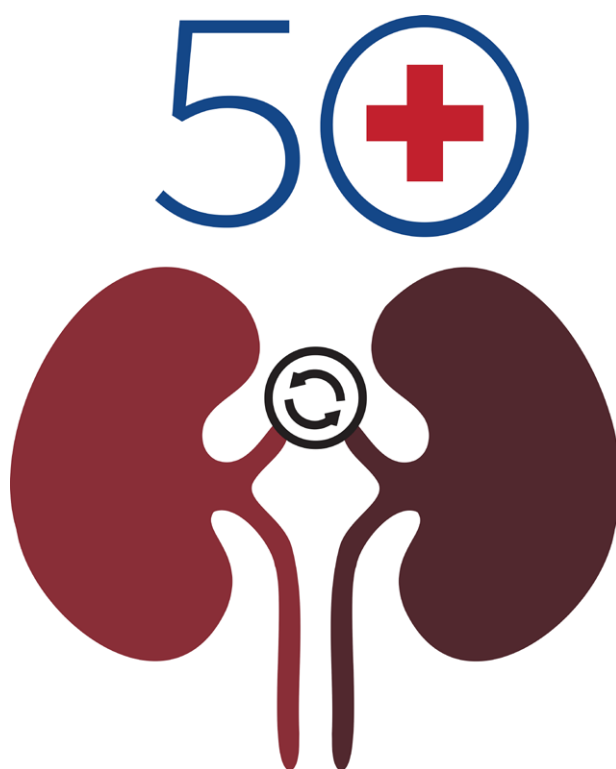


UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR  
KLINIKA ZA INTERNO MEDICINO  
ODDELEK ZA DIALIZO  
ODDELEK ZA NEFROLOGIJO  
MEDICINSKA FAKULTETA UNIVERZE V MARIBORU  
SLOVENSKO NEFROLOŠKO DRUŠTVO  
SEKCIJA MEDICINSKIH SESTER IN ZDRAVSTVENIH TEHNIKOV  
V NEFROLOGIJI, DIALIZI IN TRANSPLANTACIJI

# **50. OBLETNICA DIALIZE V UKC MARIBOR Z MEDNARODNO UDELEŽBO**

***50. ANNIVERSARY OF DIALYSIS IN UCC MARIBOR  
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION***

**PROGRAM IN ZBORNİK PRISPEVKOV  
Scientific Programme And Book Of Papers**



---

**Zbornik je izdal / Published by:**

Univerzitetni klinični center Maribor  
Klinika za interno medicino  
Oddelek za dializo  
Oddelek za nefrologijo

**Urednik / Editor:** Robert Ekart

**Sedež uredništva / Editorial office:**

Ljubljanska ulica 5  
2000 MARIBOR  
SLOVENIJA

**Oblikovanje / Design:** Bojan Javornik, Dravski tisk, Maribor

**Tisk / Print:** Dravski tisk, Maribor

**Naklada / Edition:** 300 izvodov

Zbornik je namenjen zdravnikom, medicinskim sestram in tehnikom, študentom medicine ter študentom zdravstvene nege in zdravstvenih ved.

The book of papers is intended to medical doctors, nurses, medical students and students of nursing and health sciences.

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.61(497.4Maribor)(082)

50. obletnica dialize v UKC Maribor z mednarodno udeležbo = 50. anniversary of dialysis in UCC Maribor with international participation : program in zbornik prispevkov = scientific programme and book of papers, Maribor, [5. april 2024] / [urednik Robert Ekart]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, Klinika za interno medicino, Oddelek za dializo [in] Oddelek za nefrologijo, 2024

ISBN 978-961-7196-30-6

1. Ekart, Robert, 1967-

COBISS.SI-ID 190700035

---

---

### ***ORGANIZACIJSKI / ORGANIZING COMMITTEE***

Red. prof. dr. Robert EKART, dr. med., svetnik, predsednik, v.d. predstojnika Oddelka za dializo Klinike za interno medicino in organizacijski vodja Klinike za interno medicino UKC Maribor

Red. prof. dr. Radovan HOJS, dr. med., višji svetnik, strokovni vodja Klinike za interno medicino UKC Maribor

Red. prof. dr. Sebastjan BEVC, dr. med., svetnik, predstojnik Oddelka za nefrologijo Klinike za interno medicino UKC Maribor

### ***ZNANSTVENI ODBOR / SCIENTIFIC COMMITTEE***

Red. prof. dr. Radovan HOJS, dr. med., višji svetnik, predsednik

Red. prof. dr. Robert EKART, dr. med., svetnik

Red. prof. dr. Sebastjan BEVC, dr. med., svetnik

### ***ČASTNI ODBOR / HONORARY COMMITTEE***

Red. prof. dr. Vojko FLIS, dr. med., direktor UKC Maribor

Red. prof. dr. Nataša MARČUN VARDA, dr. med., svetnica, strokovna direktorica UKC Maribor

Red. prof. dr. Iztok TAKAČ, dr. med., višji svetnik, dekan Medicinske fakultete Univerze v Mariboru

Prim. prof. dr. Breda PEČOVNIK BALON, dr. med., svetnica

Karl PEČOVNIK, dr. med.

### ***PROGRAMSKI ODBOR ZA SESTRSKI DEL SREČANJA / SCIENTIFIC COMMITTEE FOR NURSES' PROGRAM***

Ana KOROŠA, mag. zdr. nege, strokovna vodja zdravstvene nege Oddelka za dializo Klinike za interno medicino UKC Maribor

Cvetka KREL, mag. zdr. - soc. manag., strokovna vodja zdravstvene nege Oddelka za nefrologijo Klinike za interno medicino UKC Maribor

### ***UREDNIŠTVO ZBORNIKA IN STROKOVNI RECENZENTI / EDITORIAL BOARD AND REVIEWERS***

Red. prof. dr. Sebastjan BEVC, dr. med., svetnik

Red. prof. dr. Robert EKART, dr. med., svetnik

Red. prof. dr. Radovan HOJS, dr. med., višji svetnik

---

## SEZNAM IN KAZALO AVTORJEV TER SOAVTORJEV

## TABLE OF AUTHORS AND CO-AUTHORS

**Doc. dr. Andreja ALEŠ RIGLER, dr. med.,** Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**Prof. dr. Miha ARNOL, dr. med.,** Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

**Tadej BABIČ, dipl. zn.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Ivana BANOVSČEK, dipl. m.s.,** Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za dializo

**Davorka BERNHARD, s.m.s.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Prof. dr. Sebastjan BEVC, dr. med., svetnik,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor; Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

**Asist. dr. Silva BREZNIK, dr. med., EBIR,** Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**Prof. dr. Jadranka BUTUROVIĆ PONIKVAR, dr. med., višja svetnica,** Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

**Suzana DROZDEK, s.m.s.,** Center za otroško dializo in transplantacijo, Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**dr. Benjamin DVORŠAK, dr. med.,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Marko EINFALT, dr. med.,** Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**Prof. dr. Robert EKART, dr. med., svetnik,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor; Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

**Prof. dr. Vojko FLIS, dr. med.,** Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**Univ.-Prof. dr. Danilo FLISER,** Department of Internal Medicine IV – Nephrology and Hypertension, Saarland University Medical Center, Homburg/Saar, Germany

**Marija FRAJZMAN, dipl. m.s, univ.dipl. org.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Janja FRIDRIH, dipl. m.s.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Ioannis GRIVEAS, MD, PhD,** Consultant Nephrologist, Medical Director Nephrology Department Army Share Fund Hospital of Athens, Athens, Greece

**Izr. prof. dr. Jakob GUBENŠEK, dr. med.,** Center za akutno in zapleteno dializo ter žilne pristope, Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

**Prof. dr. Radovan HOJS, dr. med., višji svetnik,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor; Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

**Doc. dr. Matjaž HORVAT, dr. med.,** Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**Martin HREN, dr. med.,** OptimaMed Dializni Center Vojnik

**Asist. dr. Eva JAKOPIN, dr. med.,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Renata JANKOVIČ, dr. med.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Vanja KALACUN, dr. med.,** Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Doc. dr. Maša KNEHTL, dr. med.,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Zvezdana KAISER KUPNIK, mag.zdr. -soc.manag.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Tadeja KOKELJ JERŠIN, dipl. m.s.,** Center za otroško dializo in transplantacijo, Klinični oddelek za nefrologijo,

Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**Ana KOROŠA, mag. zdr. nege.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Simona KOTAR GRANDOVEC, dipl. m.s., mag.vzg. in mened. v zdr.,** Center za otroško dializo in transplantacijo, Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**Cvetka KREL, mag. zdr. - soc.manag.,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Maja KREŽE, dipl. m.s.,** Dializni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje

**Žan Luka KRUMPAK, dipl. zn.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Natalija KUHARIČ, dipl. m.s.,** Dializni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje

**Asist. dr. Jernej LUČEV, dr. med., EBIR ES,** Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**Katja LUŽAR, dipl. m.s.,** Oddelek za bolezni ledvic in dializo, Splošna bolnišnica Celje,

**Željka MIŠKIRIČ, s.m.s.,** Center za otroško dializo in transplantacijo, Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**Prof. dr. Jernej PAJEK, dr. med.,** Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**Sanela PEČEČNIK, dipl. m.s.,** Dializni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje

**Asist. Tadej PETRESKI, dr. med.,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Erika PETROVIČ, dipl. m.s.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Doc. dr. Nejc PIKO, dr. med.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Prof. dr. Rafael PONIKVAR, dr. med., višji svetnik,** Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

**Maja POTISEK, dr. med.,** Interni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje

**Vedran PREMUŽIĆ, MD,** Department for Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Croatia

**Cvijeta PRODANOVIĆ, s.m.s.,** Oddelek za bolezni ledvic in dializo, Splošna bolnišnica Celje

**Brigita RABUZA, dipl. m.s.,** Oddelek za bolezni ledvic in dializo, Splošna bolnišnica Celje

**Prof. Thomas RIMMELÉ, MD, PhD,** Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

**Univ. - Prof. dr. Alexander ROSENKRANZ, M.D., PhD,** Medical University Graz, Department of Internal Medicine, Clinical Division of Nephrology, Graz, Austria

**Prof. dr. Pavel SKOK, dr. med., višji svetnik,** Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Aleš SLANIČ, dr. med.,** Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**Tina STROPNIK-GALUF, dr. med.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Karmen TERBOVC, dipl. m.s.,** Enota za žilne bolezni in žilne pristope, Splošna bolnišnica Trbovlje

**Asist. Luka VARDA, dr. med.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Blaženka VIVOD, dipl. m.s.,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Doc. dr. Nina VODOŠEK HOJS, dr. med.,** Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**Dejan VRZEL, dr. med.,** Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**Tadej ZORMAN, dr. med.,** Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

**PETEK, 05.04.2024**

**FRIDAY, April 5, 2024**

# **KONČNI PROGRAM**

## **FINAL PROGRAMME**

DVORANA City A

City A HALL

**08.00-08.30 SPREJEM UDELEŽENCEV**  
**REGISTRATION OF PARTICIPANTS**

DVORANA City A

City A HALL

**08:30-09:00 OTVORITEV SREČANJA**  
**OPENING OF THE MEETING**

**09:00-11:15 PRVI SKLOP PREDAVANJ**  
**SESSION 1**

**Moderatorja: Radovan Hojs, Robert Ekart**

**Robert Ekart, UKC Maribor, Slovenia**

Zgodovinski in strokovni razvoj dialize v SBM - UKC 1974-2024

Historical and professional development at Department of Dialysis in UCC Maribor – 1974-2024

**Danilo Fliser, UKS Homburg, Germany**

New insights into inflammation on chronic kidney disease

**Vojko Flis, UKC Maribor, Slovenia**

Neobičajni žilni dostopi za hemodializo

Unusual hemodialysis vascular access

**Thomas Rimmelé, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France**

AKI epidemiology in the ICU - recent data

**Ioannis Griveas, Army Share Fund Hospital of Athens, Athens, Greece**

Novelty in Dialysate Composition: Precision medicine in hemodialysis prescription

**Vedran Premužić, UHC Zagreb, Croatia**

Sepsis management supported by hemadsorption

**11:15-11:45 Odmor s kavo in prigrizkom**  
**Coffe break and refreshment**

**11:45-12:45 SATELITSKI SIMPOZIJ FRESENIUS MEDICAL CARE**  
**SATELLITE SYMPOSIUM FRESENIUS MEDICAL CARE**

**Fatih Kircelli**

6008 CAREsystem - Enabling individualized medicine and therapy innovation

**Alijana Trošt Rupnik**

»CONVINCE Study: Is there still anyone who needs to be CONVINCED?«

**12:45-14:15 DRUGI SKLOP PREDAVANJ  
SESSION 2**

**Moderatorja: Jadranka Buturovič-Ponikvar, Sebastjan Bevc**

**Radovan Hojs, Nina Vodošek Hojs, UKC Maribor**

Debelostni paradoks pri hemodializnih bolnikih: dejstvo ali fikcija

The obesity paradox in hemodialysis patients: fact or fiction

**Jadranka Buturovič-Ponikvar, UKC Ljubljana, Slovenia**

Dializa, transplantacija in rojstvo bioetike

Dialysis, transplantation and the birth of bioethics

**Sebastjan Bevc, UKC Maribor, Slovenia**

Ocena ledvične funkcije danes

Assessment of kidney function today

**Miha Arnoč, UKC Ljubljana, Slovenia**

Novi molekularni označevalci zavrnitve presajene ledvice

New molecular biomarkers for kidney allograft rejection

**Alexander Rosenkranz, LKH Graz, Austria**

Cardiovascular evaluation before kidney transplantation - do we have to change our policy?

**Andreja Aleš-Rigler, UKC Ljubljana, Slovenia**

Antikomplementna zdravila pri ledvičnih boleznih

Anti-complement treatment in kidney diseases

**14:15-15:15 KOSILO, HOTEL CITY MARIBOR**

**LUNCH, HOTEL CITY MARIBOR**

**15:15-16:15 SATELITSKI SIMPOZIJ ASTRA ZENECA  
SATELLITE SYMPOSIUM ASTRA ZENECA**

**Nejc Piko, UKC Maribor, Slovenia**

Mejniki pri obravnavi bolnikov s kronično ledvično boleznijo

**Maša Knehtl, UKC Maribor, Slovenia**

Novejši pristopi zdravljenja hiperkaliemij z zdravilom Lokelma

**Špela Borštnar, UKC Ljubljana, Slovenia**

Zdravljenje TMA z inhibitorji terminalnega komplementa-naše izkušnje

**16:15-17:45 TRETJI SKLOP PREDAVANJ  
SESSION 3**

**Moderatorja: Maša Knehtl, Jernej Pajek**

**Jernej Pajek, UKC Ljubljana, Slovenia**

Ultrazvočna ocena pristopov za dializo - tehnike in koristi

Ultrasound assessment of vascular access for hemodialysis – techniques and advantages

**Rafael Ponikvar, UKC Ljubljana, Slovenia**

Vloga nefrologa s kirurškimi znanji pri kreiranju in vzdrževanju AV fistul in graftov

Role of nephrologist with surgical skills in creating and preserving of AV fistulas and grafts

**Maša Knehtl, Renata Jankovič, UKC Maribor, Slovenia**

Antikoagulacijsko zdravljenje pri hemodializnih bolnikih z atrijsko fibrilacijo: možnosti in naše izkušnje  
Anticoagulation management in hemodialysis patients with atrial fibrillation: treatment options and our experience

**Jakob Gubenšek, UKC Ljubljana, Slovenia**

Izbira mesta žilnega pristopa pri bolnikih s kalciniranim ožiljem

Choosing the site for vascular access creation in patients with arterial calcifications

**Silva Breznik, Aleš Slanič, Dejan Vrzel, Marko Einfalt, Jernej Lučev, UKC Maribor, Slovenia**

Znotrajžilno zdravljenje hemodializnih fistul

Endovascular treatment of hemodialysis arteriovenous fistulae

**Matjaž Horvat, Renata Jankovič, Robert Ekart, UKC Maribor, Slovenia**

Zapleti pri vstavljanju peritonealnega dializnega katetra

Adverse events following peritoneal catheter insertion for dialysis

**17:45-18:15 Odmor s kavo in prigrizkom  
Coffe break and refreshment**



**18:15-19:45 ČETRTI SKLOP PREDAVANJ  
SESSION 4**

**Moderatorja: Jakob Gubenšek, Nejc Piko**

**Vanja Kalacun, Robert Ekart, Sebastjan Bevc, Pavel Skok, Radovan Hojs, Nina Vodošek Hojs, UKC Maribor, Slovenia**

Vnetje in oksidacijski stres pri hemodializnih bolnikih z nealkoholno zamaščenostjo jeter  
Inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with non-alcoholic fatty liver disease

**Eva Jakopin, Robert Ekart, UKC Maribor, Slovenia**

Nadomestno ledvično zdravljenje in citokinska adsorpcija pri kritično bolnih s covid-19 in z akutno ledvično odpovedjo

Treatment of AKI with CRRT and cytokine adsorber (CytoSorb®) in critically ill patients with COVID-19

**Tadej Petreski, Luka Varda, Sebastjan Bevc, UKC Maribor, Slovenia**

Razvoj novih funkcionalnih in vitro modelov za proučevanje nefrotoksičnosti zdravil  
Development of new functional in vitro models to study the drug nephrotoxicity

**Nejc Piko, Benjamin Dvoršak, Robert Ekart, UKC Maribor, Slovenia**

Vpliv pandemije COVID-19 na pričetek dializnega zdravljenja v UKC Maribor

The effect of COVID-19 pandemic on the start of dialysis treatment in UMC Maribor

**Tina Stropnik Galuf, Tadej Zorman, UKC Maribor, Slovenia**

Aortna stenoza pri dializnih bolnikih v UKC Maribor

Aortic stenosis in dialysis patients in UCC Maribor

**Martin Hren, OptimaMed Vojnik, Slovenia**

Novosti v prehrani bolnikov s kronično ledvično boleznijo

New approaches in the nutrition of CKD patients

**20:00**

**VEČERJA, HOTEL CITY MARIBOR**

**DINNER, HOTEL CITY MARIBOR**

**PETEK, 05.04.2024**

**FRIDAY, April 5, 2024**

## **KONČNI PROGRAM SESTRSKEGA DELA SREČANJA** **FINAL NURSES' PROGRAMME**

DVORANA City B  
City B HALL

**16.15-17.45 PRVI SKLOP PREDAVANJ**  
**SESSION 1**

**Moderatorici: Ana Koroša, Cvetka Krel**

**Ana Koroša, Zvezdana Kaiser Kupnik, Robert Ekart, UKC Maribor, Slovenia**

Peritonealna dializa v UKC Maribor skozi čas

Peritoneal dialysis in UKC Maribor over time

**Cvetka Krel, Blaženka Vivod, Nejc Piko,**  
**Robert Ekart, Sebastjan Bevc, UKC Maribor, Slovenia**

Fazni kot je pokazatelj prehranjenosti bolnikov zdravljenih s hemodializo

The phase angle is an indicator of nutrition in patients treated with hemodialysis

**Žan Luka Krumpak, Davorka Bernhard, Mojca Frajzman, UKC Maribor, Slovenia**

Zgodovinski sprehod priprave in obravnave pacientov na transplantacijo ledvic v UKC Maribor

A historical tour of the preparation and treatment of patients for kidney transplantation at UKC Maribor

**Tadeja Kokelj Jeršin, Simona Kotar Grandovec, Željka Miškirič, Suzana Drozdek, UKC Ljubljana, Slovenia**

Četrto stoletje centra za otroško dializo v Sloveniji

A quarter of a century of children's dialysis centers in Slovenia

**Karmen Terbovc, General Hospital Trbovlje, Slovenia**

Incidenca katetrskih seps pri uporabi tuneliziranih centralnih venskih katetrov kot trajnega hemodializnega žilnega pristopa

Incidence of catheter-related seps in the use of tunneled central venous catheters as a permanent hemodialysis vascular access

**17:45-18:15 Odmor s kavo in prigrizkom**  
**Coffe break and refreshment**

**18:15-19:45 DRUGI SKLOP PREDAVANJ**  
**SESSION 2**

**Moderatorici: Zvezdana Kaiser Kupnik,**  
**Blaženka Vivod**

**Tadej Babič, Janja Fridrih, Erika Petrovič,**  
**UKC Maribor, Slovenia**

Od darovanja do zdravljenja – membranska plazmafereza v UKC Maribor

From donation to treatment – membrane plasma exchange in UKC Maribor

**Maja Kreže, General Hospital Trbovlje, Slovenia**

Uporaba teorije pri obravnavi dializne pacientke z diabetesom

Application of the theory in the treatment of a dialysis patient with diabetes

**Ivana Banovšek, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenia**

Duševno zdravje pri pacientih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi

Mental health in patients with end-stage renal disease on hemodialysis

**Natalija Kuharič, Sanela Pečecnik, Maja Potisek,**  
**General Hospital Trbovlje, Slovenia**

Prehranska obravnava dializnega pacienta

Nutritional treatment of the dialysis patient

**Katja Lužar, Brigita Rabuza, Cvijeta Prodanović,**  
**General Hospital Celje, Slovenia**

Edukacija bolnika z ledvično odpovedjo

Education of the patient with kidney failure

**20:00 VEČERJA, HOTEL CITY MARIBOR**  
**DINNER, HOTEL CITY MARIBOR**

**ZBORNİK PRISPEVKOV**  
***BOOK OF PAPERS***

## KAZALO

ZGODOVINSKI IN STROKOVNI RAZVOJ DIALIZE V SBM - UKC 1974-2024 <i>HISTORICAL AND PROFESSIONAL DEVELOPMENT AT DEPARTMENT OF DIALYSIS IN GENERAL HOSPITAL - UNIVERSITY CLINICAL CENTRE MARIBOR 1974-2024</i> <b>Robert Ekart</b>	15
<i>NEW INSIGHTS INTO INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CKD</i> <b>Univ.-Prof. dr. Danilo Fliser</b>	23
<i>CARDIOVASCULAR EVALUATION BEFORE KIDNEY TRANSPLANTATION - DO WE HAVE TO CHANGE OUR POLICY?</i> <b>Alexander R Rosenkranz</b>	25
<i>AKI EPIDEMIOLOGY IN THE ICU: RECENT DATA</i> <b>Prof. Thomas Rimmelé, MD, PhD</b>	27
<i>NOVELTY IN DIALYSATE COMPOSITION: PRECISION MEDICINE IN HEMODIALYSIS PRESCRIPTION</i> <b>Ioannis Griveas, MD, PhD</b>	29
<i>SEPSIS MANAGEMENT SUPPORTED BY HEMADSORPTION</i> <b>Vedran Premužić</b>	31
<i>DEBELOSTNI PARADOKS PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI - DEJSTVO ALI FIKCIJA</i> <i>OBESITY PARADOX IN HAEMODIALYSIS PATIENTS - FACT OR FICTION</i> <b>Radovan Hojs, Nina Vodošek Hojs</b>	33
<i>DIALIZA, TRANSPLANTACIJA IN ROJSTVO BIOETIKE</i> <i>DIALYSIS, TRANSPLANTATION AND THE BIRTH OF BIOETHICS</i> <b>Jadranka Buturović Ponikvar</b>	37
<i>OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE DANES</i> <i>ASSESSMENT OF KIDNEY FUNCTION TODAY</i> <b>Sebastjan Bevc</b>	43
<i>NOVI MOLEKULARNI OZNAČEVALCI ZAVRNITVE PRESAJENE LEDVICE</i> <i>NEW MOLECULAR BIOMARKERS FOR KIDNEY ALLOGRAFT REJECTION</i> <b>Miha Arnol</b>	49
<i>ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI Z ATRIJSKO FIBRILACIJO: MOŽNOSTI IN NAŠE IZKUŠNJE</i> <i>ANTICOAGULATION MANAGEMENT IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: TREATMENT OPTIONS AND OUR EXPERIENCE</i> <b>Maša Knehtl, Renata Jankovič</b>	55
<i>ANTIKOMPLEMENTNA ZDRAVILA PRI LEDVIČNIH BOLEZNIH</i> <i>ANTI-COMPLEMENT TREATMENT IN KIDNEY DISEASES</i> <b>Andreja Aleš Rigler</b>	61

ULTRAZVOČNA OCENA PRISTOPOV ZA DIALIZO - TEHNIKE IN KORISTI ULTRASOUND AIDED DIALYSIS ACCESS EVALUATION – TECHNIQUES AND BENEFITS <b>Jernej Pajek</b>	65
VLOGA NEFROLOGA S KIRURŠKIMI ZNANJI PRI KREIRANJU IN VZDRŽEVANJU AV FISTUL IN GRAFTOV ROLE OF NEPHROLOGIST WITH SURGICAL SKILLS IN CREATING AND PRESERVING OF AV FISTULAS AND GRAFTS <b>Rafael Ponikvar</b>	67
NEOBIČAJNI ŽILNI DOSTOPI ZA DIALIZO EXOTIC VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS <b>Vojko Flis</b>	71
IZBIRA MESTA ŽILNEGA PRISTOPA PRI BOLNIKI S KALCINIRANIM OŽILJEM CHOOSING THE SITE FOR VASCULAR ACCESS CREATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL CALCIFICATIONS <b>Jakob Gubenšek</b>	75
ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE HEMODIALIZNIH ARTERIOVENSKIH FISTUL ENDOVASCULAR TREATMENT OF HEMODIALYSIS ARTERIOVENOUS FISTULAE <b>Silva Breznik, Aleš Slanič, Dejan Vrzel, Marko Einfalt, Jernej Lučev</b>	79
ZAPLETI PRI VSTAVLJANJU PERITONEALNEGA DIALIZNEGA KATETRA ADVERSE EVENTS FOLLOWING PERITONEAL CATHETER INSERTION FOR DIALYSIS <b>Matjaž Horvat, Renata Jankovič, Robert Ekart</b>	83
VNETJE IN OKSIDACIJSKI STRES PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI S NEALKOHOLNO ZAMAŠČENOSTJO JETER INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) <b>Vanja Kalacun, Robert Ekart, Sebastjan Bevc, Pavel Skok, Radovan Hojs, Nina Vodošek Hojs</b>	87
NADOMESTNO LEDVIČNO ZDRAVLJENJE IN CITOKINSKA ADSORPCIJA (CYTOSORB®) PRI KRITIČNO BOLNIH S COVID-19 IN Z AKUTNO LEDVIČNO ODPOVEDJO TREATMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY WITH RENAL REPLACEMENT THERAPY AND CYTOKINE ADSORBER (CYTOSORB®) IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19 <b>Eva Jakopin, Robert Ekart</b>	91
RAZVOJ NOVIH FUNKCIONALNIH IN VITRO MODELOV ZA PROUČEVANJE NEFROTOKSIČNOSTI ZDRAVIL DEVELOPMENT OF NEW FUNCTIONAL IN VITRO MODELS TO STUDY DRUG NEPHROTOXICITY <b>Tadej Petreski, Luka Varda, Sebastjan Bevc</b>	95
VPLIV PANDEMIJE COVID-19 NA PRIČETEK DIALIZNEGA ZDRAVLJENJA V UKC MARIBOR THE EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON THE START OF DIALYSIS TREATMENT IN UMC MARIBOR <b>Nejc Piko, Benjamin Dvoršak, Robert Ekart</b>	99
AORTNA STENOZA PRI DIALIZNIH BOLNIKI V UKC MARIBOR AORTIC STENOSIS IN DIALYSIS PATIENTS IN UMC MARIBOR <b>Tadej Zorman, Tina Stropnik Galuf</b>	105

NOVOSTI V PREHRANI BOLNIKOV S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO <i>NEW APPROACHES IN NUTRITION OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE</i> <b>Martin Hren</b>	111
PERITONEALNA DIALIZA V SKOZI ČAS <i>PERITONEAL DIALYSIS OVER TIME</i> <b>Ana Koroša, Zvezdana Kupnik Kaiser, Robert Ekart</b>	117
FAZNI KOT JE POKAZATELJ PREHRANJENOSTI BOLNIKOV ZDRAVLJENIH S HEMODIALIZO <i>PHASE ANGLE IS AN INDICATOR OF THE NUTRITION OF HEMODIALYSIS PATIENTS</i> <b>Cvetka Krel, Blaženka Vivod, Nejc Piko, Robert Ekart, Sebastjan Bevc</b>	123
ZGODOVINSKI SPREHOD SKOZI 40 LET PRIPRAVE BOLNIKOV NA TRANSPLANTACIJO LEDVIC V UKC MARIBOR <i>40 YEARS OF PATIENT PREPARATION FOR KIDNEY TRANSPLANTATION IN UCC MARIBOR – A HISTORICAL OVERVIEW</i> <b>Žan Luka Krumpak, Davorka Bernhard, Marija Frajzman</b>	129
ČETRT STOLETJA CENTRA ZA OTROŠKO DIALIZO IN TRANSPLANTACIJO V SLOVENIJI <i>A QUARTER OF A CENTURY OF THE PEDIATRIC DIALYSIS AND TRANSPLANTATION CENTER IN SLOVENIA</i> <b>Tadeja Kokelj Jeršin, Željka Miškirić, Suzana Drozdek</b>	133
INCIDENCA KATETRSKIH SEPS PRI UPORABI TUNELIZIRANIH CENTRALNIH VENSKIH KATETROV KOT TRAJNEGA HEMODIALIZNEGA ŽILNEGA PRISTOPA <i>INCIDENCE OF CATHETER-RELATED SEPSIS IN THE USE OF TUNNELED CENTRAL VENOUS CATHETERS AS A PERMANENT HEMODIALYSIS VASCULAR ACCESS</i> <b>Karmen Terbovc</b>	137
OD DAROVANJA DO ZDRAVLJENJA – PLAZMAFEREZA <i>FROM DONATION TO TREATMENT – PLASMAPHERESIS</i> <b>Tadej Babič, Janja Fridrih, Erika Petrovič</b>	141
UPORABA TEORIJE ZDRAVSTVENE NEGE PRI OBRAVNAVI DIALIZNE BOLNICE Z DIABETESOM <i>APPLYING NURSING THEORY TO THE MANAGEMENT OF A DIALYSIS PATIENT WITH DIABETES</i> <b>Maja Kreže</b>	147
DUŠEVNO ZDRAVJE PRI BOLNIKI S KONČNO LEDVIČNO ODPOVEDJO NA HEMODIALIZI <i>MENTAL HEALTH IN PATIENTS WITH END END RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS</i> <b>Ivana Banovšek</b>	155
PREHRANSKA OBRAVNAVA DIALIZNEGA BOLNIKA <i>NUTRITIONAL CARE OF THE DIALYSIS PATIENT</i> <b>Natalija Kuharič, Sanela Pečičnik, Maja Potisek</b>	161
IZOBRAŽEVANJE BOLNIKA Z LEDVIČNO ODPOVEDJO <i>EDUCATION OF PATIENTS WITH KIDNEY FAILURE</i> <b>Katja Lužar, Cvijeta Prodanović, Brigita Rabuza</b>	169

# ZGODOVINSKI IN STROKOVNI RAZVOJ DIALIZE V SBM - UKC 1974-2024

## *HISTORICAL AND PROFESSIONAL DEVELOPMENT AT DEPARTMENT OF DIALYSIS IN GENERAL HOSPITAL - UNIVERSITY CLINICAL CENTRE MARIBOR 1974-2024*

**Robert Ekart**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija, e-mail: robert.ekart@ukc-mb.si

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija,  
e-mail: robert.ekart@um.si

### IZVLEČEK

Prispevek opisuje zgodovino dializnega zdravljenja v nekdanji Splošni bolnišnici Maribor (današnjem Univerzitetnem kliničnem centru Maribor) od leta 1974 naprej vse do danes. Prikazan je razvoj vseh metod zdravljenja, specifičnosti našega oddelka in sedanjo stanje dializne dejavnosti v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor.

**Ključne besede:** akutna ledvična okvara; kronična ledvična bolezen; hemodializa; peritonealna dializa; membranska plazmafereza;

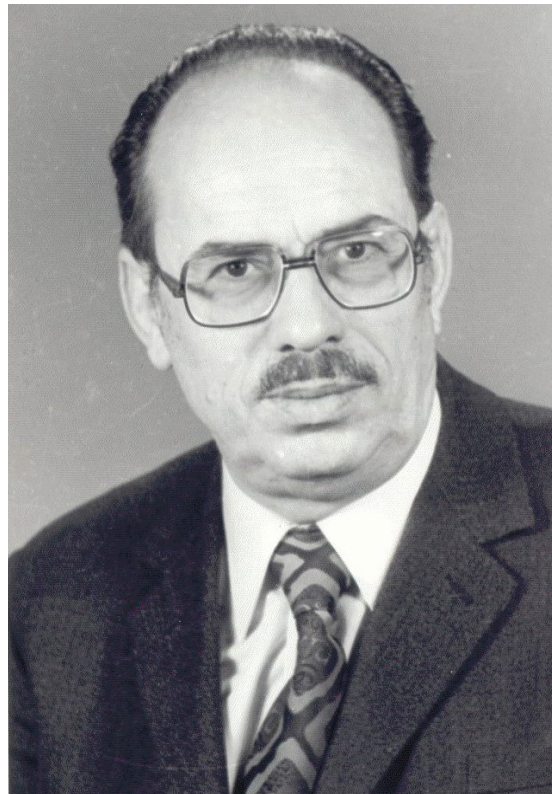
### ABSTRACT

The paper describes the history of dialysis treatment in the former General Hospital Maribor (today's University Clinical Center Maribor) from 1974 until today. The development of all treatment methods, the specifics of our department and the current state of dialysis activity at the University Clinical Center Maribor are shown.

