

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

prof. dr. Igor Pravst, prof. dr. Marija Pfeifer,
izr. prof. dr. Katja Žmitek

PRESKRBLJENOST Z VITAMINOM D PRI PREBIVALCIH SLOVENIJE V ČASU PANDEMIJE COVID-19

Vitamin D je edini vitamin, ki ga človeško telo v posebnih pogojih lahko naravno biosintetizira, in sicer v koži pod vplivom sončnih žarkov. Ključna je prva stopnja pretvorbe 7-dehidroholesterol, v kateri s pomočjo žarkov UVB nastane prekalCIFerol, čemur sledi izomerizacija v holekalCIFerol. Poleti potrebe po vitaminu D pokrijemo že s krajšo zmerno izpostavljenostjo soncu, npr. s 15-minutnim sprehodom, če so soncu izpostavljene vsaj roke in obraz. Poleti se na ta način v koži sintetizira 20–50 µg vitamina D dnevno, vendar pa se na geografskem območju Slovenije zaradi nizke intenzitete žarkov UVB v jesensko-zimskem času biosinteza praktično ustavi, ne glede na izpostavljenost soncu. Edini vir vitamina D v tem času je torej prehrana, vendar pa upoštevajoč epidemiološke podatke večina prebivalcev Slovenije na ta način ne uspe zagotoviti dovolj vitamina D, saj ga živila večinoma vsebujejo malo. Vsebujejo ga sicer predvsem različna živila živalskega izvora, npr. ribe in jajca, rastlinska živila pa ga vsebujejo predvsem, kadar gre za obogatene izdelke. Preliminarni rezultati raziskav kažejo, da Slovenci v povprečju dnevno zaužijemo približno 3–4 µg vitamina D, pri čemer pa ga zdravi odrasli potrebujejo vsaj 20 µg. Te razlike se v obdobju jeseni in zime odražajo v visoki stopnji pomanjkanja.

Preskrbljenost prebivalcev Slovenije z vitaminom D

Na tem področju sta v Sloveniji zelo aktualna dva raziskovalna projekta. V nacionalni raziskavi Nutrihealth (<https://www.nutris.org/nutrihealth>) smo na osnovi vrednotenja bioloških kazalnikov proučevali preskrbljenost

odraslih prebivalcev Slovenije z nekaterimi za zdravje pomembnimi mikrohranili, vključno z vitaminom D. Raziskavo je vodil Inštitut za nutricionistiko, pri njej pa so sodelovali še NIJZ in UKC Ljubljana, ob finančni podpori ARRS in Ministrstva za zdravje (MZ). V nacionalno reprezentativno raziskavo je bilo vključenih 280 odraslih, starih med 18 in 74 let, preskrbljenost z vitaminom D pa smo določali na osnovi serumskih koncentracij 25-hidroksi-vitamina D (25-OH-D). Ugotovili smo velike razlike v preskrbljenosti odraslih prebivalcev Slovenije z vitaminom D v različnih letnih časih. Med novembrom in aprilom kar približno 80 % odraslih ni bilo zadostno preskrbljenih z vitaminom D, skoraj 40 % pa je imelo celo hudo pomanjkanje. Še bolj zaskrbljujoči so bili rezultati vrednotenja z upoštevanjem strožjih priporočil ameriškega Združenja za endokrinologijo, ki kažejo, da je bilo v obdobju zime z vitaminom D optimalno preskrbljenih manj kot 5 % odraslih.

Raziskovanje tega pomembnega področja se nadaljuje v okviru raziskovalnega projekta »Izzivi doseganja ustrezne preskrbljenosti z vitaminom D pri odraslih prebivalcih« (<https://www.nutris.org/projekti/vitamin-d>), ki ga prav tako vodi Inštitut za nutricionistiko, pri njem pa sodelujejo še Visoka šola za storitve, NIJZ in UKC Ljubljana. V prvem sklopu projekta, ki ga je sofinanciralo slovensko podjetje Valens Int., smo proučevali učinkovitost dodajanja vitamina D pri odraslih, ki niso bili optimalno preskrbljeni s tem vitaminom. Intervencija je vključevala dvomesečno dodajanje 25 µg (1000 IU) vitamina D3 v različnih farmacevtskih oblikah, vključno s pršili. Rezultati so pokazali, da je bolj kot farmacevtska oblika pomembna izhodna raven vitamina D in stanje prehranjenosti. Pri tistih z nižjimi bazalnimi ravni vitamina D in pri vitkih je bil porast ravni večji, pri čezmerno prehranjenih pa manjši (2). Projekt se nadaljuje z raziskavo sezonskih nihanj v preskrbljenosti z vitaminom D ter iskanju povezav z življenjskim slogom in fototipom kože, ob finančni podpori ARRS in MZ. V letih 2019 in 2020 je bilo v raziskavo vključenih preko 300 udeležencev, ki smo jim določili zimsko in poletno preskrbljenost z vitaminom D. Preliminarni rezultati kažejo, da je bila preskrbljenost z vitaminom D letošnje poletje znatno nižja kot lani. Čeprav razloge za to še proučujemo, je možen in verjeten vzrok tudi, da so bili zaradi t. i. korona ukrepov udeleženci raziskave letošnje poletje manj izpostavljeni soncu, npr. zaradi krajšega oz. drugačnega dopusta. Pri posameznikih, kjer je poleti pridobljena zaloga vitamina D letos še nižja od lanske, bo jeseni do pomanjkanja lahko prišlo hitreje oz. v večjem obsegu kot prejšnja leta.



