH ob odmerku metilprednizolona 4 mg/dan ni potrdil insuficience nadledvične žleze, terapija z metilprednizolonom je bila po 6 mesecih ukinjena. Zaradi dolgotrajnega zdravljenja z metilprednizolonom je pri gospe kljub dodajanju vitamina D in prehrani bogati s kalcijem po dveh tednih od ukinitve metilprednizolona prišlo do osteoporoznih zlomov več vretenc, gospa je bila hospitalizirana, konzervativno zdravljena, uvedena je bila terapija z zole-dronsko kislino. Še zmeraj je prejela terapijo z mofetilmikofenolatom v odmerku 1000 mg 2x/dan, ob tem so vztrajale normalne vrednosti serumskih aminotransferaz, predvideno je bilo dodatno zmanjševanje odmerka na 500 mg 2x/dan s ciljem ukinitve terapije.

## 3 RAZPRAVA

Zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk je učinkovito, hkrati pa je povezano z zapleti, ki lahko pomembno vplivajo na varnost in kakovost življenja bolnika, kot je bilo prikazano na primeru bolnice z rakom dojke. Neželeni učinki, ki so posledica zdravljenja z imunoterapijo, lahko prizadenejo katerikoli organ ali tkivo v telesu. Najpo-

gosteje so prizadeti koža, črevesje, pljuča, jetra in endokrini organi, kot so ščitnica, hipofiza in nadledvična žleza. Ker imunoterapija deluje preko aktivacije imunskega sistema, so neželeni učinki podobni avtoimunskim boleznim (1, 2). Primarni hipotiroizem je najpogostejša imunska pogojena endokrinopatija ob zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Lahko se prvotno izrazi kot prehodna hipertiroza, ki ni nujno tudi klinično izražena in postopno preide v hipotirozo. Večina primerov nastopi v prvih 3 mesecih terapije, niso pa izključeni kasnejši pojavi. Pred uvedbo imunoterapije je pri vseh bolnikih priporočen tirolški pregled, temu nato sledi redno spremljanje vrednosti ščitničnih hormonov tekom zdravljenja. Imunske pogojene endokrinopatije se razlikujejo od preostalih imunske pogojenih neželenih učinkov, saj običajno ne zahtevajo prekinitve zdravljenja z imunoterapijo ali uporabe velikih odmerkov glukokortikoidov. Razlika je tudi v trajanju, imunske pogojene endokrinopatije so v večini primerov trajne in zahtevajo doživljenjsko nadomestno terapijo (4, 5).

Imunske pogojene hepatitis se pogosto izrazi le z odstopanji v vrednostih laboratorijskih preiskav (aminotransferaze, alkalna fosfataza, bilirubin), zato je pomembno, da se vrednosti omenjenih preiskav redno kontrolirajo pred vsako aplikacijo imunoterapije. Hepatitis se lahko izrazi tudi simptomatsko s klinično sliko povišane telesne temperature, slabim počutjem, bolečinami v trebuhu, zlatenico, izgubo apetita. Ob tem je vedno treba izključiti morebitne druge vzroke jetrne okvare, npr. druga zdravila, alkohol, virusna okužba, metabola motnja. Osnovno začetno zdravljenje imunske pogojenega hepatitisa je uvedba metilprednizolona v odmerku 0,5–1 mg/kg/dan v trajanju 4–6 tednov s postopnim nižanjem odmerka. V kolikor po uvedbi glukokortikoida ne opazimo izboljšanja ali gre za resnejši neželeni učinek, je indicirano povečanje odmerka glukokortikoida (1–2 mg/kg/dan) oziroma prehod iz peroralne na intravensko aplikacijo, dodatek drugih imunomodulatornih zdravil (npr. mofetilmikofenolat), pomembno je sodelovanje gastroenterologa. V teh primerih je potrebna začasna ali dokončna prekinitve zdravljenja z imunoterapijo (3–5).