**Keywords:** acute renal injury; chronic kidney disease; hemodialysis; peritoneal dialysis; membrane plasmapheresis;

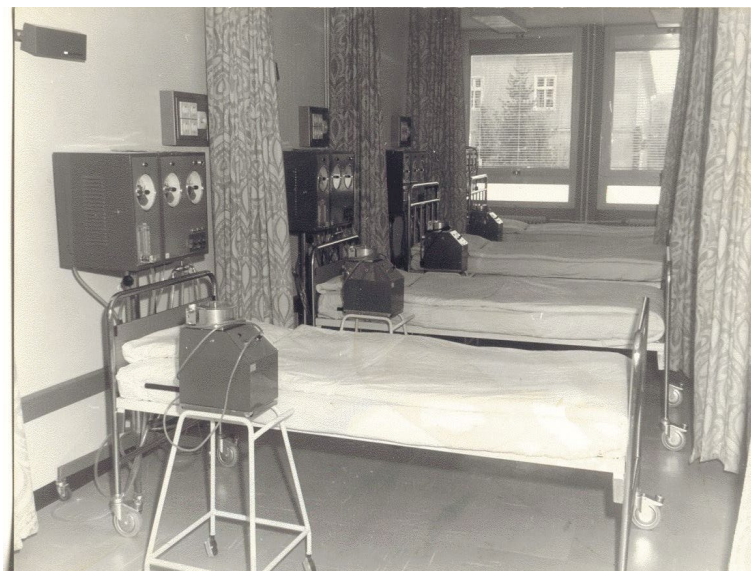
### ZGODOVINSKA IN STROKOVNA DEJAVNOST ODDELKA 1973-2009

Pobudnik (pionir) nefrološke dejavnosti v Mariboru je bil prim. Jože Hojs, dr. med. (slika 1). Pričetki nefrološke dejavnosti segajo v leto 1973, ko je bil v okviru Internega oddelka takratne Splošne bolnišnice Maribor (SBM) ustanovljen Odsek za nefrologijo in hemodializo z 22 bolniškimi posteljami.



*Slika 1. Primarij Jože Hojs, dr. med.*

Prva hemodializa v SBM je bila izvedena 4. januarja 1974 v kletnih prostorih današnje stavbe Oddelka za nuklearno medicino in Centra za informatiko. V program kroničnega zdravljenja je bilo sprva vključenih 12 bolnikov, ki so se zdravili dvakrat tedensko po 12 ur, na voljo so bila le 4 dializna mesta (slika 2, 3). Dializno tekočino so uvažali iz tujine, umetne ledvice pa so sestavljali sproti na oddelku. Prvo zdravljenje s peritonealno dializo v intenzivni enoti SBM je bilo izvedeno pri bolnici z zastrupitvijo v zgodnjih 70-ih letih 20. stoletja.



*Slika 2. Nazaj v leto 1974: štiri dializna mesta, opremljena z monitorji Dasco.*

Leta 1976 so pričeli uporabljati dializne raztopine in dializatorje za enkratno uporabo. Sprva je bila mogoča le izvedba acetatne hemodialize. Leta 1979 so kot rutinsko metodo vpeljali hemofiltracijo. Bolnike so pripravljali na presaditev ledvice, katerih nekaj je bilo v tistih letih opravljenih v Parizu in na Dunaju. Število dializnih bolnikov se je v naslednjih letih vse bolj večalo, na pobudo predstojnika Internega odseka je bil leta 1980 na mesto vodje hemodialize imenovan Karl Pečovnik, dr. med.



Ker so potrebe po dializnem zdravljenju nenehno naraščale, je delo na oddelku že potekalo v treh izmenah. Januarja 1988 so odprli nov oddelek, ki je imel 18 dializnih postelj in je bil vrsto let med sodobnejšimi oddelki v Sloveniji. Razdeljen je bil na dve etaži, »kužne« bolnike s hepatitisom B pa so hemodializirali v ločenih prostorih. Začeli so tudi z izvajanjem bikarbonatne hemodialize. V letu 1990 je bilo na nadomestnem zdravljenju s hemodializo do 55 bolnikov.



*Slika 3. Zdravljenje prvih pacientov s hemodializo v SBM v 70-letih 20. stoletja, od leve: Andrej Požar, Mira Kogoj, Ivica Roškar, Karl Pečovnik.*

V letu 1988 so pričeli z ultrazvočno dejavnostjo, v letu 1992 je bila na pobudo prof. dr. Radovana Hojsa, dr. med. uvedena nefrološka ultrazvočna diagnostika (barvna doppler sonografija ledvic, ledvičnih žil in dializnih pristopov).

V letu 1993 so bili dotedanji odseki na internem oddelku preoblikovani v oddelke, Odsek za nefrologijo in hemodializo se je razdelil na Oddelek za nefrologijo in Oddelek za hemodializo, katerega prvi predstojnik je postal Karl Pečovnik, dr. med. Na Oddelku za hemodializo so takrat v obravnavi bolnikov aktivno sodelovali še Andrej Požar, dr. med., prim. prof. dr. Breda Pečovnik-Balon, dr. med. in prof. dr. Radovan Hojs, dr. med. Leta 1994 je bil Oddelek za hemodializo nekoliko prenovljen, dobili so dodatna 4 dializna mesta in tako skupno imeli na voljo 22 postelj.

Leta 1994 je prof. dr. Radovan Hojs, dr. med. začel samostojno opravljati ledvične biopsije, kasneje tudi s pomočjo »power doppler«, kar je bilo med prvimi v svetu. Leta 1997 je prof. dr. Radovan Hojs, dr. med. pričel izvajati tudi barvno doppler diagnostiko karotidnega žilja, kar je omogočilo zgodnejše prepoznavanje aterosklerotičnih sprememb pri dializnih bolnikih. Leta 2001 je pričel ledvične biopsije samostojno izvajati prof. dr. Robert Ekart, dr. med., leta 2007 prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., leta 2022 doc.dr.Nina Vodošek Hojs, dr.med, leta 2024 pa doc. dr. Nejc Piko, dr. med.

Leta 1995 je prim. prof. dr. Breda Pečovnik-Balon, dr. med. pri kroničnih dializnih bolnikih pričela izvajati kostno biopsijo, kar je skupaj z določanjem intaktnega parathormona (iPTH) in denzitometrične kostne gostote izboljšalo diagnostiko sprememb kosti pri dializnih bolnikih.

Leta 1999 smo pričeli izvajati kontinuirne metode nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi (kontinuirno veno-vensko hemodializo in hemodiafiltracijo) pri kritično bolnih na Oddelku za perioperativno intenzivno terapijo in Oddelku za intenzivno internistično medicino.

Leta 1999 smo na pobudo prof. dr. Radovana Hojsa, dr. med. pričeli izvajati neinvazivno 24- in 48-urno ambulantno merjenje krvnega tlaka pri dializnih bolnikih.

Leta 2000 smo po adaptaciji prostorov na pobudo prim. prof. dr. Brede Pečovnik Balon, dr. med. pričeli izvajati peritonealno dializo in sicer obe vrsti tega nadomestnega zdravljenja - tako kontinuirano ambulantno kot avtomatizirano peritonealno dializo.

Leta 2001 smo na pobudo prof. dr. Roberta Ekarta, dr. med. pričeli postopoma izvajati vse več vstavitvev centralnih dializnih venskih katetrov in v nekaj letih prevzeli izvajanje teh posegov za kronične dializne

bolnike na Oddelku za hemodializo ter za bolnike z akutno ledvično odpovedjo, hospitalizirane na Oddelku za nefrologijo. Večino začasnih centralnih dializnih katetrov danes pod ultrazvočno kontrolo uvedemo v desno ali levo veno jugularis interno, ob indikaciji pa tudi v femoralno veno.

Število bolnikov s končno ledvično odpovedjo je stalno naraščalo vsa leta, zato so bile težave z organizacijo in izvajanjem dializne dejavnosti za vse bolnike vsako leto težje in težavnejše.

Iz tega razloga smo bili primorani nenehno razmišljati o ponovni širitvi oddelka, saj nismo imeli dovolj razpoložljivih mest za bolnike, zaradi zastarele tehnologije pa nismo mogli izvajati sodobnih dializnih metod. Tako je bil leta 2009 oddelek povsem obnovljen, ostal je sicer na na obstoječem mestu v stavbi 2 Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor, kjer so tudi vsi ostali oddelki Klinike za interno medicino, dodatno pa se je delovna površina povečala na skupaj več kot 1200 m<sup>2</sup>. V vmesnem času smo morali del bolnikov začasno napotiti na hemodializno zdravljenje v sosednje dializne centre (Splošna bolnišnica Ptuj, Splošna bolnišnica Celje, Nefrodial Celje, Hemodial (današnji OptimaMed) Vojnik, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec in Splošna bolnišnica Murska Sobota). Otvoritev prenovljenega in sodobnega oddelka z novo tehnološko opremo (dializni aparati, dve statični reverzni osmozi, centralni razvod kislinskih koncentratov, 32 bolniških postelj in ležalnikov) je bila 24. junija 2009 (slika 4). Iste leta se je oddelek preimenoval v Oddelek za dializo.



*Slika 4. Otvoritev novih in prenovljenih prostorov Oddelka za dializo UKC Maribor junija 2009*

### **STROKOVNA DEJAVNOST ODDELKA 2009-2024**

Od aprila 2009 dalje zdravimo večino (> 90%) bolnikov s končno ledvično odpovedjo z on-line postdiluacijsko hemodiafiltracijo. Za antikoagulacijo med hemodializnimi postopki uporabljamo standardni heparin, nizkomolekularni heparin, 4% ali 8% trinatrijev citrat, ki omogoča varno izventelesno antikoagulacijo in je namenjen predvsem za bolnike s povečanim tveganjem za krvavitve. Protokole za regionalno citratno antikoagulacijo nam je prijazno odstopila prof. dr. Jadranka Buturovič Ponikvar, dr. med. iz UKC Ljubljana, za kar smo ji zelo hvaležni.

Od leta 2010 dalje pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in dializnih bolnikih izvajamo z aparatom SphygmoCor® meritve hitrosti karotidno-femoralnega pulznega vala v centralni aorti, popustljivost («stiffness») arterij ter analizo perifernega arterijskega vala.

Od leta 2011 dalje izvajamo membranske plazmafereze, prvo samostojno smo izvedli ob predhodni prijazni podpori prof. dr. Rafaela Ponikvarja, dr. med. in njegovih sodelavcev iz UKC Ljubljana, zlasti pokojnega Janija Kovača, dr. med. (slika 5). Prav tako od leta 2011 izvajamo v intenzivnih enotah poleg kontinuirnih hemodializnih metod še intermitentne hemodialize in hemodiafiltracije.



*Slika 5. Osebjje Oddelka za dializo UKC Maribor-od leve: Terezija Trafela, Ratko Žugič iz UKC Ljubljana, Jožica Milošević, Robert Ekart, Sabina Eberl, Boža Petrovič ob izvedbi 1. membranske plazmafereze 14.1.2011*

Na pobudo prof. dr. Roberta Ekarta, dr. med. smo:

- leta 2014 pričeli izvajati pri dializnih bolnikih ultrazvočno preiskavo pljuč, ki omogoča oceno izvenžilne pljučne vode in zelo pomaga pri določanju suhe teže dializnih bolnikov;
- v letu 2015 pričeli z individualnim izobraževanjem bolnikov s kronično ledvično boleznijo in njihovih svojcev v sklopu predpriprave na nadomestne metode zdravljenja ledvične odpovedi. Pred tem smo izvajali pretežno skupinsko izobraževanje teh bolnikov. Izobraževanje izvajajo medicinske sestre, ki obvladajo hemodializo in imajo specialna znanja iz peritonealne dialize. Od februarja 2015 do konca leta 2023 smo na našem oddelku opravili 396 individualnih predializnih izobraževanj za bolnike in njihove svojce, 254 bolnikov pa je pričelo z nadomestnim zdravljenjem končne ledvične odpovedi.
- v letu 2015 smo med prvimi v Sloveniji pričeli zdravljenje s hemoperfuzijo z membrano Cytosorb®, ki omogoča izventelesno odstranjevanje citokinov ter je primerna za zdravljenje bolnikov s sepsa, septičnim šokom, rabdmiolizo, zastrupitvami in podobnimi težkimi stanji (slika 6).



*Slika 6. Izvedba prve hemoperfuzije z membrano Cytosorb® leta 2015, od leve: Sabina Eberl, Zvezdana Kaiser Kupnik, Violeta Balevska, Robert Ekart*

- v letu 2017 smo pričeli izvajati zdravljenje s hemodializo/hemodiafiltracijo z visoko prepustno membrano Theralite, ki je namenjena odstranjevanju lahkih verig pri bolnikih z multiplim mielomom;
- v letu 2018 smo pričeli izvajati zdravljenje s hemodializo s srednje prepustno poliariletersulfonsko-polivinilpirolidonsko membrano Theranova, ki omogoča večje odstranjevanje srednjih in velikih molekul;
- v letu 2018 smo kot prvi v Sloveniji pričeli pričeli z uporabo telemedicinskega sistema avtomatizirane peritonealne dialize na daljavo »Homechoce Claria«® s pomočjo platforme »Sharesource«®.

Oddelek za dializo UKC Maribor ima ob pisanju tega prispevka v kroničnem programu nadomestnega zdravljenja 150 bolnikov s končno ledvično odpovedjo, od teh je 84% na nadomestnem zdravljenju s hemodializo ali hemodiafiltracijo, 16% bolnikov je na nadomestnem zdravljenju s peritonealno dializo.

V letu 2022 smo obe stari statični reverzni osmozi zamenjali z novima, v letu 2023 pa smo posodobili in zamenjali še tehnologijo priprave kislih raztopin in vse dializne monitorje. V letu 2024 načrtujemo popolno digitalizacijo podatkov med zdravljenjem naših bolnikov.

Sodelovanje Oddelka za dializo in Oddelka za nefrologijo je zelo zgledno, strokovno, profesionalno in organizacijsko povezano. Dobri medsebojni odnosi osebja obeh oddelkov pripomorejo k strokovno-medicinski oskrbi naših bolnikov. Za uspešno dializno dejavnost je nujno potrebno tudi sodelovanje z ostalimi strokami, zato že vrsto let uspešno sodelujemo še z oddelki za žilno kirurgijo, radiologijo, abdominalno kirurgijo, internistično intenzivno medicino, anesteziologijo, enoto za intenzivno medicino operativnih strok ter občasno še z nekaterimi drugimi.

## OSEBJE

Predstojnik oddelka je bil v času od leta 1980-2006 Karl Pečovnik, dr. med., od leta 2006 dalje vodi oddelek prof. dr. Robert Ekart, dr. med.

Prva strokovna vodja zdravstvene nege oddelka je bila Ivica Roškar (1980-2004), nasledile so jo Betka Špalir Kujavec, dipl. m.s. (2004-2016), Lidija Miklič, dipl. m.s., mag. z dr. -soc. manag. (2016-2019) in Ana Koroša, dipl. m.s., mag. z dr. nege (2019-), ki je bila v letih 2017-2021 tudi predsednica Sekcije medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v nefrologiji, dializi in transplantaciji v Sloveniji.



*Slika 7. Zaposleni na Oddelku za dializo leta 2000*

Od leta 2000-2011 je bil na oddelku zaposlen prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., med leti 2012 in 2022 pa Martin Hren, dr. med.

V letu 2024 je na Oddelku za dializo zaposlenih pet zdravnikov specialistov in en specializant nefrologije:

- Od leta 1994 red. prof. dr. Robert Ekart, dr. med., svetnik, višji specialist interne medicine, je tudi habilitiran učitelj pri predmetih Fiziologija, Propedeutika v interni medicini, Interna medicina-delo ob bolniku za študente Splošne medicine ter Interna medicina s propedeutiko za študente dentalne medicine na MF UM. V letih 2017-2023 je bil član predsedstva delovne skupine EURECA-m pri ERA-EDTA, ki je krovna evropska organizacija na področju nefrologije, dialize in transplantacije.
- Od leta 1999 Tina Stropnik Galuf, dr. med., višja specialistka interne medicine.
- Od leta 2016 asist. Tadej Zorman, dr. med., specialist interne medicine, je asistent pri predmetu Propedeutika v interni medicini na MF UM.
- Od leta 2017 doc. dr. Nejc Piko, dr. med., specialist nefrologije, je docent pri predmetu Interna medicina na MF UM.

- Od leta 2022 Renata Jankovič, dr. med., specialistka nefrologije
- Od leta 2023 asist. Luka Varda, dr. med., specializant nefrologije

V letu 2024 je na oddelku zaposlenih 31 medicinskih sester, večinoma diplomiranih (slike 7-9).



*Slika 8. Osebe Oddelka za dializo skupaj z zdravniki Oddelka za nefrologijo leta 2015*

## **ZNANSTVENO-RAZISKOVALNO IN PEDAGOŠKO DELO**

Na Oddelku za dializo smo bili in smo vključeni v različne klinične raziskave v domači ustanovi in v mednarodnih raziskavah:

- leta 2012 smo bili vključeni v mednarodno raziskovalno skupino »PROG-IMT Study Group«, v kateri smo analizirali umrljivost hemodializnih bolnikov glede na debelino intime medije karotidnih arterij;
- leta 2013 smo bili vključeni v mednarodno multicentrično raziskavo LUST (Lung water by Ultra-Sound guided Treatment to prevent death and cardiovascular complications in high risk end stage renal disease (esrd) patients with cardiomyopathy) pod pokroviteljstvom ERA-EDTA;
- leta 2015 smo bili vključeni v skupno raziskavo s kolegi iz LKH Graz, Avstrija, v kateri smo hemodializnim bolnikom v UKC Maribor in LKH Graz ocenjevali kalcifikacije srca, abdominalne aorte, obenem pa so imeli ti bolniki opravljen še UZ karotid, hitrost karotidno-femoralnega pulznega vala in 48-h neinvazivno merjenje krvnega tlaka;
- leta 2016 smo bili vključeni v mednarodno raziskavo »Barriers to the application of ABPM and subcategorization of hypertension phenotypes in dialysis patients«. V raziskavi je sodelovalo več raziskovalcev iz dializnih centrov v Italiji in Grčiji ter iz Slovenije Oddelek za dializo UKC Maribor;
- od leta 2017 dalje sodelujemo s kolegi v Thessaloniki, Grčija v raziskavi SubLust;
- od leta 2022 dalje sodelujemo v mednarodni multicentrični raziskavi LUST2, ki vključuje bolnike s srčnim popuščanjem in kronično ledvično boleznijo.



*Slika 9. Osebe Oddelka za dializo skupaj z zdravniki Oddelka za nefrologijo leta 2024*

Vključeni smo v več internih raziskovalnih projektov v UKC Maribor, izvajamo pa tudi:

- kontinuiran raziskovalni pristop z izvajanjem kliničnih raziskav,
- objavljamo rezultate naših raziskav na domačih in mednarodnih kongresih,
- objavljamo članke v revijah z faktorjem vpliva,
- delo s študenti Medicinske fakultete UM in FZV UM,
- pedagoški proces kliničnih vaj na Oddelku za dializo,
- študentske raziskovalne naloge,
- raziskave sodelavk in sodelavcev zdravstvene nege,
- vsakoletno izobraževanje dijakov Srednje zdravstvene šole in študentov FZV UM

Oddelek za dializo UKC Maribor je dokaj sodoben dializni center z moderno dializno tehnologijo priprave permeata, centralno pripravo kislih koncentratov, uporabo različnih hemodializnih membran ter antikoagulacijskih sredstev ter z najnovejšimi dializnimi aparati. Tudi bolniki na peritonealni dializi so zdravljeni v skladu s sodobnimi smernicami in tehnologijami.

Za uspešno dializno dejavnost je nujno potrebno sodelovanje z ostalimi strokami, zato že vrsto let uspešno sodelujemo z že omenjenim Oddelkom za nefrologijo, tako zdravniki kot osebje zdravstvene nege. Tako se na Oddelku za dializo pri delovnih in raziskovalnih nalogah izmenjujejo specialisti obeh oddelkov - dialize in nefrologije: poleg še zgoraj omenjenih še dr. Benjamin Dvoršak, dr. med., doc. dr. Maša Knehtl, dr. med., asist. dr. Eva Jakopin, dr. med., doc. dr. Nina Vodošek Hojs, dr. med. in specializant Tadej Petreski, dr. med.

## NEW INSIGHTS INTO INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CKD

**Univ.-Prof. dr. Danilo Fliser<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine IV – Nephrology and Hypertension ~Saarland University Medical Center Kirrberger Strasse, 66421 Homburg/Saar, Germany

E-Mail: [danilo.fliser@uks.eu](mailto:danilo.fliser@uks.eu)

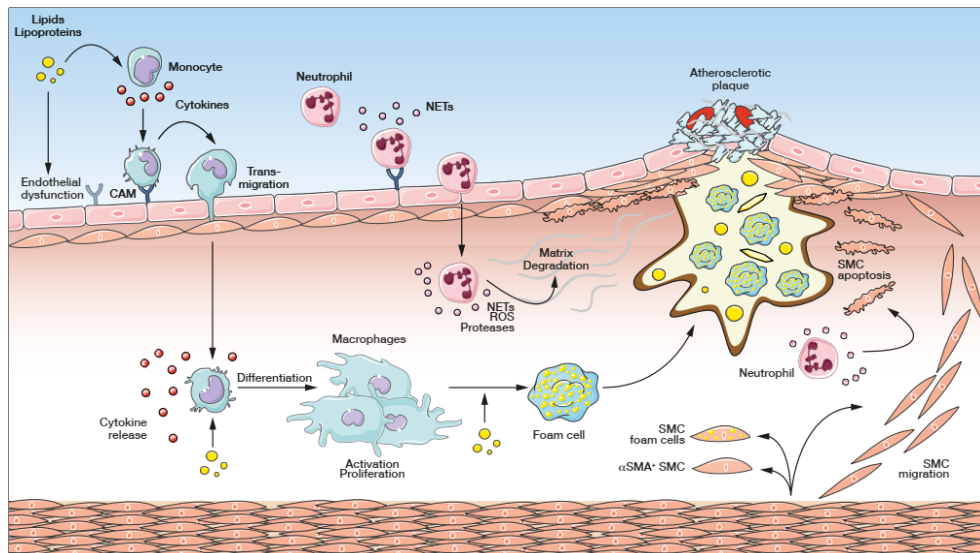
The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is steadily increasing worldwide and represents a global public health problem. CKD is not only associated with substantial expenditures for the healthcare systems, but also with a mortality burden that is substantially higher compared to the general population of similar age. The death rate increases in parallel with CKD progression and is mainly linked to cardiovascular diseases (CVD). Accordingly, CKD represents one of the strongest CV risk factors.

Within the last decade, so called micro-inflammation triggered by the activation of the innate immune system has been recognized as an important driver of CVD development and progression. This inflammation plays an important role in the development of atherosclerosis (**Figure 1**), leading to the development of atherosclerotic lesions in blood vessels, and resulting in vascular occlusion, myocardial infarction, stroke, and/or peripheral arterial disease. Several mediators activate the innate immune system by interacting with pattern recognition receptors (PRR) of immune cells like monocytes. PRR can be stimulated either by exogenous pathogens (pathogen-associated molecular patterns [PAMPs]) such as bacteria and viruses, or from endogenous mediators, such as lipoproteins or substances released during various types of cell damage (damage-associated molecular patterns [DAMPs]). Besides toll-like receptors (TLR), which are expressed on the cell surface, several classes of intracellular PRR exist, which in response to distinct PAMPs and DAMPs form multimeric cytosolic protein complexes, so called "inflammasomes". Among the most widely studied is the NLRP3 inflammasome, which assembly and activation leads to the production and release of pro-inflammatory cytokines from immune cells.

Modified low-density-lipoprotein (LDL) species, e.g. oxidized LDL (oxLDL), can activate endothelial cells to express cell adhesion molecules such as vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and interact with circulating monocytes and neutrophils causing their activation and the release of chemokines and cytokines. Uremia enhances the pro-inflammatory properties of lipoproteins by promoting alterations of the protein (proteome) and/or lipid (lipidome) composition, known as posttranslational protein modifications (PTMs). For example, carbamylation of high-density-lipoprotein (HDL) is highly prevalent in CKD patients and augments its pro-atherogenic properties. Moreover, guanidinylated triglyceride-rich lipoproteins – in particular apolipoprotein C3 (ApoC3) – are a strong activator of the NLRP3 inflammasome in human monocytes, especially in CKD patients.

Taken together, the understanding of the role of inflammation and the innate immune system in the development of CVD specifically in CKD patients has significantly improved in the last years. In observational and genetic association studies, inflammation is strongly associated with CV events, rendering it also a potential therapeutic target. Indeed, treatment with the interleukin-1b targeting antibody canakinumab reduced CV events in patients with prevalent coronary artery disease and increased high sensitive serum C-reactive levels as a convenient marker of micro-inflammation. Additionally, therapies such as interleukin-6 inhibition using ziltivekimab are currently under clinical investigation. Targeting inflammation could become an important therapeutic advance in CKD patients to reduce their CVD burden.

Figure 1: Inflammation in the pathogenesis of atherosclerotic lesion formation



*CAM* – cell adhesion molecule, *NETs* – neutrophil extracellular traps, *ROS* – reactive oxygen species, *αSMA* – smooth muscle actin, *SMC* – smooth muscle cells.

Lipids and lipoproteins activate monocytes sparking their endothelial adhesion and transmigration into the subendothelial layer. They release pro-inflammatory cytokines, differentiate into macrophages, and by acquiring lipids and lipoproteins finally into foam cells.



## **CARDIOVASCULAR EVALUATION BEFORE KIDNEY TRANSPLANTATION - DO WE HAVE TO CHANGE OUR POLICY?**

**Alexander R Rosenkranz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz, Austria

Kidney transplant recipients exhibit a dramatically increased cardiovascular (CV) risk. In 2007, Austrian centers implemented a consensus of comprehensive CV screening program prior to kidney transplantation (KT). The consensus placed a particular emphasis on screening for coronary artery disease (CAD) with cardiac computed tomography (CT) or coronary angiography (CAG) especially in patients with diabetes mellitus, known CAD or those having multiple conventional CV risk factors.

Recently we evaluated 551 KTs performed from 2003 to 2015 in our center in a retrospective chart review (Deak AT et al, *Nephrol Dial Transplant* 2020). Patients were categorized into three groups: KT before (2003-07), directly after (2008-11) and 5 years after (2012-15) implementation of the consensus. We analyzed clinical characteristics, the rate of cardiac CTs and CAGs prior to KT as well as major adverse cardiac events (MACEs) during a 2-year follow-up after KT.

The three study groups showed a homogeneous distribution of comorbidities and age. Over the study duration, significantly more cardiac CTs and CAGs were performed after the consensus. Coronary interventions were performed during 42 out of 260 CAGs (16.2%), the cumulative 2-year MACE incidence was 8.7%. Regarding MACE occurrence, no significant difference between the three groups was found.

CV risk stratification has become more rigorous at our center and invasive after the implementation of the consensus; however, this was not associated with an improvement in CV outcome. This leads to the conclusion whether more noninvasive screening approach leads to the same outcome. This is in line with recent studies in patients with CKD and /or dialysis. Prospective studies will be needed before implementing a more noninvasive approach for screening before kidney transplantation.

**Keywords:** chronic kidney disease; coronary angiography; coronary artery disease; kidney transplantation; major adverse cardiac event;



## **AKI EPIDEMIOLOGY IN THE ICU: RECENT DATA**

**Prof. Thomas Rimmelé, MD, PhD<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France*

*E-mail: thomas.rimmele@chu-lyon.fr*

Whatever the subtype of Intensive Care Unit (ICU) they are working in, intensivists take care of Acute Kidney Injury (AKI) patients every day. AKI is a clinico-biological syndrome encompassing the entire spectrum of the acute kidney dysfunction. It is defined and classified according to its severity based on two functional criteria which are serum creatinine and urine output (2012 KDIGO classification) (1).

Recent French data from Lyon teaching hospitals (manuscript under preparation) confirm that AKI is extremely frequent in critical care. Indeed, 75% of ICU patients and approximately 50% of progressive care unit (PCU) patients are diagnosed with AKI during the ICU/PCU stay. Most of the AKI episodes observed in PCUs are AKI KDIGO stage 1. In numerous patients, several episodes of AKI can be observed during the ICU stay or the PCU stay. Those episodes usually occur just after the unit admission, very often within the first 24 h.

Regarding the most severe AKI cases, those for which Renal Replacement Therapy (RRT) is required, a worldwide epidemiological survey (73 countries), endorsed by ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), reports that the choice of RRT modality relies on various factors such as the clinical scenario and of course the availability of a given modality in the unit. Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration (CVVHDF) is the most prescribed modality worldwide (59%), in front of CVVHD (26%) and CVVH (15%). When it comes to RRT prescription, a huge heterogeneity of practices is observed, especially regarding the ratio of pre/post dilution in case of CVVH and the ratio of diffusion/convection in case of CVVHDF.

In conclusion, critical care nephrology is clearly part of the daily work of an intensivist. Additional studies assessing the optimal modality of RRT modality with its specific settings are urgently needed.

Progressive Care Unit (PCU) = "Intermediate" Care Unit.

(1) KDIGO Guidelines. *Kidney International* 2012.



## **NOVELTY IN DIALYSATE COMPOSITION: PRECISION MEDICINE IN HEMODIALYSIS PRESCRIPTION**

**Ioannis Griveas, MD, PhD<sup>1</sup>**

Consultant Nephrologist,

<sup>1</sup> Medical Director Nephrology Department Army Share Fund Hospital of Athens, Greece (417 NIMTS)

[www.athens-nephrology.gr](http://www.athens-nephrology.gr)

[www.polyxenia-renal.gr](http://www.polyxenia-renal.gr)

Increments of oxidative stress have been addressed as one potential cause for the accelerated atherosclerosis of chronic kidney disease patients. Ascorbate (vitamin C) represents one of the most prominent antioxidants both in plasma and intracellular. Unsupplemented dialysis patients have reportedly lower plasma levels of ascorbate in comparison to healthy controls, mostly due to a loss into the dialysate.

We tried to record of the experience of the use of Ascorbate-Rich Dialysate in patients under hemodialysis (HD). Eleven HD patients were recruited. During a period of 8 weeks, they were receiving Ascorbate-Rich Dialysate (2g/L). Ascorbic acid levels were estimated before and at the end of the study period. We also monitored patients' anemia profile (Hb, Hct, ferritin, TSAT, rhEPO dose), lipid and nutrition status.

Ascorbic acid values were towards the lower accepted levels in our patients ( $3.25 \pm 1.01$  mg/L) at the beginning of the study period. After 8 weeks receiving Ascorbate-Rich Dialysate, ascorbic-acid levels were significantly increased ( $6.87 \pm 1.50$  mg/L) without transcending the upper accepted limit. During the notice period, our patients were behaved normally without any sort of adverse events. Mean Hct levels remained stable ( $39.10 \pm 3.70\%$  with conventional dialysate vs  $39.67 \pm 1.59\%$  with usage of ascorbate-rich dialysate). The same conclusion was noticed with Hb levels ( $12.85 \pm 1.20$  vs  $13.15 \pm 0.49$ ). Mean rhEPO dose per week (epoetin- alfa) decreased ( $9000 \pm 5200$  IU vs  $6250 \pm 4300$  IU,  $p=NS$ ) and administration of Fe stopped to all our patients. Ferritin ( $>700$ ), TSAT ( $>35$ ) remained stable over the whole study period. Cholesterol, triglycerides, and albumin levels did not change significantly with the change of the conventional dialysate to ascorbic-rich one.

Hemodialysis (HD) patients with functional iron deficiency (FID) often develop resistance to recombinant human erythropoietin (rhEPO). The contributory role of chronic inflammation and oxidative stress in its pathogenesis is poorly understood. Recent studies have shown that intravenous ascorbic acid (IVAA) administration could override rhEPO resistance in HD patients. Yet little is known about whether supplementation of ascorbic acid (vitamin C) via extracorporeal circuit has substantial effects on minifying oxidative impairment and thus improving Hb levels. The following study was undertaken to test the effects of ascorbate-rich dialysate to attenuate anemia in maintenance HD patients.

Thirteen HD patients (mean age:  $71.3 \pm 14.6$  years) were recruited. For a period of 8 months they were receiving Ascorbate-Rich Dialysate (2g/L) and we compared their anemia profile (Hb, Hct, ferritin, TSAT, rhEPO dose) during this period with the previous 8 months that they were receiving conventional dialysate. Additionally, we evaluated their "chronic inflammation status" estimating CRP and Soluble Urokinase Plasminogen Receptor (Supar) levels over the study period and lipids and nutritional profile.

CRP levels declined with the use of ascorbate-rich dialysate from 12.28 to 3.86 mg/L while supar levels remained stable over the whole study period (15 mg/ml). Mean Hct levels increased significantly from  $35.56 \pm 2.37\%$  with conventional dialysate to  $39.98 \pm 3.64\%$  with 8 months usage of ascorbate-rich dialysate ( $p < 0.05$ ). The above notice started to appear even after 3 months under vitamin C –rich dialysate ( $35.56 \pm 2.37$  vs  $37.96 \pm 3.06$ ,  $p < 0.05$ ). The same conclusion was noticed with Hb levels ( $11.23 \pm 0.94$  vs  $12.10 \pm 1.04$ ,  $p < 0.05$  after 3 months under vit C,  $11.23 \pm 0.94$  vs  $12.59 \pm 1.38$ ,  $p < 0.05$  after 8 months under vitamin C). Mean rhEPO dose (darbepoetin alfa) decreased from 48.63 to 33.46 mcg/mL per week with usage of ascorbate-rich dialysate. Ferritin ( $>500$ ), albumin, TSAT ( $>20$ ) and PTH levels remained stable over the whole study period. Cholesterol, triglycerides, and albumin levels did not change significantly with the change of the conventional dialysate to ascorbic-rich one.

Although our studies were limited by small numbers of subjects, short durations of follow-up, these results suggested that compared with standard care, ascorbic acid in dialysate bath may result in an increase in hemoglobin concentration and decrease in rhEPO requirements. Longer term studies are required to confirm these results, provide information about adverse events, and determine whether these changes translate into improved patient outcomes and cost-effectiveness.

The use of citrate (CD) offers anticoagulation with a reduced dose of heparin while the use of L-Ascorbic acid offers better management of the patients' anemia. We also tried to record the experience of using CD solution with Vitamin-C in patients with ESRD undergoing HD.

Forty-five patients with ESRD undergoing HD (40 new recruits) with an average weight of 75 kg received CD solution with vitamin-C (2g/L) for a period of 12 months. All changes in heparin dose as well as patients' anemia profile (Hb, Hct, ferritin, TSAT, rhEPO dose) were recorded.