Ukrepi za izboljšanje preskrbljenosti z vitaminom D v času pandemije covid-19

Pri vretenčarjih je osnovna naloga vitamina D vzdrževanje serumske koncentracije kalcija in fosforja. Aktivni kalcitriol pa vpliva na ekspresijo preko 200 genov, med drugim povečuje prirojeno imunost proti okužbam dihal, hkrati pa je imunomodulator, ki umirja čezmerno aktivacijo imunskega sistema z antigeni in vnetni odgovor (3). Pomanjkanje vitamina D poveča tveganje za nastanek akutnega respiratornega distres sindroma (ARDS), kalcitriol pa patogenetski proces ublaži (4). Vedno več je dokazov, da je pomanjkanje vitamina D povezano tudi z večjim tveganjem za covid-19, zaradi česar si je v obdobju pandemije še posebej pomembno zagotoviti optimalno preskrbljenost z vitaminom D (4).

V Sloveniji je bila v okviru MZ konec leta 2019 vzpostavljena *Strokovna skupina za pripravo nacionalnih smernic za preskrbo z vitaminom D*, ki naj bi predvidoma v letu 2021 pripravila celostne nacionalne smernice. Zaradi vse več podatkov o ugodnih učinkih vitamina D na zmanjšanje pojavljanja virusnih okužb dihal in blaženje poteka bolezni covid-19, smo na pobudo infektologov pripravili začasna Priporočila za nadomeščanje vitamina D za namene blaženja pandemije (4). V njih na osnovi podatkov o izjemno visoki prevalenci hudega pomanjkanja vitamina D med oktobrom in aprilom svetujemo nadomeščanje vitamina D3 v preventivne namene z odmerki 20–50 µg na dan, pri čezmerno prehranjenih in tistih z debelostjo pa približno dvakrat večje odmerke. Ob ugotovljeni okužbi s koronavirusom svetujemo večje odmerke, da se hitreje zapolnijo zaloge vitamina D in doseže optimalne ravni za podporo imunskemu sistemu, nato pa vzdrževalne odmerke 50 µg na dan. Priporočila so dostopna na spletni strani Združenja endokrinologov Slovenije.

Vir:

1. Hribar M. et al. *Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population*. *Nutrients* 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12061838>
2. Žmitek K. et al. *Efficiency of Vitamin D Supplementation in Healthy Adults is Associated with Body Mass Index and Baseline Serum 25-Hydroxyvitamin D Level*. *Nutrients* 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12051268>
3. Bilezikian JP et al. *European Journal of Endocrinology* 2020. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665>
4. Pfeifer M. et al. *Priporočila za nadomeščanje holekalciferola (vitamina D3) v obdobjih respiratornih okužb in za nadomeščanje holekalciferola pri posameznikih s COVID-19*. Oktober 2020. <https://endodiab.si/2020/11/02/priporocila-za-nadomesanje-vitamina-d3/>

asist. dr. Matjaž Ravnikar

UPORABA PROPRANOLOLA PRI ZDRAVLJENJU MALIGNEGA MELANOMA

Na prvi pogled se nam uporaba dobro znanega zaviralca adrenergičnih receptorjev beta ne zdi očitna izbira pri zdravljenju rakavih bolezni. Vendar pa so raziskovalci Inštituta za raziskave raka Roswell Park v Buffalu objavili poročilo o uspešno opravljeni 1. fazi klinične raziskave, v kateri so paciente z metastaznim malignim melanomom zdravili s kombinacijo protitumornega biološkega zdravila pembrolizumab in propranolola. Omenjena terapija se je izkazala za učinkovitejšo od monoterapije. Povečana aktivnost adrenergičnih receptorjev beta namreč lahko v okolici tumorjev ustvari imunosupresivno okolje, kar ima za posledico manjšo učinkovitost protitumorih učinkovin. Z uporabo propranolola bi ta negativni učinek lahko zmanjšali in povečali uspešnost terapije.