Ob dolgotrajnem zdravljenju imunske pogojenih neželenih učinkov z glukokortikoidi ne smemo pozabiti na ukrepe za preprečevanje neželenih učinkov samega zdravljenja z glukokortikoidi. Zdravljenje z glukokortikoidi je najpogostejši vzrok sekundarne osteoporoze, pri kateri je značilno hitro zmanjšanje mineralne kostne gostote in naglo zvečanje tveganja za osteoporozne zlome. Ob uvedbi glukokortikoida je treba oceniti bolnikovo tveganje za zlom, svetovati ukrepe za zdrav način življenja ter ustrezen vnos kalcija, vitamina D in beljakovin. V kolikor je indicirano, se uvedejo

bisfosfonati, denosumab ali teriparatid (le po odobritvi strokovnega kolegija), s čimer povečamo mineralno kostno gostoto in zmanjšamo tveganje za zlome vretenc (6). Ob uvedbi glukokortikoida je glede na predpisani odmerek in trajanje zdravljenja treba oceniti potrebo po uvedbi preventivnega odmerka kombinacije trimetoprim/sulfametoksazol z namenom preprečevanja okužb s pnevmocisto ter oceniti tveganje za gastrointestinalne neželene učinke in potrebo po uporabi zaviralca protonske črpalke.

## 4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Prvi ukrep ob pojavu imunske pogojenih neželenih učinkov je prepoznava, kar omogoča pravočasno uvedbo ustreznega zdravljenja. Sum na pojav imunske pogojenega neželenega učinka je pri gospe postavil onkolog, ki je tudi uvedel začetno zdravljenje in gospo napotil na nadaljnjo obravnavo k specialistom ustreznih strok. Ob normalizaciji vrednosti aminotransferaz, zaključeni dvotirni imunosupresivni terapiji in zadostni rehabilitaciji po osteoporoznih zlomih vretenc je bila gospa po 8 mesecih od začetka predoperativnega sistemskega zdravljenja v kombinaciji kemoterapije in imunoterapije operativno zdravljena, opravljena je bila mastektomija prizadete dojke in biopsija varovalne bezgavke. Zaradi patološkega ostanka bolezni je pri gospe sedaj predvideno dopolnilno onkološko zdravljenje, še naprej je redno vodena v tirolški ambulanti, napotena je v endokrinološko ambulanto za nadaljnje vodenje terapije osteoporoze, redne kontrole v gastroenterološki ambulanti pa niso več predvidene.

## 5 SKLEP

Zdravljenje z imunoterapijo je sicer povezano z nizko stopnjo toksičnosti, vendar lahko vodi v široko paleto avtoimunskih neželenih učinkov, ki lahko prizadenejo katerikoli organ ali tkivo v telesu in se pojavijo kadarkoli med ali po zaključenem zdravljenju. Pomembno je, da smo tako zdravstveni delavci kot bolniki seznanjeni z možnimi imunske pogojenimi neželeni učinki, saj sta le tako možna pravočasna prepoznavna in ustrezno zdravljenje.



# 6 LITERATURA

1. Turnšek N, Unk M. Imunoterapija pri zdravljenju bolnikov z rakom pljuč – knjižica za bolnike [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020 [citirano 1.2.2026]. Dostopno na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/publikacije\\_za\\_bolnike/imunoterapija\\_pri\\_zdravljenju\\_bolnikov\\_z\\_rakom\\_pljuc\\_2020.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/imunoterapija_pri_zdravljenju_bolnikov_z_rakom_pljuc_2020.pdf)
2. Janžič U, Knez L, Kržišnik I, Mazreku S, Mohorčič K, et al. Zdravljenje raka z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk – napotki bolnikom [Internet]. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: [https://www.klinika-](https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka%20dejavnost%20-%20zdravljenje%20z%20imunoterapijo/Imunoterapija_knjizica_za_paciente_web.pdf)
3. Ovčariček T. Imunoterapija: nova zdravila, drugačni sopojavi. *Onkologija* 2018; 22(1):18-22.
4. Haanen J, Obeid M, Spain L. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217–1238.
5. ESMO Patient Guide Series. What are Immunotherapy Side Effects? [Internet]. ESMO [citirano 1.2.2026]. Dostopno na: <https://dam.esmo.org/image/upload/v1671553931/For%20patients/Patient%20Guides/Immunotherapy%20Side%20Effects/EN-ESMO-Patient-Guide-on-Immunotherapy-Side-Effects.pdf>
6. Kocjan T, Jensterle Sever M, Preželj J. Strokovna stališča Združenja endokrinologov Slovenije o obravnavi glukokortikoidne osteoporoze. *Zdravniški vestnik* 2018; 87(9):453-460.