The initial cumulative heparin dose of  $1818 \pm 659.28$  IU (24 IU/kgBW) was progressively increased to  $2677.41 \pm 1053.15$  IU (36 IU/kgBW) at 6 months and to  $3323.52 \pm 1467.79$  IU (44 IU /kg/BW) at 12 months. With no observed thrombotic events or bleeding tendency, the dose of heparin used was significantly lower than the recommended doses with the classical solution (loading dose 30-50 IU/kgBW and then 10 IU/kgBW/hour). Patients' Hb and Hct progressively increased significantly ( $10.63 \pm 1.55$  start- $11.79 \pm 0.91$  end,  $p < 0.05$ ,  $32.25 \pm 4.45$  start- $36.5 \pm 2$ , 92 end,  $p < 0.05$ ) with constant weekly erythropoietin dose ( $14000 \pm 9500$  IU start- $14000 \pm 10000$  IU end,  $p = \text{NS}$ ) and stable ferritin levels ( $526.73 \pm 498.72$  IU start- $690.44 \pm 470.32$  IU end,  $p = \text{NS}$ ). The above observation was combined with a significant reduction in monthly iron administration (from 700 mg monthly initially to 200 mg monthly after one year).

Our findings suggested that the use of CD solution and vitamin C compared to the classic one offers anticoagulation with a significant reduction in the dose of heparin used, while simultaneously increasing hemoglobin with a fixed dose of erythropoietin and reduced iron administration.

## REFERENCES

1. Griveas I: Use of ascorbate-rich dialysate in hemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* 2020, 35:1599.
2. Griveas I: The efficacy of ascorbate-rich dialysate to attenuate anaemia in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018, 33:i465.
3. Griveas I: Effect of citrate-based dialysate on anticoagulation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31:i494.
4. Griveas I. Experience Comparing the Use of Citric Acid Solution (CD) with L-Ascorbic Acid (Vitamin C) to Simple Citric Solution in Patients with ESRD Under Hemodialysis (HD). *J Am Soc Nephrol* 2023,34: 163.

## **SEPSIS MANAGEMENT SUPPORTED BY HEMADSORPTION**

**Vedran Premužić**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department for nephrology, hypertension, dialysis, and transplantation, UHC Zagreb, Croatia

<sup>2</sup> School of Medicine, University of Zagreb

Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by an inappropriate host response to infection, as defined by the International Consensus on Sepsis. Sepsis is characterized by a series of inflammatory, physiological and biochemical changes that lead to septic shock, organ failure and ultimately death. The inflammatory response leads to widespread release of pro- and anti-inflammatory markers and mediators, cytokines and pathogen-related molecules.

Frequently, this widespread inflammation leads to organ damage resulting in acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute kidney injury (AKI), cardiac dysfunction and multi-organ failure.

During the COVID-19 outbreak, it was noted early on that many of the acute symptoms were similar to sepsis caused by other pathogens. The presence of COVID-19 in septic patients is associated with a longer hospital stay and increased mortality. The same effect is also observed in reverse, i.e. septic patients infected with COVID-19 have a higher mortality rate. Complementary therapies for sepsis, such as extracorporeal blood purification (EBP), are performed with the aim of reducing the excessively elevated levels of cytokines and inflammatory mediators, endotoxins and pathogen-related molecules. EBP filters are approved for various purposes, including the removal of pathogens, cytokines and pro-inflammatory mediators, with products differing in terms of their mechanisms of action, specificity, absorption material and clearance of antibiotics or antiviral drugs. Several meta-analyses have shown that EBPs do not consistently improve outcomes in critically ill patients, but these studies were subject to inconsistencies in patient selection, blood purification techniques and cartridges. Increasing experience and knowledge of different sepsis phenotypes has led to the suggestion that certain patient groups may benefit more from adjuvant sepsis treatment such as EBP.





# DEBELOSTNI PARADOKS PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKIH - DEJSTVO ALI FIKCIJA

## OBESITY PARADOX IN HAEMODIALYSIS PATIENTS - FACT OR FICTION

**Radovan Hojs<sup>1,2</sup>, Nina Vodošek Hojs<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

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

### IZVLEČEK

Debelost je v splošni populaciji povezana z večjo celokupno in srčno-žilno umrljivostjo. Pri dializnih bolnikih, ki imajo pomembno večjo umrljivost kot splošna populacija, je ta povezava med debelostjo in umrljivostjo obratna. V številnih raziskavah so namreč ugotovili, da je višji indeks telesne mase povezan z boljšim preživetjem teh bolnikov.

Avtorja v prispevku predstavita nekaj najpomembnejših raziskav o povezavi med indeksom telesne mase in umrljivostjo pri hemodializnih bolnikih. Predstavita pomen ter morebitne razloge za nastanek te »reverzne epidemiologije«.

**Ključne besede:** debelost; umrljivost; hemodializa; visceralna maščoba

### ABSTRACT

In the general population, obesity is associated with higher all-cause and cardiovascular mortality. In dialysis patients mortality is higher compared to the general population, however, the link between obesity and mortality is reversed. In most studies, higher body mass index was paradoxically associated with better survival of these patients.

In this article some of the most important studies of the association between body mass index and mortality in haemodialysis patients are presented. The meaning and possible reasons for the "reverse epidemiology" are discussed.

**Keywords:** obesity; mortality; haemodialysis; visceral fat

## UVOD

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilna prekomerna količina maščob v telesu. Čezmerna telesna teža in debelost sta že dosegli pandemične razsežnosti. V Evropi je njuna prevalenca okoli 20%, v nekaterih državah, kamor sodi tudi Slovenija, je že okoli 30% (1). Raziskave kažejo, da se prevalenca še povečuje.

Najbolj pogosto v klinični praksi prekomerno telesno težo ugotavljamo z določitvijo indeksa telesne mase (ITM). To je sicer enostaven način ocene debelosti, ne pove pa nam ničesar o količini maščob ali njihovi razporeditvi. Znano je namreč, da ima trebušna debelost veliko pomembnejši vpliv na zdravje kot podkožno maščevje. Trebušno debelost ugotavljamo z meritvijo obsega pasu ali razmerjem med obsegom pasu in bokov. Trebušno debelost lahko bolj natančno ocenimo z računalniško tomografijo in/ali nuklearno magnetno resonanco, obeh metod pa za oceno debelosti ni mogoče uporabljati v dnevni klinični praksi.

## UMRLJIVOST IN DEBELOSTNI PARADOKS PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI

Znano je, da debelost v splošni populaciji predstavlja dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni. Pri hemodializnih bolnikih pa je značilen »debelostni paradoks« ali »reverzna epidemiologija«, kar pomeni, da je debelost povezana z boljšim preživetjem teh bolnikov (2).

Že leta 1982 so v francoski raziskavi, ki je vključila 1453 hemodializnih bolnikov ugotovili, da ni povezave med celokupno in srčno-žilno umrljivostjo ter debelostjo pri teh bolnikih (3). V raziskavi Fleischmanna s sodelavci so ugotovili, da je preživetje hemodializnih bolnikov s čezmerno težo statistično signifikantno boljše v primerjavi z bolniki, ki so imeli normalno težo (4). V isti raziskavi so ugotovili tudi, da pri skupini bolnikov s čezmerno težo, višji ITM pomeni manjše tveganje za smrt (4). V raziskavi Johansena s sodelavci, v kateri so uporabili ameriške nacionalne podatke in vključili 418.055 hemodializnih bolnikov, so potrdili, da je višji ITM povezan z boljšim preživetjem teh bolnikov (5). Povezava med ITM in umrljivostjo je bila neodvisna od številnih drugih dejavnikov, kot so starost, spol, rasa, kajenje, laboratorijski izvidi in pridružene bolezni. Boljše preživetje debelih hemodializnih bolnikov je potrdila tudi objavljena meta-analiza (6). V njej so ugotovili, da vsako zvišanje ITM za 1 kg/m<sup>2</sup> pomeni zmanjšanje celokupne umrljivosti za 3% ter srčno-žilne umrljivosti za 4%. Zanimiva je raziskava Stenvinkla s sodelavci, kjer so preučevali povezave med ITM in celokupno umrljivostjo pri 5904 hemodializnih bolnikih (7). Glede na ITM so bili bolniki razdeljeni v kvintile, v vsakem kvintilu so bili dodatno razdeljeni še v tiste z ali brez vnetja. Višje vrednosti ITM so bile povezane z manjšo umrljivostjo le pri bolnikih z vnetjem, pri bolnikih brez vnetja pa zaščitnega učinka višjega ITM niso ugotovili.

ITM se pogosto spreminja s časom. Objavljenih je le nekaj raziskav, kjer so proučevali pomen sprememb ITM na celokupno in srčno-žilno umrljivost hemodializnih bolnikov. V raziskavi Kalantar-Zadeha s sodelovci so preučevali pomen izhodiščnega ITM in sprememb v ITM na celokupno in srčno-žilno umrljivost pri 54.535 hemodializnih bolnikih (8). V raziskavi so potrdili debelostni paradoks glede preživetja teh bolnikov. Ugotovili so tudi, da je bilo zmanjšanje telesne teže povezano z večjo umrljivostjo, v primeru povečanja ITM pa so opazili tendenco k zmanjšanju srčno-žilne umrljivosti. V opazovalni raziskavi COSMOS (The Current Management of Secondary Hyperparathyroidism: A Multicentre Observational Study) je bila izguba telesne teže za več kot 1% jasno povezana z večjo umrljivostjo hemodializnih bolnikov, povečanje za več kot 1% pa z boljšim preživetjem teh bolnikov (9). V veliki ameriški raziskavi je bila izguba telesne teže v prvem letu dializnega zdravljenja povezana z večjim tveganjem za smrt, povečanje telesne teže pa je pomenilo boljše preživetje hemodializnih bolnikov (10). Omenjene povezave je bilo mogoče dokazati pri bolnikih v vseh skupinah ITM. Iz raziskave pa ni razvidno ali so bile spremembe ITM naključne ali želene.

## KOLIČINA MAŠČOB, NJIHOVA LOKACIJA IN SMRTNOST

Za splošno populacijo velja, da je povezava med količino maščob in ITM ter smrtnostjo podobna, zato velja ITM za dobro oceno debelosti kot tudi dober napovednik smrtnosti (celokupne in srčno-žilne) (11). V splošni populaciji so dokazali, da je povezava med količino maščob in celokupno smrtnostjo v obliki J krivulje (11). Podatki iz raziskav pri hemodializnih bolnikih pa so drugačni, ugotovili so, da je večja količina maščob zaščitna (12). To so dokazali z različnimi načini/tehnikami meritev količine maščob v telesu (npr. z uporabo DXA (ang. Dual energy X-ray absorptiometry), BIA (ang. bioelectrical impedance analysis) itd.). Večja količina maščob je bila v raziskavah povezana z manjšo celokupno in tudi srčno-žilno smrtnostjo.

Povezava med količino maščob in smrtnostjo je bila neodvisna od številnih drugih dejavnikov (starost, spol, vnetje, serumski albumini, prisotnost sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije itd.). Objavljena je tudi raziskava, kjer so spremljali spremembo količine maščob pri hemodializnih bolnikih in vpliv na preživetje (13). Po 5-letnem spremljanju so ugotovili, da so imeli bolniki, ki so izgubljali maščobno maso slabše preživetje od bolnikov, ki so maščobno maso povečali. Tudi ta povezava je bila neodvisna od številnih drugih dejavnikov.

Maščobno maso lahko razdelimo v dve skupini: visceralno in subkutano maščobo. Delitev ni povezana zgolj z lokalizacijo maščobe, temveč tudi z njeno metabolno aktivnostjo. Veliko raziskav je pokazalo, da je le visceralna maščoba metabolno aktivna in povezana z insulinsko rezistenco, sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo in aterosklerozo (14). Visceralna maščoba tvori številne vnetne citokine, ki so povezani s povečano smrtnostjo in nastankom srčno-žilnih bolezni. V splošni populaciji so opravili številne raziskave, ki vse omenjeno potrjujejo (12). Pri hemodializnih bolnikih je raziskav, ki bi razjasnile pomen visceralne maščobe na smrtnost, malo. V kohorti hemodializnih bolnikov iz Azije so ugotovili, da je obseg pasu, ki je označevalec visceralne/trebušne debelosti, signifikanten napovedovalec srčno-žilnih zapletov (15). V prospektivni raziskavi je Postorino s sodelavci ugotovil, da je obseg pasu napovednik tako celokupne kot tudi srčno-žilne umrljivosti hemodializnih bolnikov (16). V tej raziskavi je bila povezava med ITM in smrtnostjo obratna (debelostni paradoks), največja smrtnost je bila pri bolnikih z nizkim ITM in velikim obsegom pasu. Pomembna je raziskava Okamoto s sodelavci, v katero je bilo sicer vključenih le 126 hemodializnih bolnikov, količino visceralne maščobe pa so ugotavljali z računalniško tomografijo (17). Bolnike so sledili 60 mesecev in dokazali, da je bila visceralna debelost povezana s povečano srčno-žilno smrtnostjo. V splošni populaciji pomena subkutane maščobe na preživetje niso ugotovili (18). Pri nekaterih skupinah bolnikov (z rakom, jetrno cirozo) pa so dokazali, da več subkutane maščobe pomeni boljše preživetje in obratno (19,20). Do podobnih rezultatov so prišli tudi v edini do sedaj objavljeni raziskavi, kjer so bili vključeni hemodializni bolniki (21).

## ZAKLJUČEK

Debelost je v splošni populaciji povezana z večjo celokupno in srčno-žilno umrljivostjo. Praktično v vseh epidemioloških raziskavah o vlogi debelosti pri hemodializnih bolnikih pa so ugotovili »debelostni paradoks«, kjer je bil višji ITM povezan z boljšim preživetjem teh bolnikov. V splošni populaciji ima večji pomen od ITM na preživetje prisotnost visceralne maščobe, ki je metabolno aktivna. So pa tudi pri hemodializnih bolnikih potrdili, da je visceralna maščoba povezana tako s celokupno kot tudi s srčno-žilno umrljivostjo. Verjetno je, da je ITM neustrezen pokazatelj preživetja pri hemodializnih bolnikih. Potrebne bodo nadaljnje raziskave o pomenu drugih kazalcev debelosti/prehranjenosti na preživetje teh bolnikov.

## LITERATURA

1. von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der A DL, Masala G, Tjønneland A, et al. Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS One*. 2011; 6(11):e27455.
2. Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4):415-25.
3. Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriés C, Rojas P, et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron*. 1982; 31(2):103-10.
4. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999; 55(4):1560-7.
5. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(2):324-32.
6. Ladhani M, Craig JC, Irving M, Clayton PA, Wong G. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(3):439-49.
7. Stenvinkel P, Gillespie IA, Tunks J, Addison J, Kronenberg F, Druke TB, et al; ARO Steering Committee. Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1479-86.
8. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(3):489-500.
9. Cabezas-Rodriguez I, Carrero JJ, Zoccali C, Qureshi AR, Ketteler M, Floege J, et al. Influence of body mass index on the association of weight changes with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(10):1725-33.
10. Chang TI, Ngo V, Streja E, Chou JA, Tortorici AR, Kim TH, et al. Association of body weight changes with mortality in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(9):1549-58.
11. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Body fat and fat-free mass and all-cause mortality. *Obes Res*. 2004;12(7):1042-9.
12. Okuno S. Significance of adipose tissue maintenance in patients undergoing hemodialysis. *Nutrients*. 2021; 13(6):1895.

13. Fujino Y, Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Maekawa K, Izumotani T, et al. Annual fat mass change is a significant predictor of mortality in female hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother.* 2006; 60(5):253-7.
14. Vishvanath L, Gupta RK. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *J Clin Invest.* 2019; 129(10):4022-31.
15. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24(3):268-75.
16. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(15):1265-72.
17. Okamoto T, Morimoto S, Ikenoue T, Furumatsu Y, Ichihara A. Visceral fat level is an independent risk factor for cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2014; 39(2):122-9.
18. Lee SW, Son JY, Kim JM, Hwang SS, Han JS, Heo NJ. Body fat distribution is more predictive of all-cause mortality than overall adiposity. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(1):141-7.
19. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH. The Importance of Body Composition in Explaining the Overweight Paradox in Cancer-Counterpoint. *Cancer Res.* 2018; 78(8):1906-12.
20. Ebadi M, Bhanji RA, Tandon P, Mazurak V, Baracos VE, Montano-Loza AJ. Review article: prognostic significance of body composition abnormalities in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52(4):600-18.
21. Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, Cheung AK, Dwyer JT, Eknoyan G, et al. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010; 77(7):624-9.

# DIALIZA, TRANSPLANTACIJA IN ROJSTVO BIOETIKE

## DIALYSIS, TRANSPLANTATION AND THE BIRTH OF BIOETHICS

**Jadranka Buturovič Ponikvar** <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Slovenija

<sup>2</sup> Katedra za medicinsko etiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija  
E-mail: jadranka.buturovic@kclj.si; jadranka.buturovic@mf.uni-lj.si

### IZVLEČEK

Napredek sodobne medicine po 2. svetovni vojni, v drugi polovici prejšnjega stoletja, je imel za posledico nove in pomembne etične izzive in prioritete ki so bili drugačni od do takrat veljavnih. Kot posledica teh sprememb je nastala sodobna bioetika.

Dializa in transplantacija ledvic sta bili globoko vpeti v rojstvo bioetike. Prvo transplantacijo ledvice na svetu je opravil kirurg Joseph Murray 3. decembra 1954, v bolnišnici Peter Bent Brigham Univerze Harvard v Bostonu, ZDA. Odvzel je ledvico zdravemu dvojčku in jo presadil bratu z ledvično odpovedjo. To dejanje je prekinilo več kot 2400 let trajajočo tradicijo Hipokratove prisege, da je prva dolžnost zdravnika ne narediti škode človeku (*primum non nocere*). V medicini in družbi je postalo sprejemljivo, da se povsem zdrava oseba izpostavi tveganju in se ji povzroči škoda, v dobrobit druge osebe. Etos altruističnega darovanja organov je postal široko sprejeto plemenito dejanje.

Sočasno z razvojem transplantacijske medicine je klinična uporaba Quinton-Scribner-jevega arteriovenskega šanta omogočila zdravljenje s kronično hemodializo s potencialom podaljšanja življenja bolnikov s končno ledvično odpovedjo. Prelomni dosežek v medicini je imel za posledico soočanje z zahtevnim problemom – omejene možnosti za sprejem v kronični dializni program glede na potrebe bolnikov, ki so se bojevali za življenje. Da bi bolnike ki jim bodo življensko pomembno zdravljenje omogočili, čimbolj pravično izbrali so v dializnem centru v Seattlu ustanovili anonimno komisijo sedmih članov, v kateri je bil en zdravnik (kirurg), ostali niso imeli medicinskega znanja. Prav ustanovitev te komisije, imenovane »Božji komite« (Seattle God Committee), mnogi vidijo kot rojstvo bioetike kot discipline.

**Ključne besede:** medicinska etika; bioetika; dializa; transplantacija ledvice; odpoved ledvic;

### ABSTRACT

Advances of modern medicine after World War II has resulted in new ethical challenges and solutions, different from the previous ethical principles, resulting in the new discipline - bioethics. Dialysis and kidney transplantation were deeply involved in the birth of bioethics.

The first kidney transplantation was performed by Joseph Murray in 1954, at Peter Bent Brigham Hospital, Harvard University. The living donor of the kidney was twin brother. It was the time when »first do not harm« principle, valid in medicine for more than 2400 years, included in a Hippocratic oath, was challenged. In the years to come it was accepted by medicine, physicians, and the society that the healthy person (living kidney donor) can be put at health risk and harmed, for the benefit of another patient. Ethos of altruistic organ donation was widely accepted as a noble act. In 1968 brain death was accepted as a new definition of death, defined by Ad Hoc Committee from Harvard University. This event has widely opened the door to organ transplantation from a deceased donor.

In parallel with transplantation development, Quinton-Scribner arteriovenous shunt in 1960 enabled chronic hemodialysis treatment, with a potential to prolong life of patients with end stage kidney disease. However, limited availability of hemodialysis stations was not able to meet the demand by the patients. Consequently, anonymous lay committee was founded in Seattle Center for Artificial Kidney in 1961, with a task to select the patients for scarce places for hemodialysis, from the medically ideal candidates previously selected by nephrologists. Foundation of this Seattle »God Committee« is perceived as a birth of bioethics as discipline.

**Keywords:** medical ethics; bioethics; dialysis; kidney transplantation; kidney failure;

## UVOD

Napredek medicine po 2. svetovni vojni, v petdesetih in šestdesetih letih 20. stoletja, je imel za posledico nove in pomembne etične izzive in prioritete, ki so v nekaterih vprašanih bili drugačni kot prejšnja stoletja. Spopadanje z etičnimi izzivi, ki jih je prinesel napredek medicine, je imel za posledico rojstvo sodobne bioetike.

Hemodializa in transplantacija ledvic sta bili v rojstvo sodobne bioetike globoko vpeti (1). Prva presaditev ledvice živega darovalca (brata dvojčka), ki jo je izvedel kirurg Joseph Murray 3. decembra 1954 v bolnišnici Peter Bent Brigham Hospital (danes Brigham and Women's Hospital) Univerze na Harvardu (2) je tudi za samega kirurga pomenila velik etični preskok (1). Po več kot dveh tisočletjih veljavnosti temeljnega načela etike in Hipokratove prisege »primum non nocere« (prvo ne škoduj), je to načelo bilo izzvano. V medicini in v družbi je postopoma postalo sprejemljivo, da se popolnoma zdrava oseba izpostavi tveganju in škodi za lastno zdravje zaradi dobrobiti druge osebe. Do takrat etično nesprejemljiva mutilacija človeškega telesa je postala družbeno in etično sprejemljiva ter plemenito dejanje darovanja organov. Etos darovanja organov so podprli tudi filozofi, teologi in družba v večini držav sveta (1).

Avgusta 1968 je ad hoc komisija Univerze Harvard objavila prelomni dokument o ireverzibilni komi in opredelila definicijo možganske smrti (3). S tem so se odprla vrata transplantaciji organov umrlih darovalcev. Za razcvet transplantacije organov umrlih darovalcev to ni bilo dovolj. Potreben je bil preboj na na področju imunosupresivnega zdravljenja, do katerega je prišlo s pojavom ciklosporina v osemdesetih letih prejšnjega stoletja (2).

Sočasno z razvojem transplantacije je potekal razvoj kronične hemodialize. Za to je bil zaslužen Quinton-Scribnerjev shunt, žilni pristop konstruiran leta 1960, ki je omogočil ključno prelomnico na področju hemodializnega zdravljenja – trajni žilni pristop za kronično hemodializo (4). Ljudem s končno ledvično odpovedjo, ki jih je čakala gotova smrt, je napredek medicine omogočil živeti naprej. Vendar je dostop do dializnega zdravljenja bil zelo omejen. Potrebe bolnikov so močno presegle možnosti, ki jih je zdravstvo lahko ponudilo. Začel se je bolj za življenje bolnikov z ledvično odpovedjo.

V časih zgodnjega razvoja dialize in transplantacije ledvic je obe metodi kot bolnik izkusil kardiolog Chad Calland iz kalifornijske univerze v San Franciscu (UCSF – University of California San Francisco). Svojo nekajletno življensko dramo zdravljenja z dializo in pet neuspešnih transplantacij ledvice je opisal v pretresljivem članku v *New England Journal of Medicine* leta 1972 (5). Na dan izzida članka je naredil samomor (6). Njegovo sporočilo je bilo, da sta dializa in transplantacija komplementarni metodi zdravljenja in da zdravniki, ki so eksperti za eno ali drugo metodo zdravljenja morajo sodelovati v interesu bolnika, ki ga zdravijo in ne delovati v ozkih in izoliranih okvirih svoje stroke. Počutil se je kot žrtev tekmovanja med dvema strokama, dializo in transplantacijo. Članek govori o zaprtosti posameznih strok v svoje ozke okvirje, za kar lahko ceno plačuje bolnik. Njegovo sporočilo ima trajno vrednost in je aktualno tudi danes (5).

Prelomno knjigo o principih biomedicinske etike (»Principles of biomedical ethics«) sta objavila avtorja Tom Beauchamp in James Childress leta 1979. V knjigi so opisani temeljni principi sodobne bioetike: avtonomija, dobrotelost, neškodljivost in pravičnost. Po 40-ih letih od izdaje knjige avtorja poudarjata, da noben od teh principov ni na prvi pogled nadrejen drugemu (6).

## ZAČETKI KRONIČNE HEMODIALIZE

Prvi bolnik je začel zdravljenje s kronično hemodializo 9. marca 1960 v bolnišnici Univerze Washington v Seattle-u. Ko so trije bolniki preživeli prvo leto zdravljenja in je Belding Scribner prosil vodstvo bolnišnice za vključitev več bolnikov, so ga zavrnil. S pomočjo lokalne skupnosti je v kleti objekta Švedske bolnišnice v Seattlu 1. januarja 1961 odprl prvi ambulantni dializni center s tremi posteljami - Seattle Artificial Kidney Center. Bolniki so se dializirali ponoči, dvakrat tedensko po 12 ur (4).

Ker so bile kapacitete za dializno zdravljenje omejene, je v okviru centra ustanovil anonimno komisijo za pregled vlog in izbiro kandidatov za zdravljenje - »Admission and Policy Committee of the Seattle Artificial Kidney Center«. Članov komisije je bilo 7, od tega 6 članov skupnosti, sedmi je bil zdravnik, kirurg. Ostali so bili odvetnik, gospodinja, sindikalist, javni uslužbenec, duhovnik, bankir. Preden so vloge prišle na komisijo, so kandidate za dializo pregledali nefrologi in preverili izpolnjevanje strogih medicinskih kriterijev za vključitev. Zgornja starostna meja za sprejem v dializni program je bila 45 let. V prvih 13 mesecih delovanja je bilo prejetih 30 vlog bolnikov, od katerih je bilo 17 ocenjenih kot medicinsko

primernih oz. idealnih kandidatov. Deset od njih je komisija laikov izbrala za dializno zdravljenje, sedem jih je umrlo. Mnogi menijo, da je ustanovitev te komisije – »Božji komite« (Seattle God Committee) leta 1961 pomenil začetek bioetike kot discipline (7).

Z ustanovitvijo Komisije za sprejem v dializno zdravljenje v Seattlu so bile prvič v zgodovini medicinske odločitve, ki so do tedaj bile v rokah posameznih zdravnikov, prepuščene ljudem brez medicinske izobrazbe (1,8). Komisija je tehtala principe izbire za dializno zdravljenje med naključnimi (»first-come, first-served«) in utilitarnimi – principi največje koristnosti za družbo. Na koncu se je odločila, da bo družbena vrednost posameznika (po njihovi presoji) odločilna pri izbiri bolnikov za zdravljenje. Pri tem so upoštevali starost, spol, zakonski stan, število vzdrževanih oseb, prihodke, premoženjski status, emocionalno stabilnost, izobrazbo, poklic in potencial za prihodnji doprinos skupnosti.

Novinarka Shana Alexander je delo komisije predstavila javnosti leta 1962 v članku v Life Magazine »They Decide Who Lives, Who Dies: Medical Miracle Puts a Moral Burden on a Small Committee (9). Članek je imel velik odmev v javnosti. Bilo je veliko kritik glede načina izbire kandidatov za dializno zdravljenje. Sledil je 10-letni boj za odobritev državnega financiranja zdravljenja z dializo in transplantacijo. V ta boj so bili vključeni tudi bolniki. 30. oktobra 1972 je predsednik Nixon podpisal zakon, ki je omogočil financiranje zdravljenja z dializo in transplantacijo za vse bolnike, ki to zdravljenje potrebujejo (4).

## ZAČETKI TRANSPLANTACIJE

Četudi je bila prva uspešna presaditev ledvice opravljena 21. decembra 1954 in je kirurg Joseph Murray za njo dobil Nobelovo nagrado leta 1990 (2), pa noben dogodek v medicini ni imel takšnega vpliva na svetovno javnost kot prva presaditev srca, ki jo je 3. decembra 1967 opravil dr. Christian Barnard v Groote Schuur Hospital v Cape Townu. Ne samo, da je bil izjemen in neustrašen kardiokirurg in raziskovalec, njegova karizmatična osebnost je očarala ves svet. Prvi bolnik s transplantiranim srcem, sicer zelo zahteven kandidat za presaditev srca tudi po današnjih kriterijih, diabetik in kadilec v terminalni fazi srčnega popuščanja, je živel 18 dni. Dobil je srce mlade ženske z masivno poškodbo možganov v prometni nesreči. Njeno smrt je v operacijski dvorani potrdil mrliški oglednik. Pri prejemniku je novo srce takoj po presaditvi začelo delovati. Osebe je bilo priča dramatičnem izplavljanju edemov terminalnega bolnika v anasarki. Pozneje je umrl zaradi pljučnice ob prekomerni imunosupresiji. Slabšanje splošnega stanja so namreč interpretirali kot zavrnitev in ga zdravili z dodatno imunosupresijo (1, 11).

Drugi bolnik s transplantiranim srcem je živel 19 mesecev. Mediji so spremljali kako je igral golf na obali. Od prvih desetih bolnikov, ki jih je dr. Barnard transplantiral, je eden živel 13, drugi 23 let. Uporabljal je hipotermično perfuzijo za prezervacijo srca, izvedel 49 heterotopnih transplantacij srca (ob ohranitvi nativnega srca) in opravil tudi dve ksenotransplantaciji (presadil srce pavijana in šimpanza človeku).

Zgledu dr. Barnarda so sledili mnogi centri in začeli transplantirati srce. So pa rezultati transplantacije srca razočarali, imunosupresija je bila v povojih, obdobje ciklosporina še ni bilo na vidiku. Ob zelo nizkem preživetju bolnikov po transplantaciji srca (razen v posameznih primerih) se je ta revolucionarna metoda zdravljenja terminalne srčne odpovedi, razen v redkih centrih, vrnila v laboratorije (1).

## SODOBNA TRANSPLANTACIJA IN DIALIZA

V sodobni transplantacijski medicini je eden ključni izzivov pomanjkanje organov, delno povezan s širjenjem indikacij za transplantacijo (vključno s transplantacijo vse starejših bolnikov), nezadovoljivim dolgoročnim preživetjem ledvice in drugih organov ter naraščajočim številom bolnikov, ki potrebujejo presaditev več kot enega organa. V mnogih zahodnih državah se intenzivno pridobivajo ledvice živih darovalcev. Darovanje ledvice specifičnemu ali tudi anonimnemu prejemniku se propagira kot družbeno plemenito in zaželjeno dejanje brez velikega tveganja, posebej s strani aktivistov in tudi bioetikov. Da je lahko ta pristop pretiran in potencialno gre v ekstrem, govori članka znanih antropologinj Nancy Schepper Hughes in Sharon Kaufman, ki naslavljata tiranijo žrtvovanja pri živih darovalcih ledvice, tako v nerazvitem kot razvitem svetu (13, 14)

V sodobni dializi so problemi dializnega zdravljenja različni v razvitih in nerazvitih državah (15). V nerazvitih državah se bojujejo za financiranje dialize s strani države in omogočanje dializnega zdravljenja čim večjemu številu bolnikov (16). V razvitih državah se bojujejo z naraščajočimi stroški starajoče se populacije dializnih bolnikov, ki bremenijo pomemben del sredstev, namenjenih zdravstvu. Zato se, posebej v ZDA, propagira tako imenovano »konzervativno« zdravljenje ledvične odpovedi (brez dialize). Argumenti za to so tudi

izračuni ekonomistov o visoki vrednosti QALY (quality-adjusted life year) za eno leto dializnega zdravljenja (17).

Četudi so ceno enoletnega kakovostnega življenja na dializi izračunali ekonomisti (v ZDA naj bi bila približno astronomskih pol milijona USD letno), omejitve dializnega zdravljenja poleg ekonomistov zagovarjajo tudi bioetiki. Tokrat k pogumu, da bi se na podlagi številke odločali, katero življenje je vredno oz. ga ni vredno živeti, pozivajo vodilne zdravnike. Vtis je, da revolt javnosti, ko je o življenju in smrti bolnikov z ledvično odpovedjo odločala laična komisija v Seattlu v 60-ih letih prejšnjega stoletja, še ni pozabljen. Tujci bi ob bolniški postelji (pravniki, bioetiki, ekonomisti...) vsekakor radi (so)odločali pri medicinskih odločitvah (8), vendar se zdi, da bi odgovornost za te odločitve vseeno prepustili zdravnikom (16).

## **DIALIZA IN TRANSPLANTACIJA LEDVICE V SLOVENIJI**

Kronična dializa in transplantacija ledvice imata v Sloveniji dolgo tradicijo, sta strokovno na vrhunskem nivoju, raziskovalno zelo uspešni in mednarodno odmevni. Obe metodi zdravljenja sta v Sloveniji začeli leta 1970. Na področju medicinske etike imamo v Sloveniji dolgo tradicijo. Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije omogoča tekoč napredek klinične in raziskovalne medicine v Sloveniji ob visokih etičnih standardih. Tam kjer je to potrebno, je upravičeno zadržana.

Slovenski bolniki z ledvično odpovedjo imajo dostop do visoko kakovostnega dializnega zdravljenja, tako na področju hemodialize kot peritonealne dialize. Omejitve za vključitev v program dializnega zdravljenja ni. Prav tako imajo slovenski bolniki dostop do presaditve ledvic umrlega darovalca s sprejemljivo in v mednarodnih primerjavah razmeroma ugodno čakalno dobo.

Transplantacije ledvic živega darovalca se v Sloveniji izvajajo, vendar brez agresivne promocije, tudi z zadržanostjo do ženskih darovalk ledvice v rodni dobi. Zaenkrat se v Sloveniji odvezajo in transplantirajo predvsem organi darovalcev umrlih možganske smrti. Obravnava transplantiranih bolnikov je usmerjena v kakovost zdravljenja, čim daljše delovanje transplantiranega organa in ne primarno v število opravljenih transplantacij za vsako ceno. Za posameznega bolnika sta najbolj pomembni dobro in dolgo delovanje presajene ledvice in kakovost življenja po transplantaciji.

Zgodovina se ponavlja in se bo še naprej ponavljala. Zato je pomembno, da jo poznamo in se iz nje učimo. Nefrologi smo lahko ponosni, da je bila naša stroka tako globoko vpeta v rojstvo bioetike. Prav tako imamo srečo, da je tradicija medicinske etike v Sloveniji tako dolga in bogata, z velikani kot so akad. Prof. dr. Janez Milčinski in akad. Prof. dr. Jože Trontelj. Na teh temeljih se bodo slovenski nefrologi tudi v bodoče soočali z zahtevnimi strokovnimi in etičnimi izzivi zdravljenja z dializo in transplantacijo, ki nas čakajo v prihodnosti.