Vir:

Gsundhi S. et al. *Phase I clinical trial of combination propranolol and pembrolizumab in locally advanced and metastatic melanoma: Safety, Tolerability, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity*. *Clinical Cancer Research* 2020. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2381

EMA ODOBRILO PRVO ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE PRIMARNE HIPEROKSALURIJE TIPA 1

Evropska agencija za zdravila (EMA) je pretekli mesec odobrila zdravilo Oxulmo (lumasiran), ki bo prvo registrirano zdravilo za zdravljenje redke dedne oblike hiperoksalurije. Pri tej bolezni prihaja namreč do prekomernega izločanja in kopičenja oksalatov, kar vodi do poškodb sečil in ožilja. Oxulmo je uvrščen med »zdravila sirote«.

Vir:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-treatment-rare-condition-primary-hyperoxaluria-type-1>

VEČ GLAV VEČ VE ...

Prekomerno predpisovanje antibiotikov je še vedno pereč globalen problem. Na Univerzi v Leicesteru so primerjali podatke o predpisovanju antibiotikov 787 zdravnikov specialistov po svetu. Proučili so njihove kriterije in preference pri predpisovanju ter ujemanje z zdravstvenimi smernicami za predpisovanje. Ugotovili so, da je predpisovanje anti-

biotikov bolj skladno s smernicami, če so za posamezno anamnezo virtualno združili predpisovalne preference več zdravnikov. Že v primeru treh zdravnikov je bila odločitev o predpisovanju boljša (mediana) kot pri posameznem mnenju. Tovrstne raziskave potrjujejo pomembnost skupinskih posvetov in zdravstvenih timov.

Vir:

Krockow, E. M. et al. *Harnessing the wisdom of crowds can improve guideline compliance of antibiotic prescribers and support antimicrobial stewardship. Scientific Reports 2020.*
doi.org/10.1038/s41598-020-75063-z

prof. dr. Borut Štrukelj

ZAČETEK REGISTRACIJE TRETJEGA CEPIVA PROTI VIRUSU SARS-COV-2 NA EMA

Evropska agencija za zdravila (EMA) je pričela postopek pregleda dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet za tretje cepivo družbe BioNTech, ki sodeluje s farmacevtsko družbo Pfizer. Prvi dve vlogi, ki sta v evalvacijskem postopku, sta cepivo Astra/Zeneca-Oxford, ki temelji na adenovirusnem vektorskem vnosu gena z nukleotidnim zaporedjem za del virusnega S-proteina, ter cepivo družbe Moderna Therapeutics, katerega osnova je informacijska RNA za virusni S-protein, zaščiten z oljnimi nanodelci (mRNA 1273).

Cepivo družbe BioNTech (BNT162b2) je strukturno podobno cepivu družbe Moderna Therapeutics. Temelji na informacijski RNA, vneseni v lipidne delce za zaščito mRNA in za lažjo penetracijo v celice. Ko mRNA, ki kodira za virusni S-protein, vstopi v celico, se začne v humani celici na ribosomih proces prepisa iz mRNA v S-protein. Ta se nato izloči iz celice in preide v medceličnino, kjer ga dendritične celice in makrofagi spoznajo kot tuj protein, kar sproži aktivacijo limfocitov B in nastanek protiteles ter aktivacijo limfocitov T, kar vodi do imunskega spomina. Predvsem slednje je zelo spodbudno, saj obstaja verjetnost, da bo ob stiku z antigenom po cepljenju posameznik hitreje in v večjem obsegu razvil protitelesa.

Vsa tri cepiva, ki jih trenutno v postopku pridobitve dovoljenja za promet preučujejo strokovnjaki na EMA, spadajo med cepiva DNA oziroma RNA, ki doslej v humani medicini še niso bila uporabljena, zato je posebna pozornost namenjena varnosti ob sicer izkazani učinkovitosti. Pričakujemo, da bo odločitev znana v prvem tromesečju leta 2021.

Vir:

EMA Press Release (News) 6/10/2020

Marjetka Smolej Zaletelj

ZDRAVILO ZEJULA (NIRAPARIB) ZA ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA RAKA JAJČNIKOV

Evropska komisija (EC) je odobrila zdravilo Zejula (niraparib) podjetja GlaxoSmithKline (GSK). Zdravilo deluje kot zaviralec encima poli-(ADP-riboza)-polimeraze (PARP-inhibitor), ki zavira rast izbranih tumorskih celičnih linij in se jemlje peroralno, enkrat na dan.