# DRUŠTVENE VESTI

ACTIVITIES

FROM THE SOCIETY

## KO FARMACEVT PUSTI PEČAT MED NAJVIDNEJŠIMI SLOVENSKIMI MENEDŽERJI

Martina Perharič

Ko se je Tone Strnad pred 37 leti odločil za samostojno podjetniško pot in ustanovil Medis, si verjetno ni predstavljal, da ga bo ta pot pripeljala tudi do najvišjega priznanja na področju menedžmenta. Prav zato se mi zdi ta trenutek tako poseben. Ne gre le za priznanje izjemnemu gospodarstveniku, temveč tudi za priznanje farmacevtu, našemu kolegu, ki je s svojim znanjem, vrednotami in vztrajnostjo pustil globok pečat daleč onkraj meja naše stroke. Tone Strnad je prejemnik priznanja Združenja Manager za življenjsko delo za leto 2025, priznanje pa je prejel iz rok predsednice Republike Slovenije dr. Nataše Pirc Musar na januarskem srečanju Združenja Manager.

Kot njegova dolgoletna sodelavka in kolegica farmacevtka sem na to priznanje iskreno ponosna. Toneta poznam kot človeka, ki je v farmaciji vedno videl predvsem ljudi – bolnike, stroko, sodelavce. Prav zato me ne preseneča, da je Združenje Manager v njem prepoznalo več kot uspešnega podjetnika. Prepoznalo je vodjo, ki ga odlikujejo odgovornost, integriteta in občutek za ljudi. V tem je po mojem mnenju tudi bistvo njegove zgodbe: temeljne vrednote farmacije je prenesel v vodenje podjetja in jih tam živel z enako doslednostjo.

Iz te držbe je zrasel Medis. Iz slovenskega podjetja je pod njegovim vodstvom nastala mednarodna skupina, ki danes deluje v 19 državah, v portfelju ima preko 200 zdravil in zaposluje več kot 400 strokovnjakov. Še pomembnejše od številka pa je, da je Medis ves čas ostal zvest osnovni viziji: bolnikom v Sloveniji in širši regiji omogočati dostop do sodobnih, inovativnih terapij, tudi na trgih, ki so pogosto premajhni, da bi bili za velike sisteme v prvem planu. To, da je znal poslovni uspeh razumeti kot sredstvo, s katerim lahko nekomu dejansko izboljšaš mož-

nosti zdravljenja, se mi zdi najpomembnejši del njegove zapuščine.

Njegov vpliv je segal daleč preko podjetja. Soustvarjal je razvoj farmacevtske panoge v Sloveniji, sodeloval pri obli-



*Tone Strnad, prejemnik priznanja Združenja Manager za življenjsko delo za leto 2025, ob prejemu nagrade na januarskem srečanju Združenja Manager.*



DRUŠTVENE VESTI

kovanju stanovskih povezav in zakonodajnega okvira ter se zavzemal za kakovost, sledljivost in varnost v preskrbi z zdravili. Da je njegov prispevek v stroki res izjemen, potrjuje tudi Minaříkovo priznanje in Minaříkovo odličje Slovenskega farmacevtskega društva. Vse to kaže, da je znal združiti dve področji, ki ju pogosto po nepotrebnem ločujemo – stroko in vodenje. Pri njem to nikoli ni bilo ločeno. Oboje izhaja iz istega občutka odgovornosti.

Posebno mesto ima tudi njegova pobuda International Medis Awards for Medical Research. Ta nagrada se podeljuje že dvanajsto leto in je postala prepoznaven mednarodni znak odličnosti za zdravnike in farmacevte za izjemna razi-

skovalna dela iz klinične prakse. Biti finalist ali zmagovalec takšne nagrade danes pomeni pomembno strokovno priznanje v širši regiji, hkrati pa je to eden najlepših dokazov, da je Tone Strnad ves čas verjel v znanje, ki nastaja ob delu z bolniki in za bolnike.

Tonetova nagrada za življenjsko delo na področju menedžmenta je zagotovo ponos vsem slovenskim farmacevtom. Je dokaz, da lahko farmacevt s strokovnostjo, etiko in jasno vizijo odločilno zaznamuje ne le razvoj podjetja, temveč tudi širšo družbo. In je lep opomnik, da največji pečat pogosto pustijo prav tisti, ki nikoli niso pozabili, zakaj so svojo pot sploh začeli – zaradi ljudi.



Prejem priznanja iz rok predsednice Republike Slovenije dr. Nataše Pirc Musar.