## LITERATURA

1. The Miracle of Modern Medicine: The Ethics of Organ Transplantation and Artificial Organs. In: Jonsen AR ed. *The Birth of Bioethics*. Oxford University Press 1998. ISBN 978-0-19-517147. pp 196-32
2. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring harb Perspect Med* 2013 (Apr); 3(4): a014977. doi: 10.1101/cshperspect.a014977
3. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the definition of Brain Death. *JAMA* 1968 Aug 5;205(6):337-40.
4. Blagg CR. The early history of dialysis for chronic renal failure in the United States: A view from Seattle. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (No3, March): 482-96. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.01.017
5. Calland CH. Iatrogenic problems in end-stage renal failure. *N Engl J Med* 1972 (August 17); 287 (7): 334-6
6. Beuchamp T, Childress J. Principles of biomedical ethics: marking its fortieth anniversary. *Am J Bioethics*; 2019; 19 (11): 9-12, DOI: 10.1080/15265161.2019.16654024
7. Jonsen AR. Life is short, medicine is long: Reflection on a bioethical insight. *J Med philosophy* 2007; 31 (6): 667-73. doi: DOI: 10.1080/03605310600806075
8. Butler CR, Mehrotra R, Tonelli MR, Lam DY. The Evolving Ethics of Dialysis in the United States: A Principlist Bioethics Approach. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 704–9, 2016. doi: 10.2215/CJN.04780515
9. Rothman DJ. Strangers at the bedside. A history how law and bioethics transformed medical decision-making. Copyright 1991 □ by Basic Books (a Member of the Perseus Books Group). Printed in the United States of America. ISBN 0-465-08210-6. CIP 90-55598
10. Alexander S. They Decide Who Lives, Who Dies: Medical Miracle Puts a Moral Burden on a Small Committee. *Life Magazine* November 9, 1962.
11. Barnard CN. The operation: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967 (Dec 30); 41(48):1271-4
12. Brink JG, Hassoulas J. The first in human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and University of Cape Town. *Cardiovascular J of Africa* 2009 (January/February): 20: 31-5
13. Scheper-Hughes N. The tyranny of the gift: Sacrificial violence in living kidney donation. *Am J Transplant* 2007 Mar;7(3):507-11. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01679.x. Epub 2007 Jan 22
14. Kaufman SR. Fairness and the tyranny of potential in kidney transplantation. *Current Anthropology* Volume 54, Supplement 7, October 2013, pp. S56-S66. doi: 10.1086/670193
15. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nature Rev Nephrology* 2020 (October); 16: 573-85. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>
16. Teerawattananon Y, Kriang Tungsanga K, Hakiba S and Dabak S. Dispelling the myths of providing dialysis in low and middle-income countries. *Nature Rev Nephrology* 2021; 17 (January): p. 11-12. 19. doi: 10.1038/s41581-020-00346-7
17. Ross W. History of Medicine. God Panels and the History of Hemodialysis in America: A Cautionary Tale. *Virtual Mentor. American Medical Association Journal of Ethics* November 2012, Volume 14, Number 11: 890-6.



# OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE DANES

## ASSESSMENT OF KIDNEY FUNCTION TODAY

**Sebastjan Bevc<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

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

### IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen je eno izmed najpogostejših kroničnih obolenj v sodobni družbi. Glomerulna filtracija je najširše sprejeta metoda opredeljevanja ledvične funkcije, ki nam pomaga pri prepoznavanju in spremljanju bolnikov s kronično ledvično boleznijo. V kliničnem delu se uporablja ocenjevanje glomerulne filtracije s pomočjo enačb, ki temeljijo na serumskih vrednostih kreatinina in/ali cistatina C. Natančnejša opredelitev ledvične funkcije je mogoča z merjenjem glomerulne filtracije s pomočjo merjenja očistka intravensko aplicirane snovi. Z uvedbo metode merjenja glomerulne filtracije z ioheksolom v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor pričakujemo, da bo le-ta v bližnji prihodnosti široko dostopna v klinični praksi tudi v Sloveniji.

**Gljučne besede:** kronična ledvična bolezen; ocenjevanje glomerulne filtracije; merjenje glomerulne filtracije; očistek;

### ABSTRACT

Chronic kidney disease is one of the most common chronic diseases in the modern world. Kidney function is usually assessed with glomerular filtration. Glomerular filtration can be used to diagnose kidney disease and to monitor patients with chronic kidney disease. In clinical practice glomerular filtration is estimated with the help of several formulas, that are based on the serum values of endogenous substances, such as creatinine and/or cystatin C. Clearance of intravenously infused exogenous markers can measure glomerular filtration. With the adoption of the method of measuring glomerular filtration with iohexol at Univeristy Medical Centre Maribor, we expect it will be widely available in clinical practice in Slovenia soon.

**Keywords:** chronic kidney disease; estimated glomerular filtration; measured glomerular filtration; clearance;

## UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) je eno izmed najpogostejših kroničnih obolenj v sodobni družbi. Opredeljena je kot okvara ledvičnega delovanja, ki traja več kot 3 mesece in se kaže kot zmanjšanje glomerulne filtracije (GF) pod  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , proteinurija ali albuminurija, eritrociturija in/ali morfološke spremembe pri slikovnih ali patohistoloških preiskavah vzorca ledvičnega tkiva, pridobljenega z ledvično biopsijo (1,2). GF je najširše sprejeta metoda ocenjevanja ledvičnega delovanja. GF določa ravnotežje hidrostatskih in koloidno-osmotskih sil, ki delujejo na kapilarno membrano glomerulov ter kapilarni filtracijski količnik, ki je produkt prepustnosti in filtracijske površine kapilar glomerula. Celokupna GF je seštevek GF vseh posamičnih glomerulov. Temeljna metoda za določitev GF je določitev očiščene snovi. Idealna snov za določanje GF se v celoti izloča skozi ledvici, se prosto filtrira v glomerulu in ni vezana na serumske beljakovine ter se ne izloča ali reabsorbira preko ledvičnih tubulov. Poznamo endogene in eksogene snovi, ki se lahko uporabljajo za določanje GF (3). V klinični praksi za oceno GF (oGF – ang. estimated glomerular filtration rate (eGFR)) najpogosteje uporabljamo enačbe na osnovi serumske koncentracije kreatinina in/ali cistatina C. Obstajajo tudi metode neposrednega merjenja GF (mGF – ang. measured GFR (m(GFR))), ki so natančnejše, ampak tehnično zahtevne, dražje in težje izvedljive (3,4).

V prispevku so predstavljene prednosti in slabosti endogenih markerjev, kot sta serumski kreatinin in cistatin C, ter uporaba različnih enačb za oGF in metoda neposrednega mGF z ioheksolom.

## SERUMSKI KREATININ ZA OCENO GLOMERULNE FILTRACIJE

Serumski kreatinin je najpogostejša endogena snov, ki se uporablja za oGF v klinični praksi. Danes je metoda določanja kreatinina v serumu v Sloveniji standardizirana, poceni ter dostopna, kar pa žal ne drži za vse laboratorije v Evropi in širše. Številne raziskave so pokazale, da serumski kreatinin ni najboljši označevalec GF. Odnos med vrednostjo kreatinina in GF je obratno sorazmeren, a žal ne linearen ampak hiperboličen. Poleg filtracije v glomerulu se kreatinin namreč dodatno izloča v ledvičnih tubulih. S padanjem GF se delež kreatinina, ki se izloča skozi ledvične tubule povečuje, zaradi česar serumski kreatinin ni najboljši označevalec ledvične funkcije pri bolnikih z znižano GF. Enaka sprememba vrednosti serumskega kreatinina bo namreč pri bolnikih z ohranjeno ali zmerno zmanjšano GF ustrezno pokazala upad ledvične funkcije, nasprotno pa bo pri bolnikih z znižano GF upad ledvične funkcije podcenjen (6). Kreatinin nastaja v skeletnih mišicah, zaradi česar so serumske vrednosti odvisne tudi od določenih demografskih značilnosti, kot so spol, starost, rasa, populacija in telesna površina. Enačbe za oGF, ki temeljijo na serumskem kreatininu, vključujejo navedene demografske značilnosti. Primeri so enačbe po Cockcroft-Gaultu (CG), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) enačba, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) enačba, Berlin Initiative study (BIS) enačba, Full age spectrum (FAS) enačba in European Kidney Function Consortium (EKFC) enačba (7-10). Potrebno je izpostaviti, da enačba po CG temelji na oceni očiščka kreatinina in ni indeksirana na telesno površino  $1,73\text{m}^2$ , kar velja za preostale navedene enačbe (6-10). Slabost enačb se pojavi pri posameznikih z odstopanji od pričakovane mišične mase in/ali telesne površine (npr. bolniki s kaheksijo, športniki ali bolniki po amputacijah), zato je v teh primerih pri posameznem bolniku za natančno oGF nujno potrebno upoštevati bolnikovo trenutno telesno površino. Na serumsko vrednost kreatinina vpliva tudi prehrana. Hrana z visoko vsebnostjo beljakovin lahko vodi v povišane vrednosti kreatinina in posledično prenizko oGF, v primeru nizko beljakovinske prehrane (veganska dieta) pa velja nasprotno (11). Enačbi FAS in EKFC sta v izračun dodali spremenljivko Q (mediana normalnih vrednosti serumskega kreatinina v populaciji, iz katere izhaja enačba), s čimer sta presegli nekatere slabosti prehodnih enačb pri populacijah prebivalcev Evrope, kjer je bila vrednost spremenljivke Q na voljo (12).

## SERUMSKI CISTATIN C ZA OCENO GLOMERULNE FILTRACIJE

Serumski cistatin C je majhna, 13 kDa velika molekula, ki se lahko prav tako uporablja za oceno ledvičnega delovanja. Prosto se filtrira v glomerulu, celice proksimalnih tubulov cistatin C privzemajo in ga razgrajujejo, s sečem se ga izloči le manjši delež. Prednost cistatina C v primerjavi s kreatininom je ta, da nastaja v vseh celicah z jedrom s konstantno hitrostjo in ni neposredno odvisen od mišične mase. Pomembno omejitev serumskega cistatina C predstavlja dejstvo, da na njegovo serumsko koncentracijo poleg ledvične funkcije lahko vpliva tudi prisotnost sladkorne bolezni, vnetje in hipoalbuminemija. Višje osnovne vrednosti cistatina C najdemo pri moških in kadilcih (13). Določanje cistatina C je dražje kot določanje serumske vrednosti kreatinina, omejitev je tudi pomanjkanje standardizacije metodologije

določanja. V klinični praksi se cistatin C uporablja predvsem v potrditvene namene, v primerih začetne ledvične okvare ter pri tistih bolnikih, pri katerih je natančnost oGF določenega s serumskim kreatininom vprašljiva (npr. starostniki, kahektični bolniki in kritično bolni) (14-16). Da bi v oceno ledvične funkcije lahko vključili tudi spremenljivke, neodvisne od GF (spol, starost, rasa, populacija in telesna površina), so bile v zadnjih dveh desetletjih razvite številne cistatinske enačbe (CKD-EPI, BIS, FAS in EKFC), kakor tudi kombinirane enačbe, ki vključujejo tako serumski kreatinin kot serumski cistatin C (CKD-EPI, BIS, FAS in EKFC (cistatinske in kreatinin & cistatin C) enačbe) (7-10).

## ENAČBE ZA OCENO GLOMERULNE FILTRACIJE

Z desetletji uporabe različnih enačb za oceno ledvične funkcije lahko ugotovimo, da so enačbe pri oceni ledvičnega delovanja postale vedno bolj natančne. Ko rezultati raziskav natančnosti enačb pokažejo odstopanje rezultatov oGF od mGF le za nekaj ml/min/1,73m<sup>2</sup>, smo lahko zadovoljni. Seveda pa ta rezultat govori le o napaki oGF pri proučevani populaciji ter nadalje dopušča pomembnejša odstopanja pri vsaki posamezni oceni ledvične funkcije posameznika oz. bolnika. V posameznem primeru lahko takšna odstopanja predstavljajo pomembno precenitev ali podcenitev ledvičnega delovanja, tudi za več kot 30%, kar pa lahko botruje slabim oz. nepravilnim kliničnim odločitvam. Omenjene pomanjkljivosti ocene ledvične funkcije lahko presežemo z mGF (12,17,18).

## MERJENJE GLOMERULNE FILTRACIJE

Intravenska aplikacija različnih eksogenih snovi nam omogoča mGF, kar je natančnejše od oGF s pomočjo različnih enačb, vendar je dražje, tehnično zahtevno in v klinični praksi težko dostopno. Metoda mGF nam pomaga pri natančni opredelitvi ledvične funkcije v trenutku merjenja in je neodvisna od mišične mase, vnosa hrane in določenih patoloških procesov (npr. vnetje). Natančne meritve GF so mogoče z meritvijo očistka različnih snovi iz plazme z odvzemom vzorcev plazme in/ali seča v različnih časovnih obdobjih, običajno 1-4 ure po intravenski aplikaciji. V te namene se uporabljajo snovi, ki se izločajo izključno z GF, kot so inulin, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>131</sup>Iotalamat in ioheksol (12,17,18). Očistek inulina je zlati standard merjenja ledvične funkcije. Inulin je fruktozni polimer, ki se v celoti izloča izključno z GF in ni podvržen tubulni reabsorpciji, tubulni sekreciji ali izvenledvičnemu izločanju. Zaradi visoke cene in tehnične zahtevnosti (potrebna je namreč konstantna intravenska infuzija inulina do vzpostavitve ravnotežne koncentracije v plazmi) se inulin v rutinski klinični praksi več ne uporablja (5). Metoda očistka <sup>51</sup>Cr-EDTA z enim bolusom <sup>51</sup>Cr-EDTA je primerljiva z očistkom inulina. Težava pri uporabi <sup>51</sup>Cr-EDTA je dejstvo, da gre za radioizotopni označevalec in ga zato pri istem bolniku ni možno pogosto uporabiti. Raziskave so pokazale visoko stopnjo povezave med očistkom inulina in očistkom kontrastnih sredstev, kot sta <sup>131</sup>Iotalamat in ioheksol. Prednost uporabe <sup>131</sup>Iotalamata in ioheksola je varnost, natančnost in enostavnejši protokoli izvedbe mGF (19). Slednje velja še posebej za ioheksol, zato je njegova uporaba v raziskovalne namene in v klinični praksi danes v razmahu. Ioheksol je po svoji naravi neionsko, jodirano kontrastno sredstvo, ki se praktično popolnoma izloča preko ledvic, ima izrazito malo afiniteto za vezavo na serumske beljakovine, epitelne celice proksimalnih tubulov ga ne izločajo in ne resorbirajo. Ioheksol je netoksičen, zelo obstojen v plazmi in primeren za laboratorijsko analizo. Določanje plazemskega očistka ioheksola poteka s pomočjo visoko ločljivostne tekočinske kromatografije (HPCL – ang. High Performance Liquid Chromatography), metode, ki v evropskem prostoru predstavlja referenčno metodo za določitev GF (4,18). Omenjena metoda, ki predstavlja nov zlati standard mGF je bila leta 2020 uvedena v tudi Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (20).

## PROTOKOL MERJENJA GF Z UPORABO OČISTKA IOHEKSOLA

Bolnik mora biti ob pričetku meritev tešč. Po intravenski aplikaciji 5 ml ioheksola (Omnipaque, 300 mg/ml) se, glede na oGF po CKD-EPI kreatininski enačbi, v vnaprej predvidenem zaporedju jemljejo vzorci krvi. V primeru oGF nad 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> so odvzemi krvi potrebni 120, 150, 180, 210 in 240 minut po aplikaciji. V primeru oGF 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ali manj pa je potrebnih več odvzemov krvi, in sicer po 120, 180, 240, 300, 360, 420 in 480 minutah. Analiza vzorcev nato poteka v laboratoriju s pomočjo HPLC. Podani rezultati so nato prilagojeni glede na telesno površino bolnika oziroma preiskovanca (18-20).

## UPORABNOST MERJENJA GLOMERULNE FILTRACIJE Z OČISTKOM IOHEKSOLA

Številne raziskave so potrdile uporabnost mGF za natančno opredelitev in spremljanje ledvičnega delovanja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, še posebej tistih s pridruženo sladkorno boleznijo, pri bolnikih s avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic, pri bolnikih s presajeno ledvico, za oceno primernosti darovalca ledvic in pri prilagajanju odmerjanja nefrotoksičnih zdravil, predvsem kemoterapevtikov in zdravil z ozkim terapevtskim oknom, ki se izločajo s sečem. Metoda mGF z ioheksolom je primerna tudi za oceno ledvičnega izida v kliničnih preskušanjih in pri različnih slikovnih diagnostičnih postopkih. Zadržek pri uporabi mGF z ioheksolom predstavlja klinično stanje s pomembnimi edemi in ascites ter znana alergija na jodirana kontrastna sredstva (5,11,17-19).

Zavoljo vsesplošnega porasta uporabe metode mGF z ioheksolom po svetu je bil s strani strokovnjakov z izkušnjami na področju vrednotenja delovanja ledvic, ki delujejo pod okriljem Evropskega konzorcija za delovanje ledvic, pripravljen dokument: »Standardizacija protokola za merjenje očistka ioheksola za odrasle« in bil poslan v objavo v znanstveno-strokovno revijo. V dokumentu so ovrednoteni dokazi in oblikovana priporočila, ki vključujejo različne vidike merjenja očistka ioheksola pri odraslih. Ta priporočila vključujejo praktične nasvete za pripravo bolnika, pripravo in dajanje ioheksola, odvzem vzorcev krvi in čas vzorčenja, laboratorijsko analizo, matematični izračun mGF ter priporočila v zvezi z varnostjo postopka in strategijami izvajanja. Pričakuje se, da bodo ob vzpostavitvi infrastrukture za merjenje očistka ioheksola, priporočila za izvajanje mGF olajšala vključitev mGF v klinično prakso in raziskovalne protokole, vključno s prihodnjimi prizadevanji za razvoj in validacijo natančnejših enačb za oceno GF.

## ZAKLJUČEK

GF je metoda ocene ledvičnega delovanja in lahko določa, ali ima bolnik kronično ledvično bolezen, kako napreduje in njegova bolezen ter pomaga pri odločitvah o nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih postopkih. Danes so nam za oGF na voljo številne enačbe (CKD-EPI, BIS, FAS, EKFC). V klinični praksi trenutno najpogosteje uporabljamo CKD-EPI kreatininsko enačbo, v primerih, ko le-ta ni zanesljiva pa ledvično delovanje dodatno ocenimo s pomočjo cistatina C. Metode mGF smo se v preteklosti praviloma posluževali v raziskovalne namene, z osvojitvijo in vzpostavitvijo mGF z ioheksolom pa pričakujemo, da bo le-ta v bližnji prihodnosti širše dostopna v klinični praksi tudi v Sloveniji.

## LITERATURA

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765.
- Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013; 3(1): 19-62.
- Bevc S, Piko N, Vodošek Hojs N, Ekart R. Pomen natančne ocene ledvične funkcije v klinični praksi = The role of accurate estimation of kidney function in clinical practice. V: Hojs R (ur.), Pahor A (ur.), Skok P (ur.). 31. srečanje internistov in zdravnikov družinske medicine Iz prakse za prakso : zbornik predavanj in praktikum : Maribor, 20. in 21. maj 2022. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2022. Str. 99-103.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012; 367(1): 20-9.
- Seegmiller JC, Eckfeldt JH, Lieske JC. Challenges in Measuring Glomerular Filtration Rate: A Clinical Laboratory Perspective. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25(1): 84-92.
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985; 28(5): 830-8.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604-12.
- Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012; 157(7): 471-81.
- Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med*. 2021; 174(2): 183-91.
- Pottel H, Björk J, Rule AD et al. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *New England Journal of Medicine* 2023; 388: 333-43.
- Molony DA, Yee J. Measurement of Glomerular Filtration Rate as a Diagnostic Test: Old Limitations and New Directions and Challenges Worthy of an Olympic Gold Medal. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25(1): 1-3.
- Delanaye P, Cavalier E, Stehlé T, Pottel H. Glomerular filtration rate estimation in adults: myths and promises. *Nephron*. 2024 Jan 12. doi: 10.1159/000536243. Epub ahead of print. PMID: 38219717.
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009; 75(6): 652-60.

14. Levey AS, Eckfeldt JH. Using glomerular filtration rate estimating equations: clinical and laboratory considerations. *Clin Chem*. 2015; 61(10): 1226-9.
15. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(7): 1855-62.
16. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula compared to sophisticated CKD-EPI formulas for estimation of glomerular filtration rate in the elderly. *Ther Apher Dial*. 2011; 15(3): 261-8.
17. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(3): 177-90.
18. Ebert N, Bevc S, Bokenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, et al. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J*. 2021; 14(8): 1861-70.
19. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(3): 411-24.
20. Bevc S, Piko N, Krel C, Klavž J, Novak Brbre P, Petek J, et al. Pomen natančne ocene ledvične funkcije v klinični praksi = The importance of accurate estimation of renal function in clinical practice. V: Škoberne A (ur.). 7. Slovenski nefrološki kongres = 7th Slovenian Congress of Nephrology : 11. 3.-14. 3. 2021 : zbornik izvlečkov = book of abstracts. [Ljubljana]: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo, 2021. Str. 193. <https://snk2021.com/live/zbornik>.





# NOVI MOLEKULARNI OZNAČEVALCI ZAVRNITVE PRESAJENE LEDVICE

## NEW MOLECULAR BIOMARKERS FOR KIDNEY ALLOGRAFT REJECTION

**Miha Arnot**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### IZVLEČEK

Dolgoročno preživetje presajene ledvice ni optimalno in je med drugim odvisno od razvoja zavrnitve presadka. Glede na mehanizem nastanka razlikujemo z limfociti T posredovano in s protitelesi posredovano (humoralno) zavrnitev. Za odkrivanje zavrnitve presadka bolnike spremljamo s pomočjo laboratorijskih kazalcev kot so serumski kreatinin, ocenjena glomerulna filtracija in proteinurija. Kljub njihovi uporabnosti so ti kazalci nespecifični, zato dokončno diagnozo zavrnitve postavimo na podlagi histopatološkega izvida ledvične biopsije, ki je invazivna in zato težko ponovljiva preiskava. To diagnostično vrzel bi lahko zapolnili novi molekularni označevalci okvare v krvi, urinu in tkivnih vzorcih presadka. Za natančnejše odkrivanje fenotipa zavrnitve v biopsijskih vzorcih presajene ledvice danes uporabljamo molekularno-mikroskopski diagnostični sistem, ki s pomočjo mikromrež analizira izražanje genov, ki so povezani z zavrnitvijo. Kot vir neinvazivnih označevalcev, ki omogočajo redno spremljanje in hitrejše odkrivanje okvare presadka, sta najbolj dostopna kri in urin. Med molekularnimi označevalci v krvi je najbolj raziskana zunajcelična DNA. Ob zavrnitvi presajene ledvice se v krvi prejemnika poveča delež darovalčeve zunajcelične DNA in tako postane dostopen biološki označevalec. Med obetavne označevalce okvare presajene ledvice se uvrščajo tudi zunajcelični vezikli. To so heterogena populacija z membrano obdanih sferičnih delcev, ki se sproščajo iz vseh celic in kopičijo v telesnih tekočinah. S svojimi biofizikalnimi lastnostmi in molekularno sestavo odražajo lastnosti in stanje starševskih celic ter lahko na različne načine sodelujejo pri fizioloških ali bolezenskih procesih v tarčnih celicah. Zato so prepoznani tudi kot možen vir neinvazivnih diagnostičnih označevalcev. V preglednem članku so predstavljeni molekularni mikroskop, zunajcelična DNA darovalca in zunajcelični vezikli v urinu kot novi molekularni označevalci za zgodnje odkrivanje zavrnitve presajene ledvice.

**Ključne besede:** presaditev ledvice; okvara presadka; biološki označevalci; zunajcelična DNA; zunajcelični vezikli;

### ABSTRACT

Long-term survival of a transplanted kidney is suboptimal and depends, among other factors, on the development of allograft rejection. Based on the pathophysiologic mechanisms, we distinguish two main phenotypes of rejection, T cell-mediated and antibody-mediated rejection. Rejection is detected by laboratory markers such as serum creatinine, estimated glomerular filtration rate and proteinuria. Despite their clinical utility, these markers are non-specific, so the final diagnosis of rejection is based on the histopathologic findings in kidney biopsy, which is an invasive procedure and therefore difficult to repeat. This diagnostic gap could be closed by new molecular markers for allograft injury in blood, urine and tissue samples. For more precise detection of the rejection phenotype, a molecular microscope diagnostic system is used that employs genome-wide microarrays to measure transcript expression in allograft biopsy samples and interprets the results using ensembles of machine learning algorithms. Blood and urine are the most accessible sources of noninvasive biomarkers that allow for regular monitoring and faster detection of allograft injury. Cell-free DNA is the most extensively studied molecular marker. In case of allograft rejection, the proportion of donor-derived cell-free DNA in the recipient's blood increases, making it an accessible biological marker. Extracellular vesicles are also

promising biomarkers for allograft injury. They are a heterogeneous population of membrane-bound spherical particles that are released from all cells and accumulate in body fluids. With their biophysical properties and molecular composition, they reflect the characteristics and status of the parent cells and may be involved in various physiological or pathological processes in the target cells. Therefore, they are considered a potential source of noninvasive diagnostic markers for allograft injury. In this review article, molecular microscope, donor-derived cell-free DNA and urinary extracellular vesicles are presented as novel molecular biomarkers for early detection of allograft rejection.

**Keywords:** kidney transplantation; allograft injury; biomarkers; cell-free DNA; extracellular vesicles;

## UVOD

Presaditev ledvice je najučinkovitejša metoda zdravljenja končne ledvične odpovedi, saj izboljša kakovost življenja in preživetje bolnikov v primerjavi z dializo. Kljub napredku transplantacijske medicine, se dolgoročni rezultati po presaditvi ledvice v zadnjih desetletjih niso izrazito izboljšali. Preživetje presadka ostaja stabilno, približno 50-60 % ledvic umrlih darovalcev deluje 10 let po presaditvi (1). Zavrnitev presadka predstavlja glavni vzrok odpovedi njegovega delovanja in postaja vodilni vzrok novih primerov končne ledvične odpovedi (2). Obstajata dva glavna fenotipa zavrnitve, in sicer z limfociti T posredovana zavrnitev (ali T-celična zavrnitev) in s protitelesi posredovana zavrnitev (ali humoralna zavrnitev), ki lahko potekata tudi sočasno (3). T-celična zavrnitev je pogostejša v zgodnjem obdobju po presaditvi in se praviloma dobro odzove na zdravljenje. Kljub temu neprepoznana subklinična zavrnitev in okvara presadka zaradi infiltracije limfocitov T vodi do brazgotinjenja parenhima in okvare žilja. Humoralna zavrnitev se lahko pojavi kadar koli po presaditvi in je pogosto slabo odzivna na zdravljenje. Prognoza in učinkovitost zdravljenja zavrnitve sta odvisna od vrste, stopnje in reverzibilnosti histopatoloških sprememb v času diagnoze. Zgodnje odkrivanje subklinične T-celične in humoralne zavrnitve bi lahko omogočilo pravočasno prilagoditev imunospresivnega zdravljenja in izboljšalo izid presaditve (3).

Klinično vodenje bolnikov s presajeno ledvico temelji na spremljanju ledvičnega delovanja z merjenjem koncentracije serumskega kreatinina, proteinurije in oceni glomerulne filtracije. Omenjeni parametri so nespecifični, zato je v diagnostiki okvare presadka pogosto potrebna ledvična biopsija, ki je invaziven poseg. Zaradi majhne občutljivosti serumskega kreatinina in proteinurije, bolezenske procese pogosto odkrijemo šele v napredujoči fazi. Za odkrivanje subklinične okvare, ko je delovanje presadka dobro in stabilno, smo v klinično prakso uvedli nadzorne biopsije, ki jih pri vseh bolnikih napravimo v določenem obdobju (običajno v prvem letu) po presaditvi. Odkrivanje subkliničnih histopatoloških bolezenskih sprememb zahteva več biopsij, zato lahko pride do zapletov, predvsem krvavitev. Poleg tega subjektivno ocenjevanje histopatoloških sprememb ter napake pri vzorčenju zmanjšujejo njihovo diagnostično vrednost. Nenazadnje je izvajanje velikega števila biopsij logistično težko izvedljivo in povezano z veliki stroški.

## INVAZIVNI MOLEKULARNI OZNAČEVALCI ZAVRNITVE

### MOLEKULARNI MIKROSKOP

Da bi se izognili omejitvam tradicionalne histopatološke analize biopsijskih vzorcev presajene ledvice, so na Univerzi v Alberti (Alberta Transplant Applied Genomics Centre, Alberta, Kanada) razvili molekularno analizo tkivnih vzorcev, t.i. molekularno-mikroskopski diagnostični sistem (angl. molecular microscope diagnostic system – MMDx) ali krajše molekularni mikroskop (4). MMDx z uporabo mikromrež analizira izražanje številnih genov, ki so povezani z zavrnitvijo. Na podlagi skupin molekularnih klasifikatorjev se z uporabo metod strojnega učenja tkivnemu vzorcu dodeli kvantitativne ocene za prisotnost in fenotip zavrnitve ter stopnjo akutne in kronične okvare presadka. V primerjavi s tradicionalno histopatološko analizo ima MMDx večjo občutljivost in natančnost pri diagnostiki zavrnitve, s primerjavo molekularnih klasifikatorjev v podobnih biopsijskih vzorcih pa omogoča tudi oceno prognoze – preživetja presadka (5). Ker metoda MMDx zaenkrat ne omogoča diagnostike drugih vzrokov okvare presadka, ni splošno uveljavljena. Bodoče raziskave bodo verjetno podkrepile klinični pomen tega novega diagnostičnega in prognostičnega orodja, ki ga v našem transplantacijskem centru uporabljamo od leta 2020.

## NEINVAZIVNI MOLEKULARNI OZNAČEVALCI ZAVRNITVE

Pomanjkljivosti tradicionalnih kliničnih in histopatoloških označevalcev so vzpodbudile raziskave na področju neinvazivnih molekularno-genetskih označevalcev okvare presajene ledvice (6,7). Njihov cilj je odkriti diagnostične, prognostične in napovedne označevalce, ki bodo v smeri personalizirane medicine povečali natančnost v diagnostiki zavrnitve in drugih vzrokov okvare presajene ledvice ter bolje napovedali odziv na zdravljenje in prognozo. Žal je večina raziskav neinvazivnih molekularno-genetskih označevalcev zavrnitve presajene ledvice zastala na predklinični ravni (7). Izjema je določanje ravni zunajcelične DNA (angl. cell-free DNA – cfDNA) in deleža zunajcelične DNA darovalca v krvi prejemnika (angl. donor-derived cell-free DNA – dd-cfDNA), ki je v zadnjih letih v razvitih transplantacijskih centrih postalo del rutinske diagnostike zavrnitve presajene ledvice.

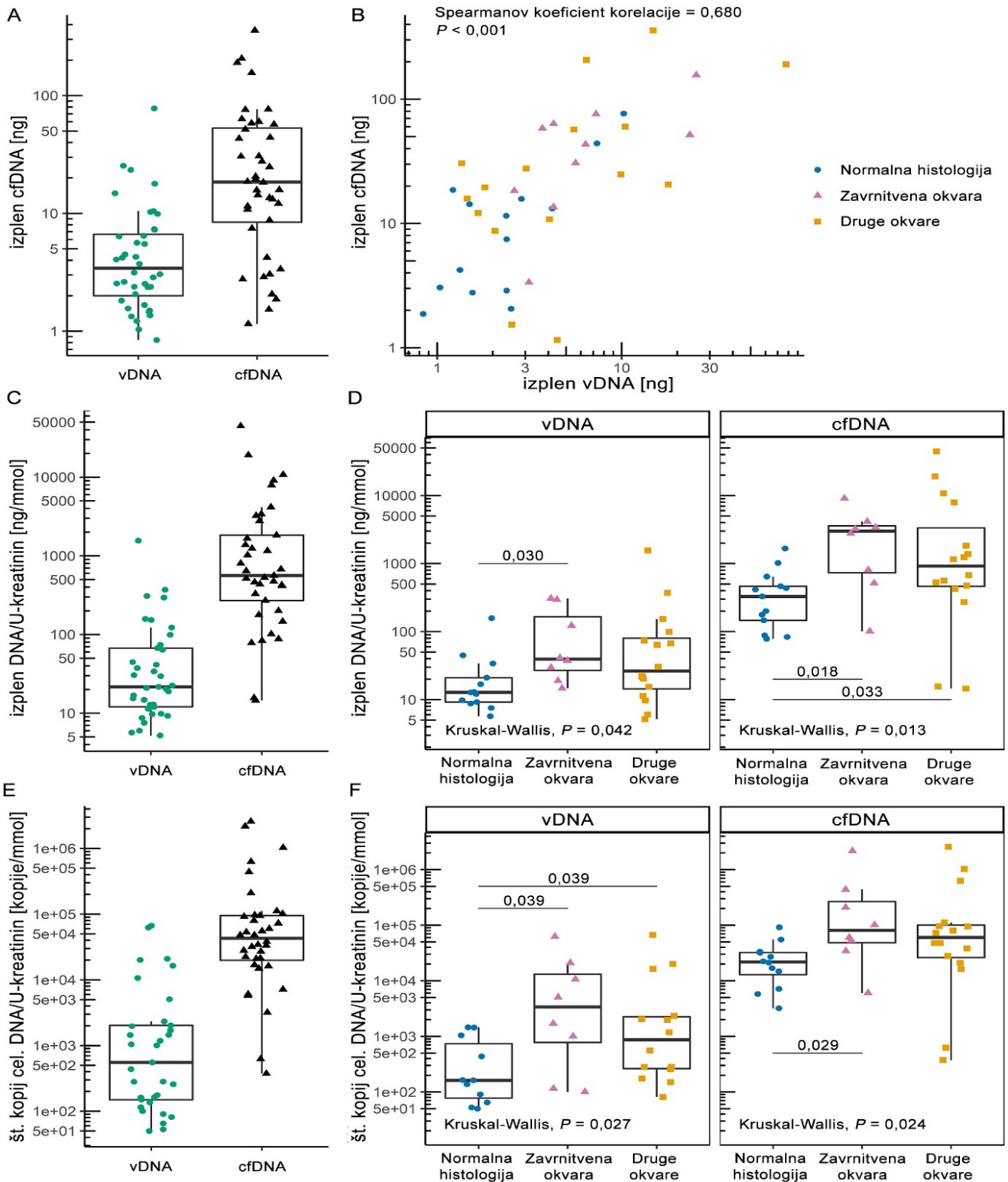
### ZUNAJCELIČNA DNA DAROVALCA

Fragmentirana zunajcelična DNA izvira iz poškodovanih ali odmrlih celic. Ob okvari presajene ledvice se v krvi prejemnika poveča delež darovalčeve zunajcelične DNA in postane dostopen biološki označevalec (8,9). Prelomna klinična raziskava je pokazala, da je vnetno posredovana okvara presadka ob zavrnitvi povezana s porastom dd-cfDNA (10). Delež dd-cfDNA > 1 % je razlikoval med z biopsijo dokazano zavrnitvijo (T-celično ali humoralno) in kontrolnimi biopsijami presajene ledvice brez znakov zavrnitve. Diagnostična vrednost zvečanega deleža dd-cfDNA je večja pri odkrivanju humoralne zavrnitve. Kasneje se je izkazalo, da pri mejni vrednosti 1 % dd-cfDNA lahko spregledamo blažje oblike T-celične zavrnitve. Zato so predlagali nižjo mejno vrednost 0,5 % dd-cfDNA pri kateri lahko z biopsijo odkrijemo aktivno zavrnitev (11). Pri bolnikih z vztrajno zvečanim deležem dd-cfDNA > 0,5 % je v kasnejšem obdobju pogosteje prišlo do slabšanja delovanja presadka, razvoja protiteles proti neskladnim humanim levkocitnim antigenom darovalca (t.i. donor-specifičnih protiteles) in ponovne zavrnitve, zato zvečan delež dd-cfDNA predstavlja tudi neugoden prognostični označevalec.