Uporablja se kot prva linija monoterapije za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim epiteljskim rakom visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivim na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Na osnovi izjave GSK za medije gre za prvi PARP-inhibitor, odobren v EU, ki se uporablja kot prva linija monoterapije za bolnice z napredovalim rakom jajčnikov, ne glede na njihov biomarkerski status.

Odobritev temelji na rezultatih študije PRIMA, v kateri so sodelovale bolnice z na novo diagnosticiranim napredovalim rakom jajčnikov, ki se odziva na prvo linijo zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine. Primarna končna točka študije je bil podatek PFS (*progression free survival*), ki se uporablja pri zdravljenju raka in pomeni čas preživetja brez napredovanja bolezni. PFS je bil analiziran najprej pri populaciji bolnikov s homologno rekombinacijsko pomanjkljivostjo (HRd) in nato v splošni populaciji bolnikov.

Rezultati raziskave so pokazali, da Zejula značilno izboljša PFS. Pri bolnikih s HRd zdravilo za 57 % zmanjša tveganje za napredovanje bolezni in smrt glede na placebo, v splošni populaciji je bilo zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt 38 % v primerjavi s placebom. Podjetje je prav tako poročalo o 60 % zmanjšani verjetnosti za napredovanje raka pri pacientih z BRCA mutiranimi tumorji.

Varnostni profil se po poročanju ujema s predhodnimi kliničnimi študijami. V začetku študije PRIMA so pacienti prejeli stalni začetni odmerek 300 mg Zejule enkrat na dan, kasneje so odmerek spremenili v individualiziran začetni odmerek 200 mg ali 300 mg Zejule enkrat na dan, odvisno od pacientkine izhodiščne telesne mase in/ali stanja krvne slike. Pri individualiziranem začetnem odmerku so opazili manj hematoloških neželenih učinkov v primerjavi s stalnim začetnim odmerkom.

Na podlagi zgornjih ugotovitev so bila navodila za predpisovanje Zejule posodobljena in vsebujejo individualiziran



začetni odmerek enkrat na dan, ki je odvisen od pacient-kine telesne mase ali/in stanja krvne slike.

Vir:

<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/132185/ec-approves-zejula-niraparib-as-a-mono-therapy-for-advanced-ovarian-cancer/>

Datum dostopa: 3. 11. 2020

Dragi bralci Farmacevtskega vestnika, dragi avtorji in recenzenti,

letošnji čas nas je postavil pred preizkušnje, ki so bile izziv tako na osebni ravni kot za področja našega strokovnega delovanja. Pripadamo stroki, katere pomembne vrednote so znanje, pametna mera kritičnosti in razumevanje. To so hkrati tudi vrednote, ki jih širimo z delovanjem Farmacevtskega vestnika. Iskrena hvala, da ste pri tem aktivno udeleženi.

Izr. prof. dr. Nina Kočevar Glavač, glavna urednica Farmacevtskega vestnika

Članke, objavljene v letu 2020, so recenzirali:

Albin Kristl • Alenka Kovačič • Aleš Berlec • Aleš Obreza
 Andrej Janžič • Andreja Ocepek • Anja Pišlar • Bojan Madjar
 Borut Štrukelj • Damjan Avsec • Darja Kolar • Helena Pavšar • Igor Klinc
 Ilija German Ilić • Janez Mravljak • Jasna Omersel • Jernej Gjerek • Joško Osredkar
 Jurij Zdovc • Katja Berginc • Lea Knez • Lucija Peterlin Mašič • Maja Jošt
 Marija Petek Šter • Marjetka Korpar • Matej Dobravc Verbič • Matej Horvat
 Matjaž Ravnikar • Matjaž Tuš • Mirjam Gosenca Matjaž
 Mirjana Gašperlin • Mitja Kos • Mitja Krajnc • Mojca Kerec Kos
 Mojca Lunder • Nanča Čebren Lipovec • Nataša Karas Kuželički
 Nejc Horvat • Nika Marija Lovšin • Nina Kočevar Glavač • Nina Pisk
 Samo Kreft • Sergej Pirkmajer • Simon Žakelj • Slavko Pečar
 Teja Glavnik • Tihomir Tomašič • Tina Morgan • Tina Trdan Lušin
 Tomaž Bratkovič • Tomaž Vovk • Tomi Laptoš • Venceslava Bavčar
 Zrinka Abramović • Žiga Jakopin