IN MEMORIAM

## MAG. ROMAN DOBROVOLJC (1937–2026)

Franc Kozjek

V 89. letu življenja nas je zapustil dolgoletni član in nekdanji predsednik Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) mag. Roman Dobrovoljc. Rodil se je 1. marca 1937 v Kamniku očetu Ivanu in materi Nadi. Osnovno šolo in gimnazijo je obiskoval v Kamniku, kjer ga je opazil prof. dr. Dušan Karba, prav tako Kamničan, in ga nagovoril, da se je 1955 leta vpisal na novoustanovljeni študij farmacije v Ljubljani. Dobil je štipendijo lekarnarstva in se pričel seznanjati z delom farmacevtov v lekarnah, tudi v praksi, saj je že med študijem rad delal v lekarni. Diplomiral je leta 1963 na Farmacevtsko biokemični fakulteti v Zagrebu in se po služenju vojaškega roka v Beogradu zaposlil kot analitik na Zavodu za farmacijo in preizkušanje zdravil. Specialistični izpit iz preizkušanja zdravil je opravil leta 1976, leto kasneje pa je na Farmacevtski fakulteti v Beogradu zagovarjal magistrsko delo z naslovom »Primena titracije u nevodnoj sredini za odredjivanje nekih lokalnih anestetika u smešama i lekovitim pripravcima« in si pridobil naziv magister farmaceutskih znanosti. Leta 1977 je bil imenovan za direktorja Zavoda za farmacijo in preizkušanje zdravil in se takoj lotil kadrovske in prostorske prenove, zavedajoč se pomembnosti nadzora kakovosti dela na področjih izdelave in prometa z zdravili in medicinskimi pripomočki. V laboratorij je uvedel nove analitične metode in poskrbel za nabavo najnovejše analizne opreme, ki bi lahko Zavodu zagotavljala kakovost dela, primerljivo z drugimi evropskimi laboratoriji. Z letom 1991 se je vloga Zavoda tudi pravno formalno spremenila. Postal je javni Zavod za nadzor kakovosti v Sloveniji registriranih zdravil in medicinskih pripomočkov v smislu kemijske, mikrobiološke in klinične neoporečnosti. Za to je bilo potrebno urediti zakonodajo za registracijo vseh, v Sloveniji uporabljenih zdravil, uvesti njihovo evidenco in se povezati z ustreznimi evropskimi institucijami. Zavod je vključil v Združenje evropskih nadzornih medicinskih laboratorijev (OMCL), kar je pomenilo, da so bile Zavodove analize in ekspertize povsem ekvivalentne analizam drugih evropskih držav. Kasneje so Zavod priključili Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke Republike Slovenije in ga praktično ukinili. Mag. Dobrovoljc se je takrat umaknil, odšel v pokoj in prepustil usodo Zavoda mlajšim generacijam, ki se pomembnosti Zavoda za slovensko farmacijo niso nikoli zavedeli.