Razlikovanje med darovalčevo in prejemnikovo zunajcelično DNA temelji na identifikaciji polimorfizmov posameznih nukleotidov (angl. single nucleotide polymorphism – SNP). Na osnovi SNP je mogoče razlikovati med genetskim zapisom darovalca in prejemnika. Danes so na trgu že dostopni komercialni testi, ki merijo delež dd-cfDNA v krvi prejemnika (Allosure, CareDx Inc., Brisbane, ZDA ter Prospera, Natera Inc., San Carlos, ZDA). Omenjeni testi identificirajo SNP z metodo sekvencioniranja genov naslednje generacije (angl. next generation sequencing – NGS), ki je draga in zunaj raziskovanja težje dostopna vsakodnevni klinični uporabi. Zato smo v sodelovanju z Nacionalnim inštitutom za biologijo pri bolnikih s presajeno ledvico preverili določanje deleža dd-cfDNA z bolj dostopno metodo kapljične digitalne verižne reakcije s polimerazo (angl. digital droplet PCR), ki je podobno zanesljiva kot NGS, vendar bistveno cenejša (12). Ker nizke vrednosti deleža dd-cfDNA (< 0,5 %) z veliko verjetnostjo izključujejo zavrnitev ali druge vzroke okare presadka, bi to cenovno dostopno metodo lahko uporabili za presejanje in ocenili, pri katerih bolnikih je v nadaljnji diagnostiki morebitne okvare presadka potrebna invazivna ledvična biopsija.

### ZUNAJCELIČNI VEZIKLI V URINU

Zunajcelični vezikli (ZV) so nov obetaven analit tekočih biopsij. ZV je krovni izraz za heterogeno skupino s fosfolipidno membrano obdanih delcev (npr. eksosomi, mikrovezikli), ki jih izločajo vse celice. Kopičijo se v telesnih tekočinah in so oblika medcelične komunikacije pri fizioloških in bolezenskih stanjih. Koncentracija, velikost in molekularna sestava ZV (lipidi, proteini, nukleinske kisline) odražajo njihovo izvorno celico ter njene spremembe med boleznijo, zato so ZV primerni kandidati tudi za biološke označevalce bolezenskih procesov v ledvicah (13). Najpogosteje preučevani ZV so ZV v krvi. Tudi urin je uveljavljen rezervoar neinvazivnih bioloških označevalcev različnih ledvičnih bolezni, saj neposredno odraža zdravje ledvic in ga je enostavno pridobiti. Urinski ZV (uZV) imajo vlogo pri razvoju ledvic, vzdrževanju homeostaze vode in elektrolitov, izločanju celičnih odpadkov ter so promotorji različnih ledvičnih bolezni (14). Z uZV povezani proteini ter specifične RNA v uZV so bili predhodno že povezani z ledvično okvaro, malo pa je objavljenih raziskav o vlogi uZV kot bioloških označevalcev okvare presajene ledvice (15).



Slika 1. Količina vezikularne DNA (vDNA) v zunajceličnih veziklih in zunajcelične DNA (cfDNA) v urinu sta pokazatelja zavrnitve in drugih vzrokov okvare presajene ledvice.

- A. Porazdelitev izplenov vDNA in cfDNA v celotni kohorti bolnikov (n = 40).
- B. Graf korelacije izplenov vDNA z izpleni cfDNA.
- C. Porazdelitev normaliziranih izplenov vDNA in cfDNA, normalizirani na raven kreatinina v urinu (U-kreatinin). D. Porazdelitev normaliziranih izplenov vDNA (levo) in cfDNA (desno) po skupinah bolnikov: normalna histologija, zavrnitvena okvara, druge okvare. E. Porazdelitev normaliziranega števila kopij vDNA in cfDNA v celotni kohorti preiskovancev. F. Porazdelitev normaliziranega števila kopij vDNA (levo) in cfDNA (desno) po skupinah bolnikov: normalna histologija, zavrnitvena okvara, druge okvare (prirejeno po 17).

V sodelovanju z Laboratorijem za raziskave zunajceličnih veziklov Inštituta za biokemijo in molekularno genetiko Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, ki je skozi leta postal aktiven sodelavec v prizadevanjih za izboljšanje kakovosti in standardizacije raziskav ZV, smo uvedli standardizirano metodo za izolacijo uZV pri bolnikih s presajeno ledvico (16). Metoda temelji na velikostno-izključitveni kromatografiji (angl. size exclusion chromatography – SEC), pri čemer smo uspešno rešili izzive različne koncentriranosti urina, pH in visoke koncentracije uromodulina. Lastnosti izoliranih uZV smo nadalje proučevali z imunooznačevanjem, prenosom po Westernu, analizo sledenja nanodelcem in presežno elektronsko mikroskopijo. Iz uZV smo ekstrahirali zunajcelično DNA ter na ZV vezano DNA oz. vezikularno DNA (vDNA). Na podlagi razlik v genotipu prejemnikov in darovalcev smo z digitalno verižno reakcijo s polimerazo določili količino ter druge značilnosti vDNA in dd-cfDNA: izplen, stopnjo fragmentacije, število kopij celokupne DNA ter število kopij darovalčeve DNA (16,17).

V prospektivni kohortni raziskavi smo analizirali vzorce drugega jutranjega urina bolnikov s presajeno ledvico, pri čemer smo primerjali značilnosti vDNA in cfDNA (17). Naši rezultati kažejo, da vDNA predstavlja do 30 % celotne cfDNA v urinu. Opazili smo statistično značilno korelacijo med vDNA in cfDNA, pri čemer je vDNA manj fragmentirana in bolj stabilna v primerjavi z cfDNA. Poleg tega smo ugotovili, da je izplen in število kopij vDNA ter izplen in število kopij dd-cfDNA značilno višji pri bolnikih z zavrnitveno okvaro in drugimi vzroki okvare kot pri bolnikih brez histopatoloških znakov okvare presajene ledvice (Slika 1).

V naši pilotni raziskavi smo tako uspešno ekstrahirali in karakterizirali vDNA ter cfDNA iz urina bolnikov s presajeno ledvico. Ugotovili smo, da je vDNA večinoma vezana na površino uZV in da količina vDNA ter cfDNA odražata okvaro presadka. Ti rezultati podpirajo uporabo uZV, vDNA in cfDNA v urinu kot potencialnih neinvazivnih molekularnih označevalcev zavrnitve in drugih vzrokov okvare presajene ledvice.

## ZAKLJUČEK

Razvoj molekularnih tehnik je pospešil identifikacijo novih bioloških označevalcev zavrnitve in drugih vzrokov okvare presajene ledvice, ki bi lahko služili prilagajanju imunosupresivnega zdravljenja in napovedovanju izida presaditve (18). V idealnem primeru bi novi biološki označevalci omogočili personalizirano zdravljenje, pri katerem bi pri bolnikih z majhnim tveganjem zavrnitve lahko zmanjšali imunosupresijo in dovolj zgodaj posredovali pri bolnikih z velikim tveganjem za zavrnitev. Takšna natančna transplantacijska medicina bi lahko vodila v podaljšanje preživetja presadka ter zmanjšanje obolevnosti in umrljivost naših bolnikov.

## LITERATURA

1. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11: 450-62.
2. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 1127-39.
3. Sellares A, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12: 388-99.
4. Halloran PF, Famulski K, Reeve J. The molecular phenotypes of rejection in kidney transplant biopsies. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20: 359-67.
5. Halloran PF, Madill-Thomsen KS, Reeve J. The molecular phenotype of kidney transplants: insights from the MMDx project. *Transplantation* 2024; 108: 45-71.
6. Suthanthiran M, Schwartz JE, Ding R, Abecassis M, Dadhania D, Samstein B, et al. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney allografts. *N Engl J Med* 2013; 369: 20-31.
7. Fernando JJ, Biswas R, Biswas L. Non-invasive molecular biomarkers for monitoring solid organ transplantation: A comprehensive overview. *Int J Immunogenet* 2024; 51: doi: 10.1111/iji.12654.
8. Lo YM, Tein MS, Pang CC, Yeung CK, Tong KL, Hjelm NM. Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver-transplant recipients. *Lancet* 1998; 351: 1329-30.
9. Gielis EM, Ledeganck KJ, De Winter BY, Del Favero J, Bosmans JL, Class FHJ, et al. Cell-free DNA: an upcoming biomarker in transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15: 2541-51.
10. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P, et al. Cell-free DNA and active rejection in kidney allografts. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2221-32.
11. Stites E, Kumar D, Olaitan O, Swanson SJ, Leca N, Weir M, et al. High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury. *Am J Transplant* 2020; 20: 2491-8.
12. Jerič Kokelj B, Štalekar M, Vencken S, Dobnik D, Kogovšek P, Stanonik M, et al. Feasibility of droplet digital PCR analysis of plasma cell-free DNA from kidney transplant patients. *Front Med* 2021; 8: 748668.
13. Erdbrügger U, Le TH. Extracellular vesicles in renal diseases: More than novel biomarkers? *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 12-26.
14. Karpman D, Ståhl AL, Arvidsson I. Extracellular vesicles in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 545-62.
15. Erdbrügger U, Blijdorp J, Bijnisdorp IV, Borràs FE, Burger D, Bussolati B, et al. Urinary extracellular vesicles: A position paper by the Urine Task Force of the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles* 2021; 10: e12093.
16. Sedej I, Tušek Žnidarič M, Dolžan V, Lenassi M, Arnol M. Optimization of isolation protocol and characterization of urinary extracellular vesicles as biomarkers of kidney allograft injury. *Clin Nephrol* 2021; 96: 107-13.
17. Sedej I, Štalekar M, Tušek Žnidarič M, Goričar K, Kojc N, Kogovšek P, et al. Extracellular vesicle-bound DNA in urine is indicative of kidney allograft injury. *J Extracell Vesicles* 2022; 11: e12268.
18. Anglicheau D, Naesens M, Essig M, Gwinner W, Marquet P. Establishing biomarkers in transplant medicine: A critical review of current approaches. *Transplantation* 2016; 100: 2024-38.

# ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKIHZ ATRIJSKO FIBRILACIJO: MOŽNOSTI IN NAŠE IZKUŠNJE

## ANTICOAGULATION MANAGEMENT IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: TREATMENT OPTIONS AND OUR EXPERIENCE

**Maša Knehtl<sup>1,2</sup>, Renata Jankovič<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

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

<sup>3</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

### IZVLEČEK

Hemodializni bolniki imajo večje tveganje za trombotične dogodke kot tudi za krvavitve. Ni čisto jasno, v kolikšni meri atrijska fibrilacija poveča tveganje za možgansko kap pri dializnih bolnikih. Pri nekaterih bolnikih tveganje za smrtno krvavitev lahko presega tveganje za ishemično možgansko kap. Dokazi za uvajanje antikoagulacijske terapije za preprečevanje tromboemboličnih dogodkov pri hemodializnih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo so omejeni. Glavni problem je ocena tveganja. Rutinsko uvajanje antikogulacijske terapije se ne priporoča, razen v izbranih primerih. Čeprav neto korist antikoagulacijske terapije z direktnimi oralnimi antikoagulansi za preprečevanje možganske kapi v primerjavi z neuvajanjem le-te še ni čisto jasna, bi bili lahko nizki odmerki rivaroksabana ali apiksabana alternativa varfarinu. V prispevku predstavljamo pregled literature in lastne izkušnje s podatki retrospektivne analize.

**Ključne besede:** varfarin; direktni oralni antikoagulansi; možganska kap; ocena tveganja; krvavitve;

### ABSTRACT

Hemodialysis patients have an increased risk of thrombosis and bleeding. The connection between atrial fibrillation and ischemic stroke has not been clearly established. The high mortality risk due to bleeding may outweigh the risk of stroke in a significant proportion of hemodialysis patients. There is insufficient evidence to support anticoagulation in hemodialysis patients with non-valvular atrial fibrillation. The main problem is risk assessment. The routine use of anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation is not recommended, except in very selected cases. Although the net benefit of anticoagulation with direct oral anticoagulants for stroke prevention compared with no anticoagulation remains unclear, low-dose rivaroxaban and apixaban could be considered as an alternative to warfarin. In this paper, we present a literature review and our experience with some retrospective analysis data.

**Keywords:** warfarin; direct oral anticoagulants; ischemic stroke; risk assessment; hemorrhage;

## UVOD

Prevalenca srčnožilnih bolezni je pri hemodializnih (HD) bolnikih visoka, ti bolniki imajo večje tveganje za trombotične dogodke kot tudi za krvavitve (1). Indikacija, ki povzroča največ dvomov glede uvedbe zdravljenja, je nevalvularna atrijska fibrilacija (AF) (2). Dokazi za uvajanje antikoagulacijske terapije za preprečevanje tromboemboličnih dogodkov pri HD bolnikih z AF so omejeni (1). Ugotovitve v splošni populaciji so bile namreč posplošene za dializne bolnike, čeprav za to populacijo nimamo randomiziranih raziskav (2). Tveganje za smrt zaradi velike krvavitve lahko presega tveganje za možgansko kap, kar predstavlja dodatno oviro pri odločitvi o uvajanju antikoagulacijske terapije (1,2).

### **JE ATRIJSKA FIBRILACIJA DEJAVNIK TVEGANJA ZA ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAP PRI DIALIZNIH BOLNIKI?**

Ocena pogostosti AF se razlikuje glede na raziskave (1,2). Ker se paroksizmi AF pojavljajo v večini primerov med dializo in so pogosto asimptomatski, je prevalenca AF verjetno višja kot je dokumentirana. V raziskavi, ki je vključila več kot 17.000 dializnih bolnikov, je bila prevalenca AF 12,5%, incidenca novoodkrite AF pa je bila 1/100 bolnikovih let (2).

Z atrijsko fibrilacijo so povezane s kronično ledvično boleznijo (KLB) povezane spremembe v strukturi srca, endotelna disfunkcija, žilne kalcifikacije, prezgodnja ateroskleroza, povečana aktivnost sistema renin angiotenzin in adrenergičnega sistema. Tveganje se večja s prehodom na HD zaradi elektrolitskih in hemodinamskih sprememb (2).

V meta-analizi 13 raziskav je bila pojavnost možganske kapi 5,2/1000 bolnikovih let pri dializnih bolnikih z AF v primerjavi z 1,9/1000 bolnikov let pri dializnih bolnikih brez AF (1,3). Novejše retrospektivne raziskave pa ne govorijo v prid povečanemu tveganju za ishemično možgansko kap pri dializnih bolnikih z AF (1), ampak le-to izgleda nižje kot pri splošni populaciji. Večina paroksizmov AF naj bi nastopila med HD postopkom, med katerim je bolnik antikoagulantno zaščiten s heparinom, kar naj bi bilo povezano z nižjim celokupnim tveganjem za tromboembolične dogodke (1).

### **ALI BI MORALI DIALIZNI BOLNIKI Z AF PREJEMATI PERORALNO ANTIKOAGULACIJSKO TERAPIJO?**

Vsi dokazi temeljijo zgolj na observacijskih raziskavah in meta analizah le-teh, katerih rezultati so lahko zavajajoči. Pri bolnikih z visokim tveganjem za možgansko kap se namreč prej odločimo za antikoagulacijsko zdravljenje, tako imajo le-ti že v osnovi večje tveganje za možgansko kap (1). Pri krhkih HD bolnikih in pri bolnikih z večjim tveganjem za krvavitve se uvedbi izogibamo, posledično nekatere raziskave niso potrdile več krvavitev pri dializnih bolnikih na antikoagulacijski terapiji (1). Metanaliza 12 raziskav, ki je vključila 17.380 HD bolnikov z AF, je pokazala nepomembno zmanjšanje pogostnosti ishemične možganske kapi pri tistih bolnikih, ki so prejeli varfarin, nobenega vpliva na celokupno umrljivost, za 21% večje tveganje za krvavitve in podvojitve incidence hemoragične kapi (1,4). Druga meta-analiza 15 raziskav, ki je vključila 47.480 bolnikov s končno ledvično odpovedjo in AF je pokazala, da varfarin ni zmanjšal tveganja za ishemično možgansko kap ali celokupno umrljivost, pomembno povečano je bilo tveganje za hemoragično kap, ni pa bilo vpliva na celokupno tveganje za veliko krvavitve (1,5). V retrospektivni ameriški raziskavi apiksaban ni zmanjšal tveganja za možgansko kap ali sistemsko tromboembolijo v primerjavi s tistimi, ki so bili brez antikoagulacijske terapije, je pa bilo pomembno višje tveganje za možgansko ali smrtno krvavitve pri bolnikih na odmerku apiksabana 2x5 mg dnevno in ne pri tistih, ki so prejeli odmerek 2x2,5 mg dnevno. Bolniki na apiksabanu so imeli nižjo umrljivost kot bolniki brez antikoagulacijske terapije. V primerjavi s standardnim odmerkom je bilo ob nižjem odmerku apiksabana več miokardnih infarktov in možganske kapi (1,6).

Glavni problem uvajanja peroralne antikoagulacijske terapije pri HD bolnikih je ocena tveganja (1). Če ocenjujemo tveganje za možgansko kap s točkovnikom  $CHA_2DS_2-VASc$ , bi skoraj vsi HD bolniki z AF potrebovali antikoagulacijsko terapijo (1,2). Incidenca možganske kapi je pri HD bolnikih z istim  $CHA_2DS_2-VASc$  nižja kot pri nedializnih bolnikih, na podlagi česar lahko sklepamo, da  $CHA_2DS_2-VASc$  preceni tveganje za možgansko kap in ne določa dovolj dobro tistih HD bolnikov, pri katerih koristi antikoagulacijskega zdravljenja presegajo tveganje za veliko krvavitve (1). De Vriese et al. so za oceno tveganja za možgansko kap pri HD bolnikih razvili alternativni točkovnik t.i. Dialysis Risk score (Slika 1), ki v primerjavi s  $CHA_2DS_2-VASc$  zmanjša število dializnih bolnikov, pri katerih bi bila indicirana antikoagulacijska terapija (1).



## HEMODIALIZNI BOLNIKI IN ANTAGONISTI VITAMINA K

Varfarin smo dosedaj v klinični praksi uvajali kljub nevarnosti hudih krvavitev, žilnih kalcifikacij, progresije nefropatije in v redkih primerih nastanka kalcifikacije (2,7). Za varfarin pri HD bolnikih ni jasnih dokazov o zmanjšanju tveganja za ishemično možgansko kap ali smrtnost (2). V observacijski raziskavi, ki je vključila 1671 HD bolnikov z AF, je terapija z varfarinom v primerjavi s skupino bolnikov brez antikoagulacijske terapije podvojila tveganje za hemoragično ali ishemično kap, ugotavljali so tudi štirikrat večjo smrtnost zaradi kapi in povečano hospitalizacijo zaradi istega vzroka (2,8). V španski raziskavi acenocoumarol ni pokazal večjega preživetja, povečal pa je tveganje za hospitalizacije in srčnožilne dogodke kot tudi za krvavitve (2). Nekatere observacijske raziskave, ki so pokazale koristi varfarina, so bile tarča številnih kritik na račun izvedbe (2).

Za HD bolnike, ki prejemajo varfarin, je t.i. čas v terapevtskem območju – »time in therapeutic range« (TTR) okrog 50%, večinoma je INR v subterapevtskem ali supratrapevtskem območju (1), kar je posledica malnutricije, pogostega antibiotičnega zdravljenja, trombocitne disfunkcije, volumskih sprememb (2). Značilne so tudi pogoste prekinitve antikoagulacijskega zdravljenja in prehitre ukinitve (1).

## DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANTI (DOAK)

Superiornost DOAK nad varfarinom je bila dokazana pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in pri bolnikih s KLB z oGF nad 25 ml/min, za dializne bolnike pa nimamo veliko zanesljivih podatkov (1,2,7). Nekatere retrospektivne in manjše prospektivne nerandomizirane raziskave so pokazale, da so DOAK lahko varni in učinkoviti tudi pri HD bolnikih (7). Raziskava, ki je vključevala 8589 bolnikov, je pokazala, da so bile krvavitve, ki zahtevajo hospitalizacijo in smrtne krvavitve pogostejše pri bolnikih na DOAK (dabigatran ali rivaroksaban) kot pri tistih na varfarinu, so pa bili odmerki DOAK pri določenem deležu bolnikov neprimerno visoki glede na ledvično funkcijo. Zmanjšan odmerek rivaroksabana (15 mg) ni bil povezan s povečanim tveganjem za veliko krvavitev. Tveganje za možgansko krvavitev je bilo pri bolnikih na dabigatranu in rivaroksabanu manjše v primerjavi z varfarinom, kljub celokupno povečanemu tveganju za krvavitve (1,9). Chang et al. so v prospektivno kohortno raziskavo vključili 3771 bolnikov s KLB 4-5. stopnje in dializne bolnike. V skupinah z DOAK in varfarinom je bilo pomembno več krvavitev kot v skupini brez antikoagulacijske terapije, tveganje za možgansko kap pa je bilo primerljivo (1,10).

Za dializne bolnike sta potencialno primerna rivaroksaban in apiksaban, ki se v najmanjši meri izločata preko ledvic in se z dializo pomembno ne izločata (2). V retrospektivni raziskavi, ki je primerjala rivaroksaban z varfarinom, je bilo pri bolnikih na rivaroksabanu pomembno manjše tveganje za veliko krvavitev v primerjavi z varfarinom, tveganje za ishemično kap ali vensko tromboembolijo (VTE) pa ni bilo zmanjšano (2,11). V prospektivni randomizirani belgijski raziskavi, ki je vključila 132 bolnikov, so primerjali 3 skupine bolnikov (varfarin, rivaroksaban v odmerku 10 mg in rivaroksaban v odmerku 10 mg v kombinaciji z vitaminom K2). Pokazali so pomembno zmanjšano tveganje za krvavitve in tromboembolizme pri bolnikih na rivaroksabanu (2,7,12).

Apiksaban se med vsemi DOAK v najmanjši meri izloča preko ledvic (25-29%) in ima malo interakcij z drugimi zdravili (2,7). Manjša observacijska raziskava, ki je vključila 124 HD bolnikov, je pokazala manj krvavitev pri bolnikih na apiksabanu v primerjavi z bolniki na varfarinu (2,13). Retrospektivna kohortna raziskava, ki je vključila 25.523 bolnikov na kronični HD z AF, v kateri so primerjali varfarin z apiksabanom, ni pokazala razlik v tveganju za možgansko kap in intrakranialno krvavitev. Je pa bilo pri bolnikih, zdravljenih z apiksabanom manj velikih krvavitev. Standardni odmerek je bil povezan z manjšim tveganjem za kap, krvavitve in smrt, zmanjšan odmerek je bil povezan z manjšim tveganjem za krvavitve, ni pa bilo razlik v tveganju za možgansko kap in smrtnost (2,14). Novejša raziskava pri HD bolnikih z AF ni pokazala koristi apiksabana v primerjavi s skupino brez antikoagulacijske terapije (1,6).

Rezultati prve randomizirane raziskave RENAL-AF, ki je pri HD bolnikih primerjala apiksaban z varfarinom ni pokazala razlik v tveganju za možgansko kap, krvavitve in smrtnost. Tudi za manjši odmerek 2,5 mg dvakrat dnevno niso pokazali manj krvavitev kot v skupini z varfarinom (2,15). V prospektivni randomizirani raziskavi AXADIA-AFNET so pri 97 kroničnih HD bolnikih z AF primerjali varnost in učinkovitost apiksabana v odmerku 2,5 mg dvakrat dnevno z varfarinom. Primarni opazovani cilj je bil celokupna umrljivost, pojav velike krvavitve ali klinično pomembne manjše krvavitve. Sekundarni opazovani cilj je bil učinkovitost apiksabana v primerjavi z varfarinom v preprečevanju tromboemboličnih dogodkov. Raziskava ni pokazala nobenih razlik glede varnosti in učinkovitosti, niti ne razlike v celokupni umrljivosti (7).

## **PRIPOROČILA**

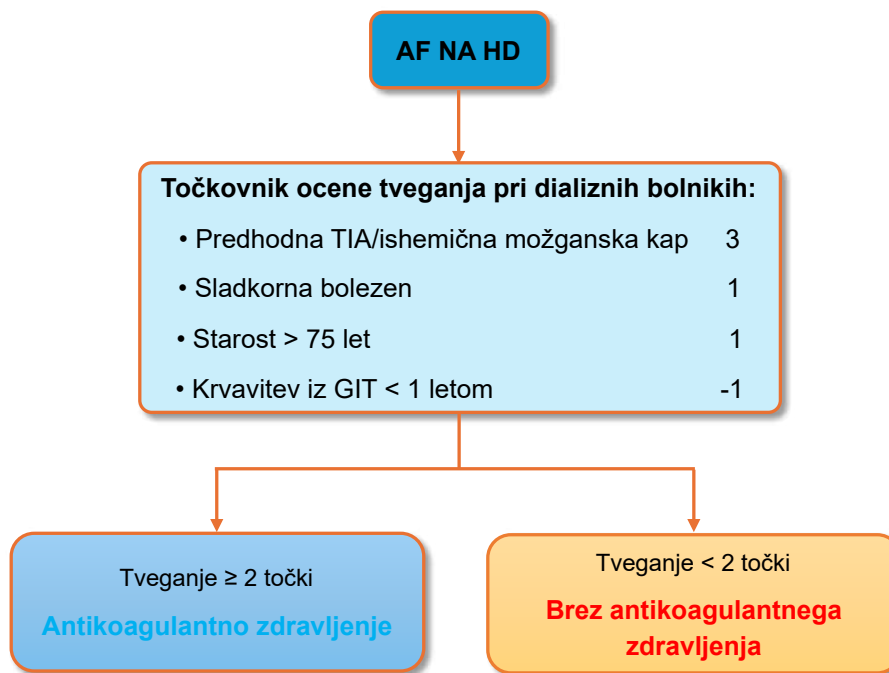
Leta 2018 je KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) predlagala uporabo apiksabana v odmerku 2x2,5 mg pri HD bolnikih (2). FDA (The Food and Drug Administration) je na podlagi farmakokinetičnih podatkov odobrila uporabo apiksabana v odmerku 5 mg dvakrat dnevno pri bolnikih z napredovalo KLB in znižanje odmerka na 2,5 mg dvakrat dnevno pri bolnikih, starejših od 80 let in/ali telesno težo  $\leq 60$  kg. FDA tudi dovoljuje uporabo rivaroksabana v odmerku 15 mg dnevno pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali na dializi (2). Evropska medicinska agencija - The European Medicines Agency (EMA) še ni odobrila uporabe DOAK pri bolnikih z oGF  $< 15$  ml/min (2).

### **IZKUŠNJE ODDELKA ZA DIALIZO, UKC MARIBOR**

V obdobju zadnjih 10 let smo na Oddelku za dializo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor sprejeli v kronični program nadomestnega zdravljenja s HD 265 novih bolnikov. AF je imelo 62 (23,4%) bolnikov, 29 (46,8%) je bilo žensk in 33 (53,2%) moških. Antikoagulacijsko terapijo je prejelo 35 bolnikov (56,5%), 22 (62,9%) varfarin in 13 (37,1%) nizkomolekularni heparin (NMH). Zaradi različnih razlogov (pomembnejše krvavitve, neprenašanje zdravila, neurejene vrednosti INR) smo devetim bolnikom (40,9%) ukinili varfarin in dvema (15,4%) NMH. Pri 18 (29%) bolnikih z AF smo ugotavljali pomembno krvavitev, pri šestih od teh zaradi krvavitve ni bila uvedena antikoagulacijska terapija. Dvanajst bolnikov (34,3%), ki so bili na antikoagulacijski terapiji (sedem (58,3%) jih je prejelo varfarin, pet (41,7%) jih je prejelo NMH), je v opazovanem obdobju imelo vsaj eno krvavitev. Najpogostejše so bile hemodinamsko pomembne krvavitve iz gastrointestinalnega trakta, ki so zahtevale hospitalizacijo in transfuzijo (8 bolnikov (66,7%)), sledile so pomembnejše krvavitve iz arteriovenske fistule, ki so zahtevale prešitje le-te (2 bolnika (16,7%)), en bolnik (2,9%) je zakrvel v liposarkom in en bolnik (2,9%) v gastrointestinalni trakt in trebušno steno. Štirje bolniki (6,5%) z AF so doživeli ishemično možgansko kap, od teh so bili trije (75%) na antikoagulacijski terapiji, en bolnik (25%) pa je ni prejemal. Vsi bolniki, ki so doživeli ishemično možgansko kap na antikoagulacijskem zdravljenju, so prejeli varfarin, pri vseh so bile vrednosti INR pod terapevtskim območjem.

## **ZAKLJUČEK**

Rutinsko uvajanje antikoagulacijske terapije pri dializnih bolnikih z nevalvularno AF se ne priporoča, razen v izbranih primerih (2). Nizki odmerki rivaroksabana ali apiksabana bi bili lahko alternativa varfarinu pod pogojem, da jih uvajamo pazljivo po tehtni odločitvi in po pogovoru z bolnikom (2). Potrebujemo prospektivne randomizirane raziskave, v katerih bi primerjali koristi in tveganja DOAK v primerjavi s placebom na podlagi specifičnega točkovnika za oceno tveganja (1).



*Slika 1. Predlog antikoagulacijske strategije za HD bolnike z nevalvularno AF. Točkovnik ocene tveganja vključuje komponente CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc (prebolela možganska kap, diabetes, starost). 3 točke prištejemo za anamnezo možganske kapi/TIA, 1 točko za starost ≥75 let in anamnezo diabetesa. Za klinično pomembno gastrointestinalno krvavitev v zadnjem letu odštejemo 1 točko. Uvedba antikoagulacijske terapije se priporoča, kadar je število točk ≥2.*

## LITERATURA

- De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Oct 19;37(11):2072-9.
- Sánchez-González C, Herrero Calvo JA. Nonvalvular atrial fibrillation in patients undergoing chronic hemodialysis. Should dialysis patients with atrial fibrillation receive oral anticoagulation? *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022 Nov-Dec;42(6):633-44.
- Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and metaanalysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3816-22.
- Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart* 2017; 184: 37-46.
- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e202175.
- Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J AM Soc Nephrol*.2020; 15:1146-54.
- Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation*. 2023 Jan 24;147(4):296-309.
- Chan KE, Lazarus JM, Thadani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J AM Soc Nephrol* 2009; 20: 2223-33.
- Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972-9.
- Chang SH, Wu CV, Yeh YH, Kuo CF, Chen YL, Wen MS, et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Stages 4 or 5 Chronic Kidney Disease. *Am J Med*. 2019 Nov;132(11):1335-43.
- Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019; 132: 1078-83.
- De Vriese AS, Caluwe R, Van Der Meersch H, De Boeck K, Bacquer DD. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized control trial. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 1474-83.
- Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2: 291-8.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018; 138: 1519-29.
- Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022 Dec 6;146(23):1735-45.



# ANTIKOMPLEMENTNA ZDRAVILA PRI LEDVIČNIH BOLEZNIH

## ANTI-COMPLEMENT TREATMENT IN KIDNEY DISEASES

**Andreja Aleš Rigler**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### IZVLEČEK

Komplement je pomemben del prirojene imunosti. Komplementni sistem je natančno kontroliran s številnimi regulatorji - proteini, prisotnimi tako v plazmi, kot na celičnih membranah.

Če je komplementni sistem prekomerno aktiviran, kot pri avtoimunskih boleznih ali pri bolnikih, ki imajo prisotne genetske mutacije regulatornih proteinov in komponent komplementa, nastane vnetje v številnih organih.

Ledvica je še posebej izpostavljena pri vnetnih boleznih, sproženih z aktivacijo komplementa. Poškodba lahko nastane z odlaganjem aktiviranih komponent komplementa v glomerulu, zaradi aktivacije lokalnih komponent komplementa ali zaradi sodelovanja pri vnetju. Številne ledvične bolezni so povezane s preveliko aktivnostjo, predvsem alternativne poti komplementa: C3 nefropatija, atipični hemolitično uremični sindrom (aHUS) in atipični postinfekcijski glomerulonefritis. Tudi pri boleznih, ki jih doslej nismo povezovali z alternativno potjo komplementa, se njena prevelika aktivnost izkazuje za pomemben dodatni vzročni mehanizem. Zavra komplementa z antikomplementnimi zdravili je že prispevala k pomembnem izboljšanju preživetja zaradi aHUSa, dodatno pa prihajajo nova antikomplementna zdravila tudi za bolnike z glomerulnimi boleznimi, bodisi kot samostojna ali dodatna terapija k utečenem zdravljenju.

**Ključne besede:** alternativna pot; disregulacija komplementa; antikomplementna zdravila;

### ABSTRACT

The complement system is an important component of the innate immune system. The complement system is tightly controlled by a series of liquid phase and cell surface inhibitors – proteins. When the complement system is hyperactivated, as is the case in autoimmune diseases or in individuals with genetic mutations of regulatory proteins and complement components, this leads to severe inflammation in numerous organs.

The kidney is particularly susceptible to complement-mediated inflammatory damage. Damage can be caused by the deposition of circulating active complement fragments in the glomeruli or by locally produced and activated complement in the kidney. Many kidney diseases are associated with abnormal complement activation: C3 nephropathy, atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), atypical post-infectious glomerulonephritis. Even in diseases not previously associated with the alternative complement pathway, its overactivity is proving to be an important additional causal mechanism. Complement inhibition has already contributed to a significant improvement in the survival rate in aHUS. New anti-complement drugs for other glomerular diseases are in development, either as a stand-alone therapy or as an adjunct to existing treatment.

**Keywords:** alternative pathway; complement dysregulation; anti-complement treatment;

## UVOD

Komplement je pomemben del prirojene imunosti, ki pomaga pri odstranjevanju odmrlih celic in imunskih kompleksov ter nas brani pred okužbami. Ob prirojenem pomanjkanju komponent komplementa so pogoste okužbe, predvsem z enkapsuliranimi bakterijami, kot je meningokok. Pomanjkanje določenih sestavin komplementa, npr. C1q poveča nagnjenost k imunsko-kompleksnim boleznim, kot je npr. sistemski lupus eritematosus (SLE). Zaradi preprečevanja poškodbe lastnih celic je komplementni sistem natančno kontroliran s številnimi inhibitorji, prisotnimi tako v plazmi, kot na celičnih membranah.

V zadnjih 25 letih se je odkril pomen prekomerno aktivirane alternativne poti (AP) komplementa pri nastanku številnih bolezni, sploh pa pri boleznih ledvic. Prekomerna aktivacija nastane zaradi motenj v regulaciji AP. Do motnje v regulaciji AP komplementa lahko pride zaradi genetskih ali pridobljenih napak v sestavi ali funkciji inhibitorjev komplementa ali osnovnih komponent komplementa (1,2).

## KOMPLEMENT IN LEDVIČNE BOLEZNI

Atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS) oziroma s komplementom posredovana trombotična mikroangiopatija (CTMA) nastane zaradi prekomernega nastanka C5b-9 na celičnih membranah in poškodbe endotelijskih celic. V ledvicah so v sklopu te motnje prizadete preglomerulne ali glomerulne žile, lahko pa tudi mezangijske celice. V primeru aHUSa je prisotna motnja v inhibitorjih komplementa, ki se nahajajo na celičnih membranah (trdna faza).

V kolikor pride do motnje inhibitorjev komplementa, ki se nahajajo v plazmi (tekoča faza), se prekomerna količina odlomkov C3 odlaga v glomerule in povzroči vnetje oz. glomerulopatijo. Primer tovrstne bolezni sta C3 glomerulopatija (C3G) in atipični postinfekcijski glomerulonefritis, kjer po antibiotičnem zdravljenju okužbe ne ugotovimo remisije bolezni, temveč vztrajanje nefritičnega sindroma.

Omenjeni bolezni sta neposredno povezani s prekomerno aktivacijo AP komplementa, vendar pri aktivaciji komplementa nastajajo tudi druge efektorske molekule, ki sodelujejo pri vnetju v glomerulu tudi pri drugih, etiološko različnih boleznih. Anafilatoksina C3a in C5a se vežeta z receptorji (C3aR in C5aR, ki sta prisotna na imunskih in neimunskih celicah) in sprožita provnetne signalne poti, ki imajo za posledico vazodilatacijo in sproščanje citokinov in kemokinov. Sodelujeta pri kemoatrakciji nevtrofilcev in makrofagov, aktivirata makrofage in antigen predstavitevne celice, skratka sodelujeta pri nastanku vnetja, tudi pri nastanku glomerulonefritisa.

Tudi v primeru imunsko-kompleksnih glomerulonefritisov, kjer je primarna aktivacija komplementa po klasični poti, pride v primeru disregulirane alternativne poti do njene hiperaktivacije in še dodatne okvare glomerula (1,2,3).

## ANTIKOMPLEMENTNA ZDRAVILA

Odobritvi ekulizumaba za zdravljenje aHUS-a v letu 2011 je sledila odobritev še dveh zdravil, ki zavirata komplement (ravulizumab in avakopan), številna druga pa so v razvoju. Ekulizumab in ravulizumab sta monoklonski protitelesi, avakopan je t.i. »mala molekula«, torej sintetično zdravilo majhne molekulske mase, v razvoju pa so tudi zdravila, ki spadajo v skupino malih interferenčnih RNA (angl. small interfering RNA).

Ecilizumab in ravulizumab sta monoklonski protitelesi, ki inhibirata C5 komponentno komplementa, torej inhibirata komplementno kaskado kar distalno v njenem poteku. Preprečujeta nastanek terminalnega litičnega kompleksa C5b-9. Ecilizumab je drastično izboljšal preživetje bolnikov z aHUS-om. Zaradi potrebe po pogostem intravenskem dajanju zdravila na 14 dni so molekulo spremenili, da se je povečal razpolovni čas njene eliminacije in nastal je ravulizumab, ki se ga intravensko daje na 8 tednov(4).

Podobno je v fazi preizkušanja tudi subkutani cemdisiran, ki znižuje raven C5 mRNA v jetrih, s čimer se zmanjša koncentracija krožečega proteina C5. Končana je faza 2 raziskave cemdisirana pri bolnikih z glomerulonefritsom IgA, ki je pokazala pomembno večje zmanjšanje proteinurije v primerjavi s placebom (5).

Iptakopan, peroralni inhibitor faktorja B, je že odobren s strani ameriške regulatorne agencije za zdravila (FDA) za zdravljenje paroksizmalne nočne hemoglobinurije (PNH). Od leta 2022 poteka tudi raziskava o učinkovitosti iptakopana pri bolnikih z aHUS, ki se bo zaključila leta 2026. Trenutno poteka preizkušanje

iptakopana v fazi 3 pri C3 nefropatiji in glomerulonefritisu IgA, po pozitivnih rezultatih raziskave faze 2. Poleg zmanjšanja proteinurije so ugotovili tudi normalizacijo C3 v serumu bolnikov, depoziti C3 v glomerulih se pomembno zmanjšali. V fazi 2 pa so preizkušanja iptakopana za zdravljenje membranske nefropatije, lupusnega ter imunsko-kompleksnega membranoproliferativnega glomerulonefritisa (6).

Za zdravljenje PNH je že odobreno subkutano zdravilo za zavoro komplementne poti v začetnem delu kaskade, gre za inhibitor C3, pegcetakoplan. S fazo 2 raziskave pri bolnikih s C3 nefropatijo so ugotovili učinkovitost pegcetakoplana glede na placebo v smislu zmanjšanja proteinurije, povečanja C3 in zmanjšanja C5b-9 v serumu. Prav tako so s fazo 2. ugotovili učinkovitost pegcetakoplana pri bolnikih z imunsko-kompleksnim membranoproliferacijskim glomerulonefritsom. Pegcetakoplan preizkušajo tudi pri bolnikih z membransko nefropatijo in bolnikih z lupusnim nefritisom (7,8).

Na podlagi živalskih modelov ANCA-vaskulitisa so raziskovalci dokazali, da zavora ali pa pomanjkanje aktivnosti komplementnega sistema ščiti pred razvojem klinične slike vaskulitisa. Za ključnega se je pri tem izkazal receptor za C5a, zaviralec receptorja C5a pa je v 3. fazi raziskovanja v kombinaciji z nizkim odmerkom glukokortikoidov kot del standardnega zdravljenja v primerjavi z običajnimi (višjimi) odmerki glukokortikoidov izboljšal možnosti za remisijo bolezni (raziskava ADVOCATE). Hkrati se je to zdravilo izkazalo kot manj toksično in bolj zaščitno za ledvično delovanje. Ker avakopan ne zavira tvorbe C5b-9, ima v primerjavi z drugimi zaviralci komplementnega sistema manjše tveganje za okužbo z bakterijami z ovojnico (pnevmokok, meningokok). Zdravilo avakopan sta že na osnovi teh podatkov registrirali tako ameriška kot evropska agencija za zdravila (FDA, EMA) za vzdrževalno zdravljenje ANCA-vaskulitisa (9, 10).

Tabela 1 prikazuje še anti-komplementna zdravila, ki jih preizkušajo v kliničnih raziskavah pri glomerulnih boleznih (9).

<b>Učinkovina</b>	<b>Mehanizem delovanja</b>	<b>Klinična raba</b>
Ekulizumab	Humanizirano monoklonsko protitelo proti C5	aHUS, IgA nefropatija (klinični primeri), lupusni nefritis (klinični primeri)
Ravulizumab	Monoklonsko protitelo proti C5 s podaljšanim sproščanjem (parenteralna aplikacija)	aHUS, IgA nefropatija (faza II), lupusni nefritis (faza II)
Avakopan	Mala molekula, ki zavira receptor za C5a	IgA nefropatija (faza II), ANCA-vaskulitis (registriran), lupusni nefritis (faza II)
Vilobelimab	Monoklonsko protitelo proti C5a	ANCA-vaskulitis (faza II)
Narsoplimab	Humanizirano monoklonsko protitelo proti MASP-2 (zavora lektinske poti)	Membranska nefropatija, lupusni nefritis (faza II)
Iptakopan	Mala molekula, ki zavira faktor B	IgA nefropatija (faza III: APPLAUSE-IgAN), C3 nefropatija, IK-MPGN (fazaiii), membranska nefropatija (faza II), lupusni nefritis (faza II)
Pegcetakoplan	Zaviralec C3 za subkutano uporabo	membranska nefropatija (faza II), lupusni nefritis (faza II), C3 nefropatija, IK-MPGN (fazaiii),
Vemirkopan	Zaviralec faktorja D	Lupusni nefritis (faza II)
Cemdisiran	Mala interferenčna RNA (zavora proizvodnje C5 v jetrih)	IgA nefropatija (faza II)

*Tabela 1. Klinična preizkušanja zdravil, ki zavirajo komplementni sistem, pri glomerulnih boleznih. ANCA – protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. anti-neutrophil cytoplasmic antibody), MASP-2 – z manožo povezane serinske proteaze (angl. mannose-binding lectin-associated serine protease 2).*

## ZAKLJUČEK

Prekomerno aktivna alternativna pot komplementa lahko povzroči glomerulno okvaro pri boleznih, kjer se v glomerulih odlagajo protitelesa ali imunski kompleksi, čeprav z običajnimi preiskavami aktivnosti komplementa pri teh boleznih ne moremo zaznati. V primeru akutnega vnetja v glomerulih protikomplementna zdravila delujejo protivnetno in bi na ta način lahko – vsaj delno – nadomestila uporabo kortikosteroidov. Izbira pravega zdravila ali kombinacije zdravil bo v prihodnosti postala največji izziv zdravljenja glomerulnih bolezni, pri čemer nam bodo lahko pomagali novi biomarkerji za merjenje aktivnosti komplementa. Raziskovanje delovanja komplementa in protikomplementnih zdravil je področje, ki se zelo hitro razvija (2,8).

## LITERATURA

1. Thurman JM, Nester CM: Complement All Things . Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11: 1856–66, 2016.
2. Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The rational use of complement inhibitors in kidney diseases. Kidney Int Rep. 2022; 7(6): 1165–78.
3. Aleš-Rigler A. Pomen motene regulacije alternativne poti komplementa pri ledvičnih boleznih. In: Komplement in boleznih ledvic. Aleš Rigler A, Večerić-Haler Ž, ur. Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2023. p. 1-11.
4. Borštnar Špela. Antikomplementna zdravila za zdravljenje atipičnega hemolitičnega-uremičnega sindroma. In: Komplement in boleznih ledvic. Aleš Rigler A, Večerić-Haler Ž, ur. Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2023. p. 103-12.
5. Barratt J, Liew A, Yeo SC, Fernström A, Barbour SJ, Sperati CJ, et al. Phase 2 Trial of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy: Randomized Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2024. Online ahead of print.
6. Wong E, Nester C, Caverio T, Karras A, Le Quintrec M, Lightstone L, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. Kidney International Reports. 2023; 8: 2754–64.
7. Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L, Rajan S, Ke C, Zhang Y, et al. Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. Kidney Int Rep. 2023; 8: 2284-93.
8. Nell D, Wolf R, Podgorny PM, Kuschner T, Kuschner R, Dabers T, et al. Complement Activation in Nephrotic Glomerular Diseases. Biomedicines. 2024; 12: 455.
9. Dovč Ana. Zavora komplementa pri zdravljenju komplementnih bolezni ledvic. In: Komplement in boleznih ledvic. Aleš Rigler A, Večerić-Haler Ž, ur. Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2023. p. 167-76.
10. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2021; 384(7): 599-609.



# ULTRAZVOČNA OCENA PRISTOPOV ZA DIALIZO - TEHNIKE IN KORISTI

## ULTRASOUND AIDED DIALYSIS ACCESS EVALUATION – TECHNIQUES AND BENEFITS

**Jernej Pajek**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana, Slovenija*

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

*E-mail: jernej.pajek@mf.uni-lj.si*

### IZVLEČEK

Ultrazvočna ocena pristopov za dializo postaja vse bolj definirana modaliteta ultrazvočne preiskave. Pomembno je, da ima preiskovalec zelo dobre podatke o razlogih za napatitev na preiskavo. Pred preiskavo je nujen fizikalni pregled dializnega pristopa, saj nam lahko pove veliko o pričakovanih ultrazvočnih najdbah, včasih pa lahko tudi odločilno vpliva na mnenje glede hemodinamske pomembnosti določenih predvsem stenotičnih lezij, ki so si lahko po ultrazvočnih lastnostih podobne. Pri ultrazvočnem pregledovanju pristopa predlagam 3 osnovne paradigme: preiskovalec vedno kvalitetno izmeri pretok skozi fistulni tokokrog in ga poroča, pregled je opravljen v celoti tokokroga na zgornji okončini in ob odkritju anatomske težave, ki je klinični vzrok za napatitev, preiskovalec poda tudi mnenje glede optimalne rešitve te težave. Pri tem je ključno, da izvid vsebuje tudi grafično prezentacijo, ki lahko interventnemu nefrologu ali kirurgu ter radiologu odločilno pomaga načrtovati način pristopa v fistulo in tehniko korekcije. Nadalje velja, da lahko z ultrazvokom opravljamo tudi oceno katetrskih pristopov, predvsem takrat ko gre za sum na okužbo tunela centralnega venskega dializnega katetra ali pri okužbah peritonealnega katetra. Ultrazvok pa nam lahko pomaga tudi pri vstavitvah tuneliziranih katetrov za optimalno pozicioniranje konice katetra ter pred tem optimalno pozicioniranje vodilne žice. Jasno je, da je ultrazvok postalo osnovno orodje interventnega nefrologa in lahko zagotavlja odlično vrednost za bolnika ob majhni ceni. Zahteva predanost preiskovalca, ki mora biti dovolj izkušen in tudi vpleten v reševanje dializnega pristopa s problemom.

### SUMMARY

Ultrasound assessment of dialysis accesses is increasingly becoming a defined modality of ultrasound examination. It is critical for the examiner to have very good data on the reasons for referral for examination. A physical examination of the dialysis access is necessary prior to the examination, as it can tell a lot about the expected ultrasound findings and can sometimes also decisively influence the opinion about the hemodynamic significance of certain predominantly stenotic lesions, which may be similar in ultrasound features. I propose three basic paradigms for ultrasound examination of the access: The examiner always accurately measures and reports flow through the fistula circuit; the exam is performed throughout the upper extremity circuit; and if an anatomic problem is discovered that is the clinical reason for referral, the examiner also provides an opinion on the optimal resolution of that problem. Crucially, the report will also include a graphical representation that can significantly assist the interventional nephrologist or surgeon and radiologist in planning the approach to the fistula and the corrective technique. In addition, ultrasound can also be used to assess catheter access, particularly in cases of suspected tunnel infection of the central venous dialysis catheter or infections of the peritoneal catheter. Ultrasound can also help us in the placement of tunnelled catheters for optimal positioning of the catheter tip and previously for optimal positioning of the guide wire. It is clear that ultrasound has become a fundamental tool for the interventional nephrologist and can provide excellent benefit to the patient at low cost. However, it requires the commitment of the examiner, who must have sufficient experience and be involved in solving problems related to dialysis access.



# VLOGA NEFROLOGA S KIRURŠKIMI ZNANJI PRI KREIRANJU IN VZDRŽEVANJU AV FISTUL IN GRAFTOV

## ROLE OF NEPHROLOGIST WITH SURGICAL SKILLS IN CREATING AND PRESERVING OF AV FISTULAS AND GRAFTS

**Rafael Ponikvar**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

### IZVLEČEK

Čeprav je prve arteriovenske (AV) fistule operiral kirurg, je ideja o AV fistuli pri uremičnih bolnikih prišla s strani nefrologa. V drugi polovici 1960-ih let so zaradi prezasedenosti kirurgov pričeli operirati AV fistule tudi nefrologi, da bi bolnikom pravočasno zagotovili AV fistulo. Pionirsko delo nefrologov na področju žilnih pristopov za hemodializo, tudi operacij AV fistul, je preraslo v tradicijo. Tako v Italiji 85 % fistul operirajo nefrologi, 25 % na Japonskem. Od 1976 naprej zagotavljajo žilne pristope v Skopju, Severna Makedonija. V Centru za dializo Kliničnega oddelka za nefrologijo UKC Ljubljana je bil prvi zapis o konstrukciji AV fistule s strani nefrologa pred 50 leti, dne 9.1.1974. Tradicija se je obdržala do danes, ko zagotavlja žilne pristope za dializo, tudi AV fistule in grafte, že 3. in 4. generacija nefrologov. Do 9.1.2024 smo nefrologi opravili 8.862 operacij za žilne pristope in od aprila 1976 do januarja 2024 vstavili 31.590 hemodializnih katetrov. Enako ali celo bolj pomembno kot konstrukcija AV fistule ali grafta je vzdrževanje njihove prehodnosti, z različnimi kirurškimi intervencijami, predvsem s trombektomijami. Pomembni za bolnikovo zdravje so bili sicer redkejši kirurški posegi, kot pri zdravljenju inficiranega vboda, da bi preprečili rupture fistule, operacije velikih anevrizem in sindroma kradeža. Pri odločitvah o konstrukcijah AV fistul in graftov pri starejših je treba vedno upoštevati stanje žilja pri kliničnem in ultrazvočnem pregledu in ne starosti. Precej podatkov v literaturi podpira primerljivo ali boljše uspešnost nefrologov pri kreiranju AV fistul in graftov. Najverjetnejši vzrok njihovega uspeha je v stalnem stiku z bolniki in v dobrem poznavanju svojih bolnikov ter njihovih terapevtskih potreb

**Ključne besede:** nefrolog; kirurška znanja; arteriovenska fistula; arteriovenski graft; vzdrževanje žilnih pristopov;

## ABSTRACT

Although the first arteriovenous (AV) fistula was created by a surgeon, the original idea of creating an AV fistula in uremic patients requiring hemodialysis (HD) came from a nephrologist. In the pioneering days of chronic HD, some nephrologists began to create AV fistulas for their patients to provide timely vascular access as surgeons were not always available. Later this practise became a tradition and data from the literature showed that nephrologists in Italy created 85 % of fistulas and in Japan 25 %. Macedonian nephrologists have been providing their patients with comprehensive vascular access since 1976. The first AV fistula was created by a nephrologist at the Dialysis Centre of the Department of Nephrology at the University Medical Centre Ljubljana on January 9, 1974. In the following 50 years (until January 9, 2024), nephrologists performed 8,862 surgical procedures on vascular accesses. From April 1976 to January 2024, 31,590 HD catheters were also placed by nephrologists. Maintaining open vascular access is just as important (or even more important) than the primary placement of AV fistulas and grafts. Therefore, thrombectomies and other interventional procedures (prevention of fistula ruptures, steal syndrome, large aneurysms, etc.) were performed as needed. Vascular access surgery in old and very old patients (>85 years) was also feasible. Clinical and ultrasound data were more important than age. A growing body of work shows that nephrologists achieve equally good or even better results than surgeons in the creation of vascular access for HD patients. The most likely reason for this was the thorough and continuous care, timely placement of a vascular access and other therapeutic procedures which were possible due to the detailed knowledge of the patients' clinical problems, their disease and their (therapeutic) needs.

**Keywords:** nephrologist; surgical skills; arteriovenous fistula for hemodialysis; arteriovenous graft for hemodialysis; maintenance of vascular access;

## ŽILNI PRISTOPI ZA HEMODIALIZO, KI JIH KREIRAJO NEFROLOGI

Ideja dr. Jamesa E. Cimina o operativni konstrukciji arteriovenske (AV) fistule pri bolnikih na hemodializi (HD) je nesporna, vendar je vse prve fistule operiral njegov kolega, kirurg dr. Kenneth Apple (1). Kljub nespornim kirurškim veščinam in znanju pa so v pionirskih časih HD, v 1960-ih letih, vse pogosteje tudi nefrologi operirali AV fistule svojim bolnikom. Vzrok je bil v zasedenosti kirurgov, ki so imeli operativne programe velikih operacij in so imeli čas za AV fistule šele po opravljenem rednem delu. Nefrologi so, tako kot sedaj, živeli s svojimi bolniki in so vedeli, kdaj in kakšen žilni pristop potrebujejo. dr. Stanley Shaldon, pionir na področju kronične HD in izumitelj femoralnih katetrov za HD (1961), je uspešno operiral AV fistule. V Italiji naredijo 85 % vseh AV fistul nefrologi, na Japonskem 25%. Zanimanje za operacije s strani nefrologov se je pojavilo tudi v USA (2). Nefrologi v Skopju, v Severni Makedoniji, neprestano, že od 1970-ih let skrbijo za žilne pristope svojih bolnikov (3).

Pred 50 leti smo v Centru za dializo, Nefrološke klinike UKC Ljubljana registrirali prvi zapis o uspešni operaciji AV fistule s strani nefrologa, Prof. dr. Jožeta Drinovca. Ljubljanskim nefrologom so pomagali dr. Tomo Darjan in dr. Nado Vodopija, urologa iz bolnišnice v Slovenj Gradcu. V 50-ih letih, od 9.1.1974 do 9.1.2024 smo nefrologi naredili 8.862 operacij žilnih pristopov in od aprila 1976 do januarja 2024 vstavili 31.590 HD katetrov. Po podatkih Registra nadomestnega zdravljenja Slovenije je imelo 79% slovenskih HD bolnikov AV fistule, 8% grafte in 13% HD katetre.

Posebnost in zadnji izhod pri AV graftih so femoralni grafti, ki so presenetljivo trajni in v raziskavi Ram-a in sodelavcev najtrajnejši žilni pristop pri 85 bolnikih, v primerjavi z AV fistulami, AV grafti na roki in AV grafti na stegnu (4). V naši seriji 35 femoralnih AV graftov je bila mediana primarne prehodnosti 472 dni (1.3 leta), kumulativna pa 1.207 dni (3.3 leta), najdlje delujoči je trajal 3.251 dni (8,9 let) (5).

V času med 2018 do 2023 v Centru za dializo, KO za nefrologijo, UKC Ljubljana, ko zagotavlja žilne pristope že 3. in 4. generacija nefrologov, smo v poprečju letno naredili več kot 200 operacij (206-244), večinoma AV fistul (55,9%-64%), manj AV graftov (6,1%-13,6%) in drugih intervencij (25%-36,2%), večinoma trombektomij.

## TROMBEKTOMIJE

Trombektomija je prav tako pomembna kot nova konstrukcija AV fistule ali grafta. V primeru uspeha zagotovimo takoj delujoči žilni pristop, se izognemo uporabi katetra in ohranimo anatomsko mesto predhodno izbranega in uporabljenega pristopa.

V retrospektivni analizi 286 tromboz AV fistul (268, 93,7%) in graftov (18, 6,3%) pri 246 dializnih bolnikih je bila trombektomija uspešna pri 258/286 tromboz (90,2%). Boljši rezultati so bili pri sočasni trombektomiji in reanastomozi (vzrok tromboze je bila največkrat perianastomotična stenoza) (189/198, 95%), kot pri trombektomiji kot edinem posegu (69/89, 77,5%). Primarna in sekundarna prehodnost AV fistule po 1 letu je bila 75% in 77,3%, pri graftih pa 50% in 100%, podobno kot v literaturi (6).

V skupini 111 tromboziranih AV fistul je bila primarna prehodnost od 1,2-28 let, mediana 2,64 let, naredili smo 128 operacij, 87 trombektomij in reanastomoz, 27 trombektomij, ostali posegi so bili kombinacija operacij z ePTFE vsadki, PTA z ali brez stentiranja. Takojšnji uspeh je bil pri 120/128 trombektomij, 93,8%. Primarna prehodnost po 1 in 5 letih je bila 69% in 27%, sekundarna pa 68% in 46%, največja pri sočasni trombektomiji in reanastomozi, 73% in 54% (7). Sekundarno prehodnost smo vzdrževali s 1,15±0,46 trombektomij (razpon 1-4).

V skupini 59 ePTFE tromboziranih graftov pri 55 bolnikih smo naredili 129 trombektomij. Primarna prehodnost je bila na podlakti v povprečju 342 dni, na nadlakti 604 dni in na stegnu 1.557 dni. Takojšnja uspešnost je bila 78% (46/59). Eno-letno sekundarno preživetje je bilo 76%. Za vzdrževanje sekundarne (kumulativne) prehodnosti je bil potrebnih 2,2±2,1 operacij (razpon 1-13) (8).

## URGENTNE OPERACIJE AV FISTUL IN GRAFTOV

Pri inficiranih vbodih AV fistule se včasih kljub antibiotičnemu zdravljenju razvije nekroza kože in tudi žilne stene. Klinično opazujemo zamašku podobno krasto, ki zapira žilni lumen. V letu 2023 smo obravnavali tri takšne bolnike, pri vseh smo v lokalni anesteziji izrezali kožni in defekt žilne stene, oba zašili in preprečili rupturo s potencialno smrtno nevarno krvavitvijo. Vsi defekti so se ob antibiotiku zazdravili.

Pri infekciji grafta je potrebno graft v celoti izrezati in odstraniti (9).

Pri sindromu kradeža, še posebej, če se pojavlja gangrena prstov, je potrebno AV fistulo ali graft zapreti. Žožitev največkrat ne zadošča.

V primeru velikih hematov na roki, posebno podlakti, kot posledica nezmožnosti hemostaze AV fistule ali nenamernega vboda in poškodbe arterije, je smiselno hematoma evakuirati čim prej. Kasneje lahko pride do organizacije hematoma in stenoze AV fistule.

## ANEVRIZME

Prave anevrizme (razširitev žilne stene za >2 cm) so za mnoge bolnike estetski problem, nekatere bolnike anevrizme sobolnikov celo odvrtačajo od konstrukcije AV fistul. Vzroki so genetski, reološki (proksimalna stenoza, velik arterijski pretok) in iztrošenost zbadalnega področja. Ker je pritisk na steno premosorazmeren premeru anevrizme se slednja večja, stena pa tanjša. Dostikrat nastanejo subdermalni hematomi, epidermolize z okužbo in nevarnostjo rupture. Velike anevrizme se zaradi nevarnosti ruptur zdravijo kirurško: lumen se lahko zmanjša s »plikacijo« ali z resekcijo. Redkeja se uporablja tudi endovaskularna terapija s stent grafti. V Centru za dializo UKCL obravnavamo vsako leto nekaj anevrizem (10).

## ŽILNI PRISTOPI PRI STAREJŠIH

Nekatere raziskave ugotavljajo manjšo incidenco nativnih AV fistul pri starejših (>65 let), pri ženskah in bolnikih s sladkorno boleznijo. V našem centru smo izpeljali retrospektivno raziskavo o možnosti konstrukcije AV fistule pri 214 starejših bolnikih (povprečna starost 75,5±6,0 let) s kronično ledvično odpovedjo na HD (49,6%) ali tik pred začetkom zdravljenja s HD. Med vključenimi bolniki je bilo 41,6% žensk in 41% bolnikov je imelo sladkorno bolezen. Ultrazvočno smo pregledali obe roki. Vena cefalika je imela primerni premer tako na nadlakti (4,6±1,2, razpon 2-8 mm) kot na podlakti (3,6±0,7, razpon 2-5,7 mm), arterija brachialis je bila primerna (4,5±0,6, razpon 3,0-6,7), arterija radialis pa tanjša (2,2±0,5, razpon 1,1-3,9 mm). Ocenili smo, da je možno skonstruirati nativno AV fistulo pri 85% (181/241) bolnikov, pri 11% graft, pri 3% kateter, 1% bolnikov pa bi se zdravil z drugo obliko nadomestnega zdravljenja in ne s HD. V praksi se je pokazalo, da smo AV fistulo lahko skonstruirali pri 75% (159/214), grafte pri 9% (9/214) in pri kar 46% (46/214) bolnikov smo morali vstaviti HD kateter. Kumulativna (sekundarna) prehodnost je bila po enem, treh in petih letih: 90%, 75% in 67%, kar je zelo dober rezultat (11).

Pri ocenjevanju možnosti konstrukcije AV fistule pri zelo starih bolnikih (> 80 let) je Gubenšek s sod. zbral vse incidentne HD bolnike (170) v obdobju 2005-2010 z mediano starostjo 83 let. Podatke smo pridobili iz Registra nadomestnega zdravljenja Slovenije. Le 22% bolnikov je pričelo HD z AV fistulo, se je pa odstotek po prvem letu zdravljenja povečal na 47%. Multivariatna regresijska analiza je pokazala, da sta pomembna napovednika smrti samo starost in redni pregledi pri nefrologu. Mediana preživetja teh bolnikov je bila 26 mesecev, medtem ko je bila mediana pričakovane starosti nedializne populacije 7,3 let. Po enem, dveh in treh letih je bilo preživetje bolnikov 74%, 52% in 41% (12).

V skupini 243 uremičnih bolnikov, kandidatov za AV fistulo ali graft, med katerimi jih je bilo 45% mlajših od 70 let, 35% starih med 70 in 79 let, 21% pa starejših od 80 let, je večina bolnikov (94,7%) dobila nativno AV fistulo. Primarna in sekundarna prehodnost vseh fistul po 12 mesecih so bile v vseh 3 skupinah 68%, 62% in 58% ter 78%, 77% in 79%. Avtorji so zaključili, da je smiselno načrtovati preemptivno konstrukcijo AV fistul ne glede na starost (13).

KDOQI iz leta 2019 priporoča preemptivno konstrukcijo AV fistul pri oGFR 15-20 ml/min (14). Ta najnovejša priporočila se ne razlikujejo dosti od tistih iz preteklosti: Canadian Society of Nephrology, oGFR 15-20 ml/min, EBP 2007, oGFR <30 ml/min., KDOQI 2006, oGFR <25 ml/min. Graftov preemptivno ne konstruiramo.

Pri načrtovanju AV fistule je potrebno upoštevati tudi vpliv AV fistule na zmanjševanje upadanja ledvične funkcije po operaciji. Golper s sod. je obravnaval 123 uremičnih bolnikov 678 dni pred konstrukcijo (oGFR  $28,3 \pm 11,9$  ml/min) in 594 dni po konstrukciji AV fistule (oGFR pri konstrukciji,  $16,9 \pm 6,8$  ml/min.) Ugotovil je, da je ledvična funkcija pred operacijo AV fistule upadala za 5,9 ml/leto, po konstrukciji fistule pa za 0,46 ml/leto (15). Zdi se, da je AV fistulo smiselno skonstruirati pri oGFR 20 ml/min, da bi izkoristili njen ugoden hemodinamski učinek na usihajočo ledvično funkcijo.

Raziskave, ki poročajo o uspešnosti nefrologov pri konstrukcijah AV fistul in graftov (Malovrh, Garcia-Trio, Fumagalli, Ravani, Koner) vodijo v ugotovitve, da imajo interventni nefrologi primerljive ali celo boljše rezultate kot kirurgi. Razlog uspeha je v stalnem in tesnem stiku z bolnikom, ki ga zelo dobro poznajo in mu zagotavljajo vse oblike zdravljenja v najkrajšem času (16-20).

## LITERATURA

- Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089-92.
- Asif A, Leclecq B, Merrill D, Bourgoignie JJ, Rotj D. Arteriovenous fistula creation: should US nephrologists get involved?. *Am J Kid Dis* 2003; 42:1293-300.
- Oncevski O, Dejanov P, Gerasimovska V, Polenakovic MH. Approach to vascular access for hemodialysis: experiences from the Republic of Macedonia. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 354-64.
- Ram SJ, Sachdeva BA, Caldito GC, Zibari GB. Thigh grafts contribute significantly to patients' time on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1229-34.
- Ponikvar R. Arteriovenous grafts in the thigh: an excellent hemodialysis vascular access when arm vasculature is exhausted. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 416-8.
- Ponikvar R. Surgical salvage of thrombosed arteriovenous fistulas and grafts. *Ther Apher Dial* 2005; 9:245-9.
- Ponikvar R. Surgical Salvage of thrombosed native arteriovenous fistula for hemodialysis by interventional nephrologists. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 340-4.
- Ponikvar R, Premru V, Kersnič B. Surgical thrombectomy of thrombosed arteriovenous grafts by interventional nephrologist. *Ther Apher Dial* 2011;15: 306-10.
- Kumbar L, Yee J. Current concepts in hemodialysis vascular access infections. *Adv Chron Kid Dis* 2019; 26: 16-22.
- Rokosny S, O'Neill S, Balaz P. Contemporary management of arteriovenous hemodialysis fistula aneurysms. *Cor et Vasa* 2018; 60: e49-e55.
- Peršič V, Ponikvar R, Buturović Ponikvar J. Preoperative ultrasonographic mapping of blood vessels before arteriovenous fistula construction in elderly patients with end-stage renal disease. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 334-9.
- Gubensek J, Ponikvar R, Ekart R, Buturović Ponikvar J. Very old patients on hemodialysis: how they start and can we predict survival? *Blood Purif* 2014; 38: 74-9.
- Morsy M, Betal D, Nelson S, Malet H, Whitmore A, Chemla E. Pre-emptive angioaccess for hemodialysis in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 3666-70.
- Look E, Huber TS, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, Allon M, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *AJKD* 2020; 75 Suppl 2.
- Goper TA, Hartle P, Bian A. Arteriovenous fistula creation may slow estimated glomerular filtration rate trajectory. *Nephrol Dial Transpl* 2015; 30: 2014-8.
- Konner K, Hulbert-Sharon TE, Roys EC, Port FK. Tailoring the initial access for dialysis patients. *KI* 2002; 62: 329-38.
- Ravani P, Marcelli D, Malberti F. Vascular access surgery managed by renal physicians: the choice of native arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1264-76.
- Malovrh M. Vascular access creation and care should be provided by nephrologists. *J Vasc Access* 2015; 16: 520-3.
- Fumagalli G, De Pietro S, Migliori M, Ferrandello FP, Trovato F, Donadio C, et al. Outcome of vascular access care and surgery managed by interventional nephrologists: a twelve-year experience. *Blood Purif* 2016; 42: 111-20.
- Fila B, Roca-Tey R, Malik J, Malovrh M, Pirozzi N, Kuzstal M, et al. Quality assessment of vascular access procedures for hemodialysis: a position paper of the Vascular Access Society based on the analysis of existing guidelines. *J Vasc Access* 2020; 21(2): 148-53.