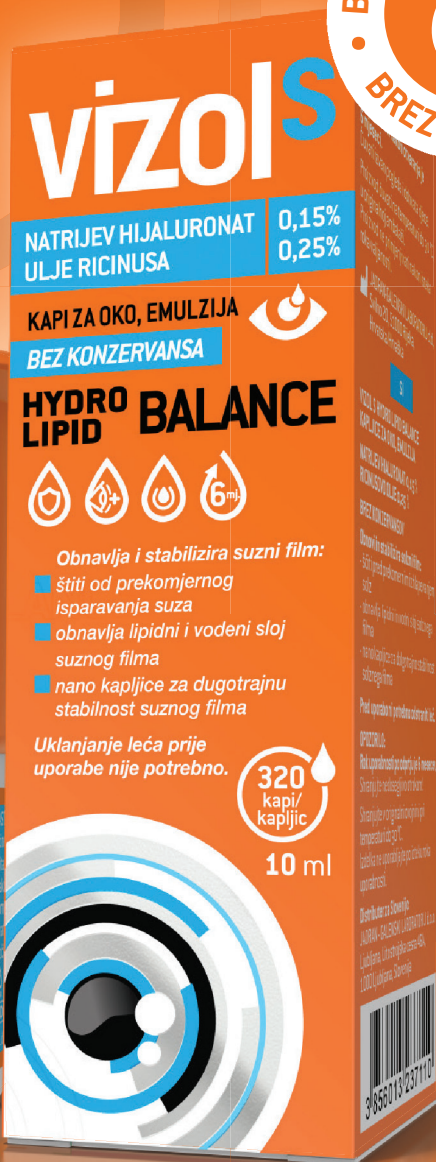


Takoj po diplomi se je Dobrovoljc vključil v delo SFD in bil leta 1964 izvoljen v Upravni odbor SFD in leta 1966 v Nadzorni odbor. Ponovno je bil član Upravnega odbora v letih od 1979 do 1981, ko je bil izvoljen za predsednika SFD. Kot predsednik je zagovarjal nujnost stalnega strokovnega izpopolnjevanja farmacevtskih delavcev in izboljšanja pogojev dela SFD. Ko je s pomočjo sredstev celotne farmacevtske stroke nadgradil zgradbo Zavoda, je pod njegovo streho vzel tudi tajništvo SFD in mu omogočil nemoteno delovanje. Z nadzorom kakovosti dela v farmacevtski stroki, z organiziranjem tečajev stalnega strokovnega izpopolnjevanja in nudenja pomoči tako Fakulteti za farmacijo kot SFD je Zavod postal pravi »Dom slovenske farmacije«. Na žalost le za kratek čas.

Ne samo velik farmacevt, Dobrovoljc je bil tudi odličen fotograf. Na vseh naših srečanjih ga je spremljal fotografski aparat in beležil »rajske lepote naše domovine«, kot se je rad izrazil. Slike je tudi sam izdeloval v svojem domačem fotolaboratoriju in tako ustvarjal prave fotografske umetnine. Ena od teh je leta 1983 celo krasila naslovnico Planinskega vestnika in razkrila slovenskim planincem prelep pogled s kamniškega Starega gradu proti Kamniškemu sedlu. In še nekaj je krasilo umetniško dušo Romana Dobrovoljca. Njegova naklonjenost pesništvu. Že v gimnaziji so odkrili njegov dober spomin in sposobnost recitiranja. Tako nam je še v poznih letih rad recitiral pesnitve Gregorčiča, Prešerna, Lermontova, La Fontainea in drugih pesnikov in se pri tem povsem raznežil in zaživel.

Prijatelji ga bomo pogrešali kot farmacevta in kot nežno umetniško dušo.








# vizolS

## HYDRO LIPID BALANCE

### Za vse tipe suhega očesa<sup>1</sup>

-  Deluje na vse sloje solznega filma.<sup>1,2</sup>
-  Poveča stabilnost solznega filma.<sup>3</sup>
-  Uporaba brez odstranjevanja kontaktnih leč.<sup>4</sup>

**Reference:**

1. JGL Clinical investigation report 2023, Data on file
2. Labetoulle M. et al. Artificial Tears: Biological Role of Their Ingredients in the Management of Dry Eye Disease, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23; 2434.
3. Sandford E.C. et al. Therapeutic potential of castor oil in managing blepharitis, meibomian gland dysfunction and dry eye, Clin Exp Optom 2021, 104(3), 315-322
4. Navodila za uporabo, Vizol S Hydro Lipid Balance, kapljice za oko.

Izdelek je medicinski pripomoček.  
Medicinski pripomoček izpolnjuje zahteve za oznako CE<sub>1304</sub>.

Distributer: JADRAN - GALENSKI LABORATORIJ d.o.o., Litostrojska cesta 46A,  
1000 Ljubljana, e-mail: info@jgl.si  
Datum priprave: oktober 2025 PM\_VIZ\_MP\_10\_25\_21a

# Flaverol®

## Nova možnost za učinkovito obravnavo akutnih, nekomplikiranih okužb spodnjih sečil

– brez antibiotikov

### ■ Zmanjšanje števila bakterij v urinu<sup>1</sup>:

po 6 dneh je pri 64 % bolnikov opaženo klinično pomembno zmanjšanje števila bakterij v urinu (placebo: 25 %)

### ■ Zmanjšanje vnetja<sup>2</sup>:

po 6 dneh je 52 % bolnikov doseglo negativne levkocite v urinu (placebo: 18 %)

### ■ Hitro olajšanje simptomov<sup>2</sup>:

po 1 dnevu zdravljenja ≈ 50 % zmanjšanje simptomov cistitisa

### Odmerjanje:

- ✓ Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let.
- ✓ 2 tableti 3-krat na dan.



### Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila FLAVEROL filmsko obložene tablete

**Sestava:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje: 80 mg suhega ekstrakta korenine navadnega gladeža (*Ononis spinosa* L., radix) (5 - 8:1). Ekstrakcijsko topilo: voda; 90 mg suhega ekstrakta lista ortosifona (javanskega čaja) (*Orthosiphon aristatus* Miq. var. *aristatus* (sin. *Orthosiphon stamineus* Benth.), folium) (5 - 7:1). Ekstrakcijsko topilo: voda; 180 mg suhega ekstrakta zeli zlate rozge (*Solidago gigantea* Aiton ali *Solidago canadensis* L., herba) (4 - 7:1). Ekstrakcijsko topilo: voda. **Pomožna snov z znanim učinkom:** vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg laktoze monohidrata in 10 mg glukoze. **Terapevtske indikacije:** Flaverol je zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za povečanje količine urina, da se doseže izpiranje sečil pri bakterijskih in vnetnih boleznih spodnjih sečil. Zdravilo Flaverol je poleg splošnega priporočila o zadostnem vnosu tekočine indicirano le za samozdravljenje pri akutnih, nezapletenih (blagih) okužbah spodnjih sečil. Zdravilo Flaverol je indicirano pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti. **Odmerjanje in način uporabe:** **Odmerjanje:** Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let: Dve tableti trikrat na dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih, starih manj kot 12 let, zaradi nezadostnih podatkov nista bili ugotovljeni. Uporaba zdravila Flaverol pri otrocih, mlajših od 12 let, ni priporočljiva. **Bolniki z ledvično in/ali jetrno okvaro:** Zaradi pomanjkanja podatkov za te skupine bolnikov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Bolnikom svetujemo, da se pred jemanjem zdravila Flaverol filmsko obložene tablete posvetujejo s svojim zdravnikom ali farmacevtom. **Način uporabe:** Peroralna uporaba. Filmsko obložene tablete je treba pogottniti brez žvečenja. Tablete se lahko vzame s hrano ali brez nje. V vsakem primeru je treba zdravilo Flaverol zaužiti z veliko vode. Med zdravljenjem je treba poskrbeti, da bolnik pije veliko tekočine (vsaj 2 litra na dan). **Trajanje uporabe:** Če simptomi trajajo več kot 5 dni, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 v SmPC. Stanja, pri katerih se priporoča zmanjšan vnos tekočine, npr. hude srčne ali ledvične bolezni. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Če se simptomi med uporabo zdravila poslabšajo, se je treba posvetovati z zdravnikom. Če se med uporabo zdravila pojavijo težave, kot so vročina, disurija, krči ali kri v urinu, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom. **Pediatrična populacija:** Uporaba pri otrocih zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov ni bila opredeljena. Uporaba zdravila Flaverol pri otrocih, mlajših od 12 let ni priporočljiva. **Bolniki z ledvično in/ali jetrno okvaro:** Zaradi pomanjkanja podatkov za te skupine bolnikov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Bolnikom svetujemo, da se pred jemanjem zdravila Flaverol posvetujejo s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Sočasno zdravljenje s sintezniimi diuretiki ni priporočljivo. **Neželeni učinki:** Zelo redki: gastrointestinalne motnje (slabost, bruhanje, driska), preobčutljivostne reakcije (izpuščaj, srbenje); Če se med uporabo zdravila pojavijo znaki preobčutljivostnih reakcij, je treba zdravljenje prekiniti. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** BRP - Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Kuhlweg 37, 58638 Iserlohn, Nemčija. **Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** STADA d.o.o., Dunajska cesta 156, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Datum zadnje revizije besedila:** 16.11.2024

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Samo za strokovno javnost.

 **MEDICE**  
THE HEALTH FAMILY

 **STADA**



# Prinašamo zdravje.

Zdravje in dobro počutje ljudi sta za nas na prvem mestu.

Naš cilj je pozitivno vplivati na življenja pacientov – z zagotavljanjem dostopa zdravil po vsej Sloveniji.

Z nenehnim razvojem naših storitev gradimo zaupanje in trdne partnerske odnose za bolj zdravo prihodnost.

**Prinašamo zdravje. Vsak dan. Po vsej Sloveniji.**

**PHOENIX**  
Pharma Slovenija

 **KEMOFARMACIJA**