# NEOBIČAJNI ŽILNI DOSTOPI ZA DIALIZO – KRATKO POROČILO

## EXOTIC VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS – SHORT REPORT

**Vojko Flis**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za žilno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

Podaljšana življenjska doba in s tem podaljšana dializna terapija prinašata potrebo po kreiranju številnih AVF pri posameznem bolniku. Ko so klasična dializna mesta izčrpana in bolnik ni kandidat za presaditev ledvic, nadaljevanje dialize zahteva kreiranje neobičajnih AVF ali uporabo dializnih katetrov, kjer pa je dolgotrajna uporaba omejena s številnimi zapleti. Med neobičajnimi žilnimi dostopi imajo prednost dostopi v zgornjem delu telesa, izjemoma na spodnjih okončinah. V kratkem poročilu so predstavljene naše izkušnje z neobičajnimi dostopi.

**Ključne besede:** dializa; arterio-venska fistula; redek žilni dostop;

### ABSTRACT

Given the current survival rates of patients receiving hemodialysis, it has become increasingly common for patients to exhaust their upper extremity access option. Likewise, overzealous catheter use can lead to central venous occlusion or stenosis, further limiting the upper extremity access options. In these patients use of rare or exotic vascular access sites is needed. Creation of exotic vascular access in upper part of body has priority although sometimes lower extremity is used. In short report our experience with exotic vascular access is presented.

**Keywords:** dialysis; arterio-venous fistula; rare vascular access;

## UVOD

Enoznačne opredelitve neobičajnega (nekateri govorijo tudi o eksotičnem (1)) žilnega dostopa za dializo ni. Priporočila o kreiranju prvega žilnega dostopa pri bolnikih, ki potrebujejo dializo, so enotna (2,3): prednost ima kreiranje arterio-venske fistule (AVF) na zgornjih okončinah, praviloma čim bolj distalno na okončini in na nedominantni roki. Običajno se kreira direktna anastomoza med arterijo in veno. Na istem anatomskem mestu je mogoče uporabiti tudi venski vsadek. Številni bolniki pa pričnejo preko katetra dializo že pred kreiranjem AVF (2). Ko so dostopi na zgornjih okončinah izčrpani (tudi katetrski), enotnih priporočil ni (3-6). Velja splošno priporočilo, da naj bodo žilni dostopi (ko so dostopi na obeh zgornjih okončinah izčrpani) kreirani na zgornjem delu telesa (meja spina iliaca anterior sup.) saj naj bila dolgoročna prehodnost nekoliko večja kot pri dostopih na spodnjih okončinah. Manjša je tudi verjetnost, da bo prišlo do okužbe ali drugih resnih zapletov (7,8). Med redkimi, neobičajnimi ali eksotičnimi dostopi na zgornjem delu telesa so opisane povezave (AVF) z vsadki med a.axillaris in v.jugularis int. ter a.axillaris in v.axilaris na kontralateralni strani, nasploh pa je iz kirurškega zornega kota možna katerakoli povezava med arterijo in veno, ki omogoča ustrezne volumske pretoke (1,6). Kot neobičajen, redek ali eksotičen žilni dostop za dializo lahko označimo dostop pri bolniku, kjer so vse ostale možnosti izčrpane in je potrebno na strani dotoka (arterija) in odtoka (vena) poiskati tiste anatomske lokacije, ki še niso kompromitirane. Med te bolnike niso vštete korekcije izpeljank brahiocefalične AVF (tudi zaradi kradeža).

Nasploh nekateri avtorji trdijo, da število bolnikov, ki potrebujejo neobičajno anatomsko lokacijo žilnega dostopa za dializo narašča (1,9), pri čemer kreiranje novega dostopa usmerjajo številni dejavniki, ne nazadnje tudi prekomerna telesna teža (10). Namen kratkega poročila je prikaz naših izkušenj z neobičajnimi dostopi.

## BOLNIKI

### *DOSTOPI NA ZGORNJEM DELU TRUPA*

V letih od 2009-2019 je bilo napravljanih 12 neobičajnih AVF v zgornjem delu trupa. Sedem bolnikov je imelo sladkorno bolezen tipa II. Enajst bolnikov je bilo moških. Povprečna starost je bila 58,3 let. Povprečno število predhodno kreiranih AVF je bilo 9,6, najvišje 15. Vsi bolniki so imeli v vmesnih obdobjih vstavljen subklavijski kateter (bilateralno). Pri vseh bolnikih je bila za povezavo med arterijo in veno uporabljena umetna žilna proteza (PTFE vsadek). Pri petih bolnikih je bila napravljena aksilo-aksilarna AVF ipsilateralno, pri treh aksilo-aksilarna na veno kontralateralno, pri dveh subklavijo-subklavijska AVF ipsilateralno. Pri enem bolniku je bila napravljena anastomoza med aorto in spodnjo veno kavo z zanko, izpeljana v podkožje trebušne stene. Pri enem bolniku je bila napravljena anastomoza med a.axillaris in v.iliiaco int. ipsilateralno. Primarna dvoletna prehodnost je bila 40%, sekundarna 60%.

### *DOSTOPI NA SPODNJEM DELU TRUPA*

V letih od 2009 -2019 je bilo napravljanih 13 AVF v področju femoralne regije ali stegna. Devet bolnikov je imelo sladkorno bolezen tipa II. Povprečna starost je bila 59,3 let, sedem bolnikov je bilo moških. Povprečno število kreiranih AVF je bilo 11,3, najvišje 17. Vsi bolniki so imeli izčrpane možnosti uporabe subklavijskega katetra (bilateralno). Osem bolnikov je imelo anastomozo v femoralni regiji, pet v področju a.femoralis superficialis pred vstopom v adduktorni kanal. V femoralni regiji je bila v treh primerih uporabljena v.saphena magna. V vseh ostalih primerih je bila uporabljena žilna proteza (PTFE). Primarna dvoletna prehodnost je bila 40%, sekundarna 60%.

## RAZPRAVA

Žilni dostop velja za rešilno bilko za dializne bolnike. Podaljšana življenjska doba in s tem podaljšana dializna terapija prinašata potrebo po kreiranju številnih AVF pri posameznem bolniku. Ko so klasična dializna mesta izčrpana in bolnik ni kandidat za presaditev ledvic, nadaljevanje dialize zahteva kreiranje neobičajnih AVF ali uporabo dializnih katetrov, kjer pa je dolgotrajna uporaba omejena s številnimi zapleti.

Ena izmed možnosti, ki se običajno uporabi kot zadnja, je kreiranje femoralne AVF. Uporaba sintetičnih vsadkov za ustvarjanje AVF je v femoralni regiji obremenjena z visoko stopnjo zapletov. Za femoralne AVF vsadke so poročali o nesprejemljivo visokih stopnjah okužbe vsadka (20 %), izgube okončin (22 %) in celo



umrljivosti (20 %) (8,9). Glavni zadržek pri uporabi umetnih žilnih vsadkov v femoralni regiji so infekcijski zapleti zaradi bližine perinealne regije. Dodatno se lahko pojavijo hude težave, povezane s kradežnim sindromom, saj arterioskleroza večinoma prizadene arterijski sistem spodnjih okončin. Transpozicija femoralne vene je ena izmed možnosti, kako se izogniti uporabi umetnega vsadka.

Zamisel o uporabi umetnih žilnih vsadkov na sprednji steni prsnega koša za ustvarjanje AVF so prvič poročali Manning in drugi leta 1975 (11). Čeprav so poročali, da so bili vsi redki primeri uspešni, postopek ni doživel širše rabe, verjetno zaradi svoje relativne zapletenosti. V eni sami relativno veliki seriji je McCann poročal o 26 bolnikih s 60 % kumulativno stopnjo prehodnosti ob koncu tretjega leta (12). Isti center je poročal celo o 77 % 3-letni kumulativni stopnji prehodnosti pri več kot 50 bolnikih (13). Čeprav je bila 2-letna stopnja prehodnosti v naši seriji 60 %, so podobno razliko v stopnjah prehodnosti opazili v drugih serijah, ki za žilni dostop uporabljajo sintetične vsadke. Skupna stopnja prehodnosti za danes najbolj pogosto uporabljen sintetični vsadek, ePTFE se v literaturi giblje med 21 % in 92 %. Velik razpon v prehodnosti v posameznih poročilih gre pripisati redkim poročilom, različni kirurški tehniki in različnim postopkom nege in nabadanja vsadka med samo dializo. Vendar pa je ob skrbni pooperativni negi in pazljivem nabadanju dolgoročna sekundarna prehodnost okoli 50% sprejemljiva.

V obeh naših skupinah velikih razlik v sekundarni prehodnosti ni bilo, vendar so AVF v femoralni regiji obremenjene s pogostimi okužbami in pogostejšimi reintervencijami kot neobičajne AVF na trupu. Kreiranje AVF v femoralni regiji je tako sprejemljivo zgolj pri bolnikih, kjer so bile izčrpane tudi možnosti kreiranja neobičajnih AVF v zgornjem delu telesa.

Edino merilo za uporabo umetnega vsadka sprednje stene prsnega koša za dializni dostop v tej seriji je bila izguba kakršne koli možnosti kreiranja AVF v zgornji okončini (14,15). Dvoletna stopnja sekundarne prehodnosti je sprejemljiva, saj se tudi pri bolnikih brez kakršnih koli težav venskega odtoka giba okoli 70%, kar je podobno običajni prehodnosti vsadkov pri kreiranju AVF pri nezapletenih primerih. Ob skrbni pooperativni negi in pravilnem nabadanju se zmanjšuje tudi število reintervencij, obdobje prehodnosti pa se podaljšuje.

## LITERATURA

- Hazinedaroglu S, Karakayali F, Tüzüner A, Ayli D, Demirer S, Duman N, et al. Exotic arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Transplantation proceedings* 2004;36:59-64.
- EtkinY, Woo K, Guidry L. Options for dialysis and vascular acces creation. *Surg Clin N Am* 2023;103:673-84.
- Editors choice-Vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:757-818.
- KDOQI-Kidney disease outcomes quality initiative. Clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *AJKD* 2020;75(2):S2-S164.
- Vachharajani JT, Taliere JJ, Anvari E. New devices and technologies for hemodialysis vascular access: a review. *AJKD* 2021;78:116-23.
- Dougherty MJ, Troutman DA, Maloni KC. Management of difficult dialysis access issues for dialysis patient. *Advances in surgery* 2019;53:83-101.
- Liechty JM, Fisher T, Davis W, Oglesby WC, Bennett M, Grimsley B, et al. Experience with chest wall arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *Ann Vasc Surgery* 2015;29(4):690-7.
- Cull JD, Cull DL, Taylor SM, Carsten CG, Snyder BA, Youkey JR, et al. Prosthetic thigh arteriovenous access: outcome with SVS/AAVS reporting standards. *J Vasc Surg* 2004;39(2):381-6.
- Carsten CG. Lower extremity arteriovenous hemodialysis access: an important adjunct in selected patients. *Semin Vasc Surg* 2011;24:102-7.
- Chan MR, Young HN, Becker YT, Yevzlin AS. Obesity as a predictor of vascular access outcomes: analysis of the USRDS DMMS Wave II study. *Semin Dial* 2008;21:274-9.
- Manning LG, Mozersky DJ, Murray HM, Hagood CO. Axillary-axillary bovine arteriovenous fistula for hemodialysis. *Arch Surg* 1975;110:114-5.
- McCann RL. Axillary grafts for difficult hemodialysis access. *J Vasc Surg* 1996;24:457-61.
- McCann RL. Vascular access for a difficult patient. In Conlon et al. eds. *Hemodialysis vascular access. Practice and problems*. New York. Oxford University press. 2001.
- Hakim A, Abaza M, Almeghi SE, McFarland G, Almeghi A. Loop arteriovenous graft of the chest wall as a viable option for dialysis. *Radiol Case Rep*. 2022;17:2262-4.
- Natarajan S, Sebastian JJ. Upper thigh loop prosthetic arterio-venous grafts (AVG) for dialysis access: An Indian perspective. *J Vasc Access* 2023; 24:786-91.



# IZBIRA MESTA ŽILNEGA PRISTOPA PRI BOLNIKI S KALCINIRANIM OŽILJEM

## CHOOSING THE SITE FOR VASCULAR ACCESS CREATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL CALCIFICATIONS

**Jakob Gubenšek** <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Center za akutno in zapleteno dializo ter žilne pristope, Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

### IZVLEČEK

Kalcinacije na radialni arteriji so prisotne pri približno 20% bolnikov s končno odpovedjo ledvic, pogosteje pri diabetikih in starejših. Prisotnost kalcifikacij poveča tveganje za srčno-žilne dogodke in umrljivost bolnikov, hkrati zmanjša verjetnost za uspešno konstrukcijo in dozoretnje arterio-venske fistule (AVF) ter poveča tveganje za distalno ishemijo. Izbira optimalnega mesta za konstrukcijo AVF pri bolniku s kalciniranim ožiljem tako predstavlja izziv. Vprašanja, na kateri moramo odgovoriti pri ultrazvočni oceni arterije sta: 1) ali je arterija stisljiva in jo bo možno klemati med operacijo in 2) ali bo ob prisotni ustrezni veni lahko zagotovila zadosten pretok za razvoj AVF? V prispevku opisujemo klinične, ultrazvočne in dopplerske meritve, ki lahko pomagajo pri tej oceni. Opisujemo ultrazvočno oceno stopnje kalciniranosti, oceno stisljivosti arterije, oceno dopplerske krivulje in preizkus z reaktivno hiperemijo. Podatki iz literature kažejo na 60-70% uspešnost (klinično dozorelost) konstrukcije AVF ob zmerno do hudo kalciniranem ožilju. Menimo, da je take bolnike smiselno operirati ob terapiji z acetilsalicilno kislino. Pri bolniku s kalciniranim ožiljem je ob prisotni optimalni veni vredno poskusiti s konstrukcijo AVF na podlakti. Ob odsotnem sumu na proksimalno arterijsko stenoza/okluzijo se poleg ustreznega premera arterije za uspešen poskus konstrukcije AVF na podlakti zdi pomembna stisljivost radialne arterije na mestu predvidene anastomoze in odsotnost hudih kalcifikacij z močno lisastim signalom barvnega dopplerja. Dobrih parametrov, ki bi napovedovali ishemijo pri konstrukciji AVF v komolcu, še ne poznamo.

**Ključne besede:** arterio-venska fistula; žilne kalcifikacije; hemodializa; ultrazvok; dopplerska preiskava;

### ABSTRACT

Calcification of the radial arteries occurs in about 20 % of patients with end-stage renal disease and is more common in older people and diabetics. The presence of arterial calcifications increases the risk of cardiovascular events and mortality, but also decreases the likelihood of successful formation and maturation of an arterio-venous fistula (AVF) and increases the risk of distal ischemia. Choosing the optimal site for the creation of an AVF in patients with arterial calcifications is therefore a challenge. The questions that need to be answered during the ultrasound exam are: 1) is the artery compressible and therefore can be clamped during surgery, and 2) can the artery provide adequate flow for the AVF if an optimal vein is present? This paper describes the clinical, ultrasound and Doppler parameters that can help with this decision. The B-mode ultrasound assessment of the degree of calcification, the compressibility of the artery and its Doppler signal, and the reactive hyperemia test are described. Data from the literature show a success rate (clinical maturation) of 60-70 % for AVFs applied to moderately/heavily calcified radial arteries. I suggest that AVF construction under such conditions be performed under acetylsalicylic acid treatment. In a patient with a calcified radial artery and an optimal vein present, an AVF attempt on the forearm is almost always worthwhile. If there is no suspected proximal arterial stenosis/occlusion, the most important arterial parameters for successful forearm AVF placement appear to be, in addition to adequate diameter, a compressible radial artery at the site of the planned anastomosis and the absence of severe calcification with only patchy Doppler signal. Unfortunately, there are no good predictors of distal ischemia in elbow AVFs created in patients with calcified arteries.

**Keywords:** arterio-venous fistula; vascular calcifications; hemodialysis; ultrasound; doppler ultrasonography;

Mediokalcinoza arterij rok ima pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic periferno distribucijo. Dejavniki tveganja za njihov pojav so poleg starosti in sladkorne bolezni tudi kajenje, neurejena mineralno-kostna bolezen, arterijska hipertenzija in hiperlipidemija. Kalcinacije na radialni arteriji so prisotne pri približno 20% bolnikov s končno odpovedjo ledvic (1), zaradi staranja populacije dializnih bolnikov in povečevanja prevalence sladkorne bolezni pa lahko v prihodnosti pričakujemo še dodaten porast njihove prevalence. Prisotnost arterijskih kalcifikacij poveča tveganje za srčno-žilne dogodke in umrljivost bolnikov, hkrati zmanjša verjetnost za uspešno konstrukcijo in dozoretje arterio-venske fistule (AVF) ter poveča tveganje za zaplete - predvsem distalno ishemijo.

Izbira optimalnega mesta za konstrukcijo AVF pri bolniku s kalciniranim ožiljem predstavlja izziv. Obstoječe smernice ne dajejo kakšnih posebnih priporočil za oceno arterije, razen priporočenega premera vsaj 2 mm (2). Proksimalne arterije so praviloma manj kalcinirane in je tu lažje narediti anastomozo, hkrati pa imajo proksimalne AVF večje tveganje za distalno ishemijo. Tako je osnovni pristop pri bolniku, da naredimo AVF na podlakti ali vsaj na proksimalni radialni arteriji, če je le možno. Vprašanji, na kateri moramo odgovoriti pri ultrazvočni oceni arterije torej sta: 1) ali je arterija stisljiva in jo bo možno klemati med operacijo in 2) ali bo ob prisotni ustrezni veni lahko zagotovila zadosten pretok za razvoj AVF?

Močnejšo kalciniranost radialne arterije lahko zaznamo že klinično, pri tipanju pulza, kjer zatipamo grčasto in trdo steno same arterije, v najhujših primerih pa pulza sploh ne zatipamo, tiplje se le trda stena arterije. V nerazvitem svetu je taka klinična ocena lahko klinično uporabna. Raziskava iz Indije je potrdila, da je tipnost arterijske stene neodvisni dejavnik primarne odpovedi (tromboze oz. nedozorelosti) AVF (3).

V naši klinični praksi lahko kalcinacije lepo ocenimo z ultrazvokom (UZ). Kakšne splošno sprejete gradacije kalciniranosti nimamo, na podlagi dostopne literature pa lahko predlagamo shemo, kot je navedena v Tabeli 1 (4).

*Tabela 1: Predlagana razdelitev stopnje kalcifikacij radialne arterije in uporabnost take arterije za konstrukcijo AVF (ob ustreznem premeru arterije in prisotni optimalni veni) (4).*

<b>Stopnja kalciniranosti</b>	<b>Videz na B mode sliki</b>	<b>Signal barvnega Dopplerja</b>	<b>Primernost za konstrukcijo AVF</b>
brez	ravna stena z jasno ločeno intimo in medijo	homogeno obarvanje arterije	da
blaga	blago hiperehogena stena s točkastimi kalcinacijami	homogeno obarvanje arterije	da
zmerna	neravna stena, zlivanje kalcifikacij, ki le delno mečejo distalno senco	pretežno homogeno obarvanje arterije (>50% vidne dolžine arterije)	verjetno da
huda	neravna stena, ki se slabo loči od okolice, linearne kalcifikacije, ki mečejo popolno distalno senco	“lisast” signal (obarvanje <50% vidne dolžine arterije)	verjetno ne oz. le po tehtnem premisleku

Čeprav imajo žilni kirurgi rešitve tudi za šivanje anastomoz na povsem trde in nestisljive arterije, pa si večina operaterjev pri konstrukciji AVF želi arterijo, ki je pretežno še stisljiva in se jo torej da zaklemati in tudi lažje šivati. Stisljivost le točkasto kalciniranih arterij ni vprašljiva. Stisljivost blago oz. zmerno kalcinirane radialne arterije lahko v njeni praktično celotni dolžini preverimo med UZ preiskavo tako da arterijo s sondo pritismo h kosti (radiusu). Upoštevati je potrebno, da je stisljivost precej lokalni fenomen oz. da tudi na precej trdih arterijah mestoma še najdemo kakšen stisljiv predel, kar pa morda ne bo dovolj za konstrukcijo anastomoze. Iščemo torej segment arterije, ki je stisljiv v večjem delu. Druga metoda, s katero verjetno lahko ocenimo, ali je arterija povsem trda, je barvni doppler. Zdi se, da če se arterija v večjem delu svoje vidne dolžine pobarva z barvnim dopplerjem, še ni povsem trda in je bo še možno uporabiti za AVF, četudi ima izrazite linearne kalcinacije, ki mečejo distalno senco. Če pa na barvnem dopplerju dobimo le sem in tja kakšno mesto s signalom, pa je arterija zelo verjetno povsem kalcinirana.

Pomembna je tudi funkcionalna ocena arterije - ocena pretoka oz. hitrosti s pulznim dopplerjem in preizkus z reaktivno hiperemijo. Oblika krivulje na pulznem dopplerju je na zdravih arterijah trofazna z odsotnim tokom krvi med diastolo. Če v mirovanju dobimo prisoten pomemben pretok v diastoli („odprta diastola“ oz. krivulja kot jo vidimo med reaktivno hiperemijo) to govori za distalno vazodilatacijo zaradi ishemije, torej za proksimalno arterijsko stenozo ali kolateralizirano okluzijo. Če je tak signal tudi na brahialni arteriji je vsekakor potrebno posumiti na stenozo proksimalnih arterij (subklavija). Samo na radialni arteriji v zapetju pa verjetno lahko dobimo tak signal tudi zaradi dolgega kalciniranega segmenta radialne arterije, ki funkcionalno naredi „kumulativno stenozo“ oz. hipoperfuzijo. Pomemben je tudi pospešek v zgodnji sistoli (acceleration, Accel, in acceleration time, AT), kjer sicer za roke nimamo mejne oz. izhodiščne vrednosti (angl »cut-off«), a so signali z AT >70-100 ms, še bolj pa jasen parvus-tardus signal, sumljivi za proksimalno stenozo in je smiselna nadaljna diagnostika (CTA). Pomembna je tudi razlika v sistoličnem arterijskem tlaku >20 mmHg med obema rokama, na kar v klinični praksi pogosto pozabimo. Proksimalna stenoza ni absolutna kontraindikacija za konstrukcijo AVF, je pa potreben tehten premislek, ev. predhodna (ali zaradi antiagregacijske terapije naknadna) dilatacija oz. zavedanje o tveganju za distalno ishemijo.

Preizkus z reaktivno hiperemijo simulira stanje po konstrukciji anastomoze. Izvedemo ga lahko z napihnenjem manšete nad sistolni krvni tlak za krajši čas ali pa s stiskanjem pesti za 30-60 sekund (kar sicer verjetno ne izzove povsem ekvivalentnega odziva). V signalu pulznega dopplerja se bo pojavil pretok krvi v diastoli („odprta diastola“), kar kvantificiramo z izračunom rezistenčnega indeksa (RI) ob reaktivni hiperemiji. Čim višji pretok v diastoli oz. čim nižji RI odraža dilatacijo arterije proksimalno, pa tudi kapilarne mreže distalno od mesta meritve, v vsakem primeru pa kumulativni odziv odraža sposobnost arterije, da poveča pretok krvi kljub morebitni rigidnosti. Malovrh s sod. je pred leti (5) zagovarjal mejno vrednost RI <0,70, ki napoveduje uspešno konstrukcijo AVF, vendar naše novejšje izkušnje kažejo, da se da AVF uspešno narediti tudi pri precej manjših RI (6), ob tem da preizkus delamo le s stiskanjem pesti.

Klinični rezultati po konstrukciji radiocefalične AVF ob prisotnih kalcinacijah niso izrazito slabi (Tabela 2) in se ob zmerni do hudi kalciniranosti gibljejo v območju dvotretjinskega uspeha (klinična uporabnost AVF). Zdi se, da je za takšne rezultate še vredno poskusiti s konstrukcijo AVF, čeprav bolniku ne moremo zagotoviti zanesljivega uspeha. Alternativa je konstrukcija AVF v komolcu, kjer pa je po podatkih iz literature tveganje za distalno ishemijo vsaj dvakrat večje (do 5% po nekaterih raziskavah (7), medtem ko je pri distalnih AVF okrog 2% (8, 9). Ocenjevanje, kdaj bo pri konstrukciji AVF v komolcu prišlo do distalne ishemije, je še težje in glede tega je v literaturi še manj podatkov.

*Tabela 2. Klinični rezultati po konstrukciji radiocefalične AVF na kalcinirano radialno arterijo - pregled objavljenih serij bolnikov.*

<b>Referenca</b>	<b>Število bolnikov</b>	<b>Stopnja kalcificiranosti radialne arterije</b>	<b>Klinična dozorelost AVF</b>	<b>1-letna sekundarna prehodnost AVF</b>
Sedlacek, 2001 (10)	25	ni ocenjena	80%	/
Georgiadis, 2014 (11)]	47	zmerna	89%	52%
Srivastava, 2018 (12)	17	ni ocenjena	48%	/
Kim, 2019 (13)	18	blaga (točkasta)	93%	/
Suresh Kumar, 2019 (3)	9	zmerna/huda?	22%	/
Sadasivan, 2021 (14)	11	zmerna/huda	73%	/
Sadasivan, 2021 (14)	3	huda	33%	/
Gubensek, 2022 (6)	18	zmerna/huda	67%	66%

Pri bolnikih s kalciniranim ožiljem je v smislu znižanja tveganja za trombozo AVF v neposrednem perioperativnem obdobju smiselno predoperativno uvesti acetilsalicilno kislino 100 mg dnevno (če je bolnik že nima v redni terapiji), v primeru palpatorno slabega pretoka po odklemanju anastomoze pa ob ustrezni hemostazi tudi aplicirati heparin 2000-2500 E i.v. še pred zaprtjem rane.

## ZAKLJUČEK

Pri bolniku s kalciniranim ožiljem je ob prisotni optimalni veni (vsaj 2,5 mm) vredno poskusiti s konstrukcijo AVF na podlakti, saj je tukaj manj tveganja za distalno ishemijo. Ob odsotnem sumu na proksimalno arterijsko stenoza/okluzijo se poleg ustreznega premera arterije zdi za uspešen poskus konstrukcije AVF na podlakti pomembna stisljivost radialne arterije na mestu predvidene anastomoze in odsotnost hudih kalcifikacij z močno lisastim signalom barvnega dopplerja. Dobrih parametrov, ki bi napovedovali ishemijo pri konstrukciji AVF v komolcu še ne poznamo, vsekakor pa je potrebno v komolcu narediti majhno anastomozo.

## LITERATURA

1. Chen Z, Zhou Y, Yang T. Histopathological assessment of radial artery calcification in patients with end-stage kidney disease. *Ren Fail.* 2021; 43:362–70.
2. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, et al. Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55:753–4.
3. Kumar JS, Kumar KSS, Thomas ETA, Hareesh KG, George J. Prediction model for successful radiocephalic arteriovenous fistula creation in patients with diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019; 30:1058–64.
4. Gubensek J. The Role of Ultrasound Examination in the Assessment of Suitability of Calcified Arteries for Vascular Access Creation-Mini Review. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(16):2660.
5. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: Preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1218–25.
6. Gubensek J. Doppler ultrasound assessment of calcified radial arteries prior to radio-cephalic arterio-venous fistula placement: an observational study. *J Vasc Access.* 2023, in press. DOI: 10.1177/11297298221143598.
7. Kudlaty EA, Kendrick DE, Allemang MT, Kashyap VS, Wong VL. Upper Extremity Steal Syndrome Is Associated with Atherosclerotic Burden and Access Configuration. *Ann Vasc Surg.* 2016; 35: 82–7.
8. Morsy AH, Kulbaski M, Chen C, Isiklar H, Lumsden AB. Incidence and characteristics of patients with hand ischemia after a hemodialysis access procedure. *J Surg Res.* 1998; 74: 8–10.
9. Vajdic Trampuz B, Arnol M, Gubensek J, Ponikvar R, Buturovic Ponikvar J. A national cohort study on hemodialysis arteriovenous fistulas after kidney transplantation - Long-term patency, use and complications. *BMC Nephrol.* 2021; 22: 344.
10. Sedlacek M, Teodorescu V, Falk A, Vassalotti JA, Uribarri J. Hemodialysis access placement with preoperative noninvasive vascular mapping: Comparison between patients with and without diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 560–4.
11. Georgiadis GS, Georgakarakos EI, Antoniou GA, Panagoutsos G, Argyriou C, Mourvati E, et al. Correlation of pre-existing radial artery macrocalcifications with late patency of primary radiocephalic fistulas in diabetic hemodialysis patients. *J Vasc Surg.* 2014; 60: 462–70.
12. Srivastava A, Sureka SK, Prabhakaran S, Lai H, Ansari MS, Kapoor R. Role of Preoperative Duplex Ultrasonography to Predict Functional Maturation of Wrist Radiocephalic Arteriovenous Fistula: A Study on Indian Population. *Indian J Nephrol.* 2018; 28: 10–14.
13. Kim SM, Jung IM, Kim D, Lee YP, So YH. Effect of Inflow Arterial Calcification on Arteriovenous Fistula Maturation. *Ann Vasc Surg.* 2019; 58: 331–7.
14. Sadasivan K, Kunjuraman U, Murali B, Yadev I, Kochunarayanan A. Factors Affecting the Patency of Radiocephalic Arteriovenous Fistulas Based on Clinico-Radiological Parameters. *Cureus* 2021; 13: e13678.

# ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE HEMODIALIZNIH ARTERIOVENSKIH FISTUL

## ENDOASCULAR TREATMENT OF HEMODIALYSIS ARTERIOVENOUS FISTULAE

**Silva Breznik<sup>1</sup>, Aleš Slanič<sup>1</sup>, Dejan Vrzel<sup>1</sup>, Marko Einfalt<sup>1</sup>, Jernej Lučev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

### IZVLEČEK

Disfunkcija žilnega pristopa pri hemodializnih arteriovenskih fistulah (dAVF) je pomemben vzrok obolevnosti in hospitalizacij hemodializnih (HD) bolnikov. Najpogostejši vzrok je zožitev venskega dela dAVF. V področju zožitev dAVF je bila dokazana hiperplazija neointime, ki jo tvorijo gladkomišične celice, ki izločajo citokine in mediatorje, kot so endotelin PDGF in TGF-beta. Paklitaksel je citostatično zdravilo, ki povzroči inhibicijo mitoze. Celični cikel se zaustavi v fazi mitoze, na ta način je inhibirano razraščanje gladkomišičnih celic in fibromuskularna hiperplazija. Paklitaksel vnesemo v žilno steno preko balonskega katetra (DCB), na katerem je nanešen paklitaksel.

Znotrajžilno zdravljenje zožitev ali svežih zapor oziroma tromboz dAVF predstavlja pomemben doprinos k podaljševanju življenjske dobe dAVF.

Na Oddelku za radiologijo UKC Maribor opravljamo znotrajžilno zdravljenje dAVF s perkutano transluminalno angioplastiko (PTA) zadnjih 20 let. Od leta 2010 pri zdravljenju dodatno uporabljamo še DCB. Uspešnost znotrajžilnega zdravljenja dAVF smo predstavili tudi v raziskavi, ki je primerjala skupino zdravljenih bolnikov s PTA in skupino bolnikov, zdravljenih z DCB PTA. Dokazali smo podaljšanje časa prehodnosti ob uporabi citostatičnega zdravila. V uporabo prihajajo nove generacije DCB, ki uporabljajo druge učinkovine za zmanjševanje neointimalne hiperplazije. Poleg tega novost zadnjega desetletja predstavljajo tudi materiali za perkutano kreacijo dAVF.

**Ključne besede:** perkutana transluminalna angioplastika; z zdravilom prekrit balonski kateter; končna ledvična odpoved; paklitaksel, sirolimus;

### ABSTRACT

Vascular access dysfunction in hemodialysis (HD) is a major cause of morbidity and hospitalization in HD patients. The main cause is venous stenosis. Stenosed dialysis arteriovenous fistulas (dAVF) have been shown to exhibit venous neointimal hyperplasia (NIH), which is composed of smooth muscle cells and expresses cytokines and mediators such as endothelin, PDGF and TGF-beta. Paclitaxel is a mitotic inhibitor. The cell cycle is arrested in the mitotic phase, inhibiting smooth muscle cell proliferation and fibromuscular hyperplasia. Paclitaxel is introduced into the vessel wall via an angioplasty balloon coated with a paclitaxel-releasing formulation (DCB).

Endovascular treatment of stenosed or occluded/thrombosed dAVF has a major impact on the life expectancy of dAVF. Percutaneous balloon angioplasty (PTA) of diseased dAVF has been performed in the Radiology Department of UMC Maribor for 20 years. DCB treatment has also been used since 2010.

Our results on the use of DCB in the treatment of dAVF were presented in our study comparing the treatment of stenosed dAVF with simple PTA and a group of patients additionally treated with DCB-PTA. The results showed that the time to restenosis of the dAVF is prolonged. New generations of DCB with different NIH inhibition patterns are being used. New endovascular techniques for percutaneous placement of dAVF have also been developed in the last decade.

**Keywords:** percutaneous transluminal angioplasty; drug-eluting balloon; end-stage renal disease; paclitaxel, sirolimus;

## UVOD

Bolniki s končno ledvično odpovedjo (KLO) potrebujejo dializno zdravljenje. Posamezni bolniki so primerni za zdravljenje s peritonealno dializo (PD), veliko večji delež bolnikov pa je na nadomestnem zdravljenju s hemodializo (HD). Leta 2013 je bilo v Sloveniji 65 % bolnikov na nadomestnem zdravljenju s HD, 2,5 % bolnikov nadomestnem zdravljenju s PD, ostalo so predstavljali transplantirani bolniki (1).

HD bolniki potrebujejo za izvedbo HD žilni pristop. Najpogosteje gre za nativno dializno arteriovensko fistulo (dAVF), pri posameznih bolnikih je možna konstrukcija dAVF ob uporabi politetrafluoroetilenskega grafta (AVG). Bolniki, pri katerih so žilni pristopi izčrpani, potrebujejo trajno vstavitve dvolumenskih silikonskih HD katetrov, najpogosteje tuneliranih (2). Nativne dAVF na zgornji okončini so najpogosteje radiocefalične, bolj proksimalno pa brahiocefalične ali brahiobazilične. V primeru, ko so žilni pristopi na zgornji okončini izčrpani, se lahko konstruira tudi bolj kompleksna fistula, kot je femorofemoralna dAVF, aksilarna AVG v obliki zanke (fistula na vratu poteka kot ogrlica), v izjemnih primerih tudi bolj centralne, kot je na primer fistula med femoralno arterijo in desnim atrijem (3).

V zadnjem desetletju so se poleg kirurških tehnik konstrukcije dAVF razvile še perkutane metode (Elypsys proizvajalca Medtronic ter EndoAVF System BD WavelinQ).

Disfunkcija HD pristopa je eden najpogostejših vzrokov hospitalizacij HD bolnikov (4). Verjetnost, da bo prišlo do odpovedi žilnega pristopa v 3 do 7 letih, je kar 50 % (4, 5). Najpogosteje gre za jukstaanastomotične zožitve (6). Zdravljenje zožitev dAVF je lahko znotrajžilno s perkutano transluminalno angioplastiko (PTA), lahko pa kirurško s tvorbo nove, bolj proksimalne dAVF. Prednosti znotrajžilnega zdravljenja pred kirurškim sta možnost takojšnje uporabe dAVF brez ponovnega zorenja ter ohranitev segmenta vene, primerne za zbadanje. Za doseganje podobnih rezultatov v smislu sekundarne prehodnosti je pri znotrajžilnem zdravljenju dAVF v primerjavi s kirurško popravo dAVF potrebnih 2-2,5 krat več reintervencij (6). Največ centralnih venskih zožitev je v področju cefaličnega loka in so povezane z brahialnim HD pristopom (7).

Vsaka HD in druga žilna manipulacija povzroča poškodbo endotelnih in gladkomišičnih celic, kar lahko vodi v hiperplazijo neointime (NIH), ta pa v zožitev HD pristopa (8). Zožitev dAVF ali AVG lahko vodi v trombozo, ki predstavlja najpogostejši vzrok odpovedi žilnega dostopa (2).

Po klasični teoriji vodi poškodba endotelijskih in gladkomišičnih celic v migracijo miofibroblastov iz medije v intimo, kar posledično vodi v NIH (9). Migracija je posledica sproščanja različnih mediatorjev, kot so regulatorji celičnega cikla, citokini, kemokini, adhezijske molekule in molekule, kot so osteopontin, apolipoprotein E, matriksna metaloproteinaza-2 in humani hepatocitni rastni faktor (9).

Patogeneza odpovedi nedozorele dAVF je slabše pojasnjena. Pri posameznikih pride do agresivne NIH v obdobju do 3 mesecev od kirurške konstrukcije dAVF (10).

Za razliko od klasične teorije, pri kateri gladke mišične celice migrirajo iz medije v intimo, pa so novejšje raziskave pokazale, da po koronarni angioplastiki ali pri obvodu z veno safeno, prihaja do migracije fibroblastov tudi iz adventicije. Fibroblasti pri tem migrirajo iz adventicije skozi medijo v intimo, kjer se transformirajo v miofibroblaste (11).

Pred kratkim je bilo ugotovljeno, da pri NIH sodelujejo tudi zarodne celice, ki izvirajo iz kostnega mozga (12). Te se pritrdijo na predel poškodovane žilne stene in se diferencirajo v gladkomišične celice, ki nato sodelujejo pri angiogenezi in pri hitri endotelizaciji poškodovane žilne stene (12, 13). Pri tem sodelujejo različni mediatorji, kot so statini, eritropoetin, »granulocyte colony-stimulating factor« (G-CSF) in matriksna metaloproteinaza-9 (8).

V zadnjih desetletjih je postala uveljavljena metoda zdravljenja zožitev dAVF in AVG PTA z navadnim balonskim katetrom (PB PTA) (8). Kljub temu, da je to ena temeljnih metod za zdravljenje slabo delujočih dAVF in AVG, pa so njena slabost ponovne zožitve, ki zahtevajo ponovitve PTA (6). Glavni vzrok za slabo dolgotrajno prehodnost dAVF in AVG po posegu je NIH (14).

Za podaljševanje časa prehodnosti dAVF in AVG so v preteklosti poskušali več metod. Najpogosteje so uporabljali žilne opornice, vendar rezultati niso bili prepričljivi (15, 16).

Pri tem je bil kot zdravilo uporabljen paklitaksel, ki se je izkazal kot uspešen zaviralec NIH. Gre za citotoksično sredstvo, ki pospešuje polimerizacijo tubulina. Ostala antimikrotubulna zdravila mikrotubule razgradijo, paklitaksel pa preprečuje, da bi se mikrotubuli vrnili v izhodiščno stanje in tako prekinja celične procese, kot sta celična delitev in transport proteinov. S tem je celični cikel zaustavljen v fazi mitoze. Paklitaksel zavira miofibroblaste in fibromuskularno hiperplazijo, migracijo in proliferacijo gladkih



mišičnih celic in s tem zavira NIH, tako pri dAVF kot pri politetrafluoroetilenskih protezah, ter posledično preprečuje nastanek zožitev (8, 17).

V leta 2020 objavljeni raziskavi InPACT AVF DCB (18) se je število reintervencij pri bolnikih, zdravljenih z DCB, znižalo za 56% v primerjavi s tistimi, zdravljenimi samo s PB PTA. Šestmesečni rezultati DCB PTA so bili superiorni v primerjavi s PB PTA (18).

V zadnjem času so v ospredju raziskave drugih antiproliferativnih zdravil nanešenih na DCB balone – DCB balonski katetri druge generacije (19). Največjo takšno skupino predstavljajo DCB balonski katetri s Sirolimusom kot aktivno učinkovino. Sirolimus je makrolidni laktonski antibiotik z imunosupresivnimi in antiproliferativnimi lastnostmi. Je cistostatik, ki zaustavi celični cikel v G1 fazi z inhibicijo rapamicina (19).

Najvišje koncentracije paklitaksela najdemo v adventiciji, medtem ko so koncentracije sirolimusa podobne v vseh plasteh žilne stene (20).

## ZAKLJUČKI

Znotrajžilno zdravljenje dAVF, ki je bilo v UKC Maribor uvedeno pred cca. 20 leti, je pomenilo prvi prelomni trenutek v izboljšanju obolevnosti in umrljivosti HD bolnikov zaradi zapletov, povezanih z žilnimi pristopi in to na račun izboljšanja življenjske dobe dAVF.

Drugi pomemben mejnik predstavlja leta 2010 uvedeno zdravljenje z dodatno uporabo citostatičnega zdravila paklitaksel, ki še dodatno podaljša razmik med potrebo po ponovnem znotrajžilnem zdravljenju zožene ali trombozirane dAVF.

Nov mejnik bi lahko v prihodnosti predstavljale druge antiproliferativne učinkovine za zmanjševanje NIH ali tudi perkutani načini tvorjenja dAVF.

## LITERATURA

1. Buturovic-Ponikvar J, Gubenšek J, Arnol M, Adamlje T, Ceglar Z, Damevska G, et al. Renal Replacement Therapy in Slovenia: Excerpts From 2013 Data. *Ther Apher Dial.* 2016;20(3):223–8.
2. Schwab SJ, Harrington JT, Singh A, Roher R, Shohaib SA, Perrone RD, et al. Vascular access for hemodialysis. *Kidney Int.* 1999;55(5):2078–90.
3. Chemla ES, Morsy M, Anderson L, Mankuola D. Complex bypasses and fistulas for difficult hemodialysis access: a prospective, single-center experience. *Semin Dial.* 2006;19(3):246–50.
4. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(4):523–35.
5. Malka KT, Flahive J, Csizinsky A, Aiello F, Simons JP, Schanzer A, et al. Results of repeated percutaneous interventions on failing arteriovenous fistulas and grafts and factors affecting outcomes. *J Vas Surg.* 2016;63(3):772–7.
6. Quencer KB, Arici M. Arteriovenous Fistulas and Their Characteristic Sites of Stenosis. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:726–34.
7. Rajan DK, Clark TWI, Patel NK, Stavropoulos SW, Simons ME. Prevalence and treatment of cephalic arch stenosis in dysfunctional autogenous hemodialysis fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:567–73.
8. Katsanos K, Karnabatidis D, Kitrou P, Spiliopoulos S, Christeas N, Siablis D. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. plain balloon dilation for the treatment of failing dialysis access: 6-month interim results from a prospective randomized controlled trial. *J Endovasc Ther.* 2012;19(2):263–72.
9. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1112–27.
10. Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Besarab A, Asif A, Ravani P. Biology of arteriovenous fistula failure. *J Nephrol.* 2007;20(2):150–63.
11. Shi Y, O'Brien Jr. JE, Mannon JD, Morrison RC, Chung W, Fard A, et al. Remodeling of autologous saphenous vein grafts. The role of perivascular myofibroblasts. *Circulation.* 1997;95(12):2684–93.
12. Diao Y, Grant M, Guthrie S, Scott E, Segal MS, editors. Role of circulating progenitor cells in the development of venous intimal hyperplasia. *Journal of the American Society of Nephrology*; 2002: Lippincott Williams & Wilkins 530 walnut st, philadelphia, pa 19106-3621 USA.
13. Caplice NM, Wang S, Tracz M, Croatt AJ, Grande JP, Katusic ZS, et al. Neoangiogenesis and the presence of progenitor cells in the venous limb of an arteriovenous fistula in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(2):F470–5.
14. Roy-Chaudhury P, Arend L, Zhang J, Krishnamoorthy M, Wang Y, Banerjee R, et al. Neointimal hyperplasia in early arteriovenous fistula failure. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):782–90.
15. Clark TW. Nitinol stents in hemodialysis access. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(10):1037–40.
16. Maya ID, Allon M. Outcomes of thrombosed arteriovenous grafts: comparison of stents vs angioplasty. *Kidney Int.* 2006;69(5):934–7.
17. Lai CC, Fang HC, Tseng CJ, Liu CP, Mar GY. Percutaneous angioplasty using a paclitaxel-coated balloon improves target lesion restenosis on inflow lesions of autogenous radiocephalic fistulas: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(4):535–41.
18. Lookstein RA, Haraguchi H, Ouriel K, Weinberg I, Lei L, Cihlar S, et al. Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas. *N Engl J Med* 2020; 383:733–42.
19. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: The development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation.* 2001;104:852–5.
20. Wessely R, Schomig A, Kastrati A. Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: Similar but different. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:708–14.



# ZAPLETI PRI VSTAVLJANJU PERITONEALNEGA DIALIZNEGA KATETRA

## ADVERSE EVENTS FOLLOWING PERITONEAL CATHETER INSERTION FOR DIALYSIS

**Matjaž Horvat<sup>1</sup>, Renata Jankovič<sup>2</sup>, Robert Ekart<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

Odstranjevanje odpadnih metabolitov in vode skozi peritonealno membrano s pomočjo katetra za peritonealno dializo zahteva predhodno invaziven poseg vstavitve tega katetra, ki je povezan z večjo pogostnostjo zapletov. Želja kirurga je, da jih predvidi, se jim izogne in jih zna reševati.

Članki na to temo so pičli in se ukvarjajo z izbiro metode, posegi na omentumu, omentopeksijo in terapijo z negativnim tlakom v izogib infekta na izstopnem mestu katetra. Večinoma se avtorji strinjajo, da je za bolj verodostojne zaključke na to temo potrebno večje število raziskav.

Med našimi lastnimi zapleti so na prvem mestu zatekanja tekočine ob katetru, bodisi kot samostojen zaplet ali v kombinaciji z okužbo in dislokacijo, ki pa predstavlja doslej nezadovoljivo rešen izziv. Preprečevanje protruzije zunanje objemke pa zahteva dobro predoperativno načrtovanje, saj reševanje tega problema običajno vodi v vstavev novega peritonealnega katetra. Dva redka in zanimiva zapleta smo objavili v literaturi.

**Ključne besede:** CAPD; kirurgija; mehanski zapleti;

### ABSTRACT

The removal of metabolic waste and water through the peritoneal membrane using a peritoneal dialysis catheter requires a prior invasive procedure to insert this catheter, which is associated with a higher incidence of complications. The surgeon's wish is to anticipate them, avoid them and know how to solve them.

There are only a few articles on this topic that deal with the choice of method, omentum interventions, omentopexy and negative pressure therapy to avoid infection at the catheter exit site. By and large, the authors agree that more research is needed for more credible conclusions on this topic.

Our own complications primarily include fluid accumulation near the catheter, either as a stand-alone complication or in combination with infection and dislocation, which is a challenge that has not yet been satisfactorily addressed. However, the prevention of external clamp protrusion requires good preoperative planning, as the resolution of this problem usually entails the insertion of a new peritoneal catheter. We have published two rare and interesting complications in the literature.

**Keywords:** CAPD; surgery; mechanical complications;

## UVOD

Peritonealna dializa (PD) je učinkovita modaliteta zdravljenja končne ledvične odpovedi (KLO) v domačem okolju (1). Kljub nekaterim očitnim prednostim PD (ohranjanje rezidualne ledvične funkcije, bolnikovo zadovoljstvo in ohranjanje kvalitete življenja), pa je uspešno izvajanje PD pogojeno s številnimi faktorji, ki segajo od bolnikovega sodelovanja in družinske podpore do dobro delujočega peritonealnega katetra in ustrezne peritonealne membrane (2). Zapleti nedelujočega peritonealnega katetra so lahko infekcijski (bakterijski peritonitis, tuberkulozni peritonitis in vnetje izstopišča in/ali kateterskega kanala) ali neinfekcijskega vzroka (disfunkcionalen kateter, zatekanje dializata, pojav hernij in sklerozirajoč inkapsulirajoč peritonitis) (3). S kirurškega stališča so mehanski vzroki (zamašitev katetra s fibrinskim strdkom ali pečico, ujetost v zarastline in posledično spremembo lokacije katetra) nedelujočega katetra zelo pomembni zaradi preprečevanja in ustreznega reševanja problema (4). V tem prispevku želimo prikazati vrsto in način reševanja zapletov pri PD kot so opisani v svetovni literaturi s poudarkom na kirurških zapletih ter prikazati vrsto in reševanje lastnih zapletov.

## PREGLED LITERATURE

Pregledali smo podatkovne baze Cochrane library, Medscape in PubMed v obdobju zadnjih 10 let s poudarkom na kliničnih preizkušanjih, meta-analizah in sistematskih pregledih člankov, ki vsebujejo ključne besede peritonealna dializa in kirurgija ter omenjajo zaplete kirurške narave oziroma njihovo reševanje.

Cochrane library je postregla samo z dvema meta-analizama, ki s kirurškega stališča obravnavata predvsem tehniko vstavitve katetra in z njo povezano disfunkcijo PD oziroma vrsto katetra, njegov položaj in insercijsko tehniko, povezano z okužbami katetra (5,6). Avtorji zaključujejo, da so nujno potrebne dodatne raziskave in na podlagi obstoječih rezultatov ne ugotavljajo pomembnih razlik in povezav z zgoraj omenjenimi parametri (5, 6). Temu do neke mere oporeka meta-analiza, objavljena s strani kitajskih kolegov, ki laparoskopsko tehniko vstavitve katetra postavlja pred odprto kirurško tehniko (7). Temu se pridružuje tudi meta-analiza indijskih avtorjev, v kateri ugotavljajo, da je laparoskopski način vstavitve PD katetra povezan z manj malfunkcijami katetra ob sicer nepomembni razliki med metodama v pogostnosti zatekanja dializata ob katetru (8).

PubMed ima 97 zadetkov, vendar pregled člankov pokaže, da je temu najverjetnejši razlog neadekvatno definiranje iskanja s ključnimi besedami. Zanimiva je meta-analiza obsežne raziskave PROSPERO, ki je zajela 15 relevantnih raziskav na temo kirurških postopkov na omentumu, kot enega glavnih vzrokov disfunkcije PD katetra. Velik del teh raziskav je na žalost retrospektiven in zaključki meta-analize nakazujejo nizko do zmerno prednost preprečitve obstrukcije katetra ali njegove malfunkcije po kirurških postopkih na omentumu (9). Podobna meta-analiza iz devetih relevantnih člankov pri pediatrični populaciji je skušala odgovoriti na vprašanje o smiselnosti profilaktične omentektomije v izogib zapletom PD. Avtorji zaključujejo, da je profilaktična omentektomija pripomogla k zmanjšanju števila kateterskih obstrukcij in potreb po odstranitvi ali zamenjavi katetrov pri pediatrični populaciji (10).

Klinična raziskava, ki je obravnavala vpliv intra-abdominalnih zarastlin na potek PD je prišla do zaključka, da zarastline ne vplivajo pomembno k tehnični odpovedi PD v 2-letnem sledenju po vstavitvi PD katetra (11). Znano je, da so abdominalne zarastline praviloma prisotne po predhodnih operativnih posegih in se njihova pogostnost povečuje s starostjo bolnika.

Japonski avtorji so v prospektivni raziskavi z uporabo sistema negativnega tlaka na izstopišču PD katetra dokazali, da je v skupini bolnikov z negativnim tlakom manj s PD katetrom povezanih okužb, tako v obdobju 7 dni po vstavitvi kot po 180 dnevih. Raziskava je sicer zajela relativno majhno število bolnikov, le 30 bolnikov s končno ledvično odpovedjo (12).

## PRIKAZ LASTNIH REZULTATOV

Retrospektivno smo pregledali podatke iz lastne podatkovne baze kirurško vstavljenih PD katetrov v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor za potrebe izvajanja PD. Analizirali smo jih predvsem s stališča kirurških zapletov in njihovega reševanja. V obdobju od leta 2000 smo vstavili PD kateter 105 bolnikom s KLO. Pri večini teh bolnikov je bil PD kateter vstavljen v sodelovanju med Oddelkom za nefrologijo, Oddelkom za dializo in Kliničnim oddelkom za abdominalno in splošno kirurgijo (KOASK) UKC Maribor in sicer v 94,2 % (99 bolnikov). Pri 6 bolnikih je vstavitve potekala v drugih ustanovah (pri 5 bolnikih v UKC Ljubljana, pri enem bolniku v Splošni bolnišnici Novo mesto in pri enem bolniku v Opći bolnici

Zadar). Pri 19 bolnikih je bilo potrebno ponovno vstaviti PD kateter zaradi različnih vzrokov nezmožnosti izvajanja PD, pri enem bolniku smo PD kateter vstavljali celo 2-krat. Tako ugotavljamo, da smo opravili 119 lastnih vstavitv PD katetrov. Povprečna starost bolnikov je bila ob času vstavitve PD katetra 49,6 let (od 17 do 82 let), med njimi je bilo 71 (66,9%) moških in 35 (33,1%) žensk. Povprečna starost moških je bila 52 let, ženske pa so bile nekoliko mlajše, v povprečju 46,2 let.

Do mehanskih zapletov funkcionalnosti PD katetra je prišlo pri 31 bolnikih (31 %) oziroma pri 26 % vstavitv, če upoštevamo število vstavitv PD katetra. Postavili smo zelo stroge kriterije za mehansko disfunkcionalnost PD katetra, med katere smo šteli tudi manjše zatekanje ob PD katetru. Na prvem mestu mehanskih zapletov je bilo zatekanje dializata ob PD katetru, kar smo ugotavljali pri 14 bolnikih, kar predstavlja 13,3 % vseh bolnikov, 11% vseh posegov PD vstavitve in 45,1% vseh mehanskih zapletov. Zatekanje dializata se je pojavilo bodisi kot samostojen zaplet ali v kombinaciji z drugimi zapleti (največkrat dislokacijo PD katetra – 2 bolnika). Natančnejša analiza zapletov zatekanja dializata pokaže, da je šlo pri 5 bolnikih za manjše zatekanje. Pri treh bolnikih so klinični znaki zatekanja časovno spontano izveneli, pri enem bolniku pa smo se zaradi dokazanega bakterijskega peritonitisa odločili za odstranitev in ponovno namestitvev PD katetra v ustreznem časovnem intervalu. Eden od naših bolnikov – 50-letni moški z manjšim zatekanjem dializata pa je nadaljnje zdravljenje s PD zavrnil in prešel na hemodializo, zato smo mu PD odstranili. Od skupno štirih bolnikov, pri katerih je prišlo do zatekanja dializata, je pri treh bolnikih prišlo do sanacije stanja brez naše intervencije, pri 54-letnem moškem smo kateter ponovno vstavili in ga nato zaradi disfunkcionalnosti tudi odstranili. Pri petih bolnikih je prišlo do zatekanja dializata ob PD katetru v kombinaciji z ostalimi zapleti (enkrat zatekanje v plevralno votlino, enkrat zatekanje v abdominalno steno in pojav pooperativne hernije in enkrat do sočasnega pojava hematoma). Pri dveh bolnikih smo poleg zatekanja dializata ob PD katetru hkrati ugotavljali tudi dislokacijo samega PD katetra. V primeru bolnika s hernijo in hematomom smo problem reševali z odstranitvijo PD katetra, v enem primeru dislokacije PD katetra s ponovno vstavitvijo katetra, v dveh primerih (zatekanje v plevralno votlino in kombinacija z dislokacijo), pa je disfunkcionalnost spontano izvenela.

Na drugem mestu pogostnosti mehanskih vzrokov diskunkcionalnosti PD katetra so bile dislokacije, katere smo odkrili pri 8 bolnikih (8,1 % bolnikov, 6,7 % posegov in 25,8 % zapletov). Pri 6 bolnikih je šlo zgolj za dislokacijo in pri 2 bolnikih za kombinacijo z manjšim zatekanjem dializata v podkožje. Reševanje tega zapleta je bilo bistveno bolj aktivno; pri 3 bolnikih smo se odločili za laparoskopsko repozicioniranje PD katetra, ki pa je bilo neuspešno in se je nadaljevalo s ponovno vstavitvijo in kasneje odstranitvijo PD katetra. Pri treh bolnikih smo se odločili za ponovno vstavitvev PD katetra brez poskusa repozicije, kar se je kasneje prav tako končalo s odstranitvijo PD katetra. Pri dveh bolnikih je prišlo do vzpostavitve funkcionalnosti PD katetra brez naše intervencije. Med 8 bolniki z dislokacijo katetra sta imela dva bolnika predhodni operativni poseg v abdomnu (parcialna nefrektomija, umbilikalna kila).

Protruzijo zunanje objemke smo ugotovili pri 6 bolnikih (6,1 % bolnikov, 5% posegov, 19,3% zapletov). Zaplet smo v enem primeru reševali z začetnim britjem izstopišča PD katetra, vendar žal to ni prineslo uspeha, zato smo kasneje opravili ponovno vstavitvev PD katetra na drugi strani trebuha. Pri ostalih 5 bolnikih smo že v začetku pristopili k ponovni vstavitvi PD katetra. Pri 35-letni bolnici smo problem skušali rešiti z laparoskopskim repozicioniranjem katetra, kar pa žal ni bilo uspešno in smo kasneje nadaljevali z odprto metodo vstavitve PD katetra na drugi strani trebuha. Samo pri enem bolniku smo morali PD kateter dokončno odstraniti, drug bolnik pa je zaradi pozitivnih bakterijskih kultur izpirka trebušne votline trenutno še na čakalni listi za vstavitvev novega PD katetra.

Pri 32 bolnikih smo morali PD kateter dokončno odstraniti in sicer pri 8 bolnikih zaradi mehanične disfunkcije (32 %), ostali vzroki pa so bili prehod na hemodializo (9 bolnikov), transplantacija (3 bolniki) in rezistentne okužbe peritoneja.

Pri dveh bolnikih smo naleteli na zanimiv zaplet. Pri prvem bolniku smo vstavili PD katetra v sečni mehur. Bolnik je imel številne adhezije po predhodnih operativnih zapletih (nefrektomija desno in apendektomija) ter kognitivno spremenjeno osebnost po predhodni možganski kapi. Pri drugem bolniku pa je prišlo iz neznanega vzroka do transekcije katetra subkutano. Oba zapleta smo tudi objavili v literaturi (13, 14).

## ZAKLJUČKI

V dostopni literaturi na spletu ni najti veliko ustreznih raziskav, ki bi svetovale natančnejše algoritme izogibanja kirurških zapletov vstavljanja PD katetrov in ukrepanja. Ob nastopu le-teh navkljub rezultatom nekaterih meta-analiz, ki dajejo prednost laparoskopski tehniki vstavljanja PD katetra, kasnejše in eminentnejše raziskave tega niso potrdile. Profilaktične omentektomije se morda zdijo vabljive, vendar so povezane z večjo kirurško invazivnostjo in so zato vredne premisleka.

Analiza lastne kazuistike zapletov PD katetrov je zaradi relativno strogih kriterijev, ki smo si jih zastavili nekoliko zavajajoča. Skoraj polovico zapletov predstavljajo zatekanja dializata ob PD katetru, ki so večinoma samo-omejujoča stanja. Dislokacij PD katetra nismo uspeli reševati z laparoskopskimi posegi, saj so se praviloma končale z vstavitvami novega PD katetra. Zanimivo, da tako kot v objavljeni meta-analizi glede predhodnih adhezij tudi pri nas le-te niso bile povezane z dislokacijo. Morda bo z uvedbo laparoskopske vstavitve PD katetra teh dislokacij v bodoče manj. Protruzije zunanje objemke so zaplet, ki bi se mu morda lahko izognili z iztopiščem, postavljenim bolj lateralno, kar še posebej velja za suhe bolnike.

## LITERATURA

1. Sinnakirouchenan R., Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(6):428–32.
2. Fieren MWJA. Cloudy peritoneal dialysate: In search of a clear cause? *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):1929–31.
3. Stuart S, Booth TC, Cash CJ, Hameeduddin A, Goode JA, Harvey C, et al. Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Radiographics.* 2009;29(2):441-60.
4. Leclercq RMFM, Van Barneveld KWY, Schreinemacher MHF, Assies R, Twellaar M, Bouvy ND, et al. Postoperative abdominal adhesions, and bowel obstruction. A survey among Dutch general practitioners. *Eur J Gen Pract.* 2015;21(3):176–82.
5. Htay H, Johnson DW, Craig JC, Schena FP, Strippoli GF, Tong A, et al. Catheter type, placement, and insertion techniques for preventing catheter-related infections in chronic peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019,5(5): CD004680.
6. Briggs VR, Jacques RM, Fotheringham J, Maheswaran R, Campbell M, Wilkie ME. Catheter insertion techniques for improving catheter function and clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2):CD012478.
7. Chen Y, Shao Y, Xu J. The Survival and Complication Rates of Laparoscopic Versus Open Catheter Placement in Peritoneal Dialysis Patients: A Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015;25(5):440-3.
8. Abdijalil G, Shuijuan S. Laparoscopic versus Open-surgery Catheter Placement in Peritoneal Dialysis Patients: A Meta-analysis of Outcomes. *Indian J Nephrol.* 2022;32(1):8-15.
9. Kim JK, Lolas M, Keefe DT, Rickard M, Yadav P, Ming JM, et al. Omental Procedures During Peritoneal Dialysis Insertion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2022;46(5):1183-95.
10. Duarsa GWK, Sugianto R, Tirtayasa PMW, Saniti NMA, Duarsa KHA. The prophylactic omentectomy procedure in reducing the complication rate of continuous ambulatory peritoneal dialysis in pediatric: A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl.* 2023;95(4):12049.
11. Cheng BC, Tsai NW, Lai YR, Huang CC, Lu CH. Impact of Intra-Abdominal Adhesion on Dialysis Outcome in Peritoneal Dialysis Patients. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1978765.
12. Fukuzaki H, Nakata J, Nojiri S, Shimizu Y, Kano T, Shirotani Y, et al. Negative-pressure wound therapy is effective for peritoneal dialysis catheter exit-site management in the early postoperative period. *Sci Rep.* 2022;12(1):70.
13. Ekart R, Horvat M, Hojs R, Pecovnik-Balon B. An accident with Tenckhoff catheter placement: urinary bladder perforation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1738-9.
14. Knehtl M, Ekart R, Bevc S, Horvat M, Hojs R. Exit-site infection, and acute peritonitis due to peritoneal dialysis catheter rupture. *Perit Dial Int.* 2015;35(3):362-3.

# VNETJE IN OKSIDACIJSKI STRES PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI Z NEALKOHOLNO ZAMAŠČENOSTJO JETER

## *INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)*

**Vanja Kalacun<sup>1</sup>, Robert Ekart<sup>2,3</sup>, Sebastjan Bevc<sup>3,4</sup>, Pavel Skok<sup>1,3</sup>, Radovan Hojs<sup>3,4</sup>, Nina Vodošek Hojs<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>4</sup> Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

Nealkoholna zamaščenost jeter (NAFLD) in kronična ledvična bolezen (KLB) sta med seboj povezani. NAFLD je pomemben dejavnik tveganja za KLB, medtem ko KLB vpliva tudi na napredovanje NAFLD. Vnetje in oksidacijski stres imata pomembno vlogo v patofiziološkem mehanizmu razvoja in napredovanja NAFLD in KLB. Prisotnost kroničnega vnetja in oksidacijskega stresa dodatno prispeva k razvoju endotelijske disfunkcije in ateroskleroze ter poveča tveganje za razvoj srčno-žilnih dogodkov pri teh bolnikih. V tem članku bomo predstavili raziskave, ki so bile do sedaj objavljene o vnetju in oksidacijskem stresu pri hemodializnih bolnikih z NAFLD, razpravljali o možnih povezavah in kliničnih posledicah medsebojnega delovanja vnetja in oksidacijskega stresa pri teh bolnikih.

**Ključne besede:** vnetje; oksidacijski stres; nealkoholna zamaščenost jeter; hemodializa; srčno-žilne bolezni;

### ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic kidney disease (CKD) are interconnected. NAFLD is an important risk factor for CKD, while CKD also influences the progression of NAFLD. Inflammation and oxidative stress play an important role in the pathophysiological mechanism of the development and progression of NAFLD and CKD. The presence of chronic inflammation and oxidative stress further contributes to the development of endothelial dysfunction and atherosclerosis and amplifies the risk of developing cardiovascular events in these patients. In this article, we will review the existing research on inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with NAFLD, discuss the potential associations and clinical implications of inflammation and oxidative stress on these patients.

**Keywords:** inflammation; oxidative stress; non-alcoholic fatty liver disease; hemodialysis; cardiovascular diseases;

## UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) in bolezen nealkoholne zamaščenosti jeter (ang. Non-alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) sta počasi napredujoči bolezni. Obe predstavljata skupek bolezenskih manifestacij, od klinično asimptomatskih oblik bolezni do končne odpovedi organa, zaradi katere bolniki potrebujejo zdravljenje s presaditvijo organa ali nadomestno zdravljenje z dializo. Po zadnjih podatkih svetovna prevalenca za KLB znaša okrog 10 %, medtem ko je za NAFLD ocenjena na 30 % (1,2). Vzporedno z naraščajočo prevalenco KLB je zabeležen izrazit porast števila bolnikov s končno ledvično odpovedjo, ki imajo visoko tveganje za srčno-žilne bolezni, ki so tudi vodilni vzrok umrljivosti pri teh bolnikih.

NAFLD je posledica kopičenja maščob v več kot 5 % jetrnih celic pri bolnikih, ki ne uživajo prekomernih količin alkohola in imajo izključene druge vzroke za kronično jetrno bolezen. V okviru NAFLD razlikujemo enostavno obliko imenovano nealkoholna zamaščenost jeter (ang. non-alcoholic fatty liver – NAFL), za katero je značilna odsotnost vnetja ali fibroze in napredovalo obliko bolezni, imenovano nealkoholni steatohepatitis (NASH), kjer je prisotno pomembno vnetje in znaki poškodbe hepatocitov, ki lahko napreduje v fibrozo in cirozo jeter. Svetovna prevalenca NASH znaša 5,3 %. Glavni dejavniki tveganja za nastanek NAFLD so debelost, sladkorna bolezen tip 2, inzulinska rezistenca, arterijska hipertenzija, metabolni sindrom in dislipidemija. Bolezen je asimptomatska in jo večinoma odkrijemo naključno, bodisi na podlagi blago povišanih vrednosti jetrnih transaminaz ali s slikovnimi preiskavami, običajno z ultrazvokom (UZ) jeter. Po postavitvi diagnoze dodatno opravimo še neinvazivno oceno napredovanja bolezni s pomočjo kliničnih točkovnikov, običajno FIB-4 (ang. Fibrosis-4) ali NFS (ang. NAFLD Fibrosis Score). V primeru višjih vrednosti točkovnika, ki govorijo v prid prisotnosti napredovale fibroze, bolnike napotimo na elastografijo jeter (FibroScan ali UZ elastografija), s pomočjo katerih lahko na neinvaziven način ocenimo trdoto jeter oz. stopnjo fibroze ali ciroze jeter. Biopsija jeter še vedno predstavlja zlati standard za natančno opredelitev napredovanih oblik bolezni, kot je NASH, vendar je lahko povezana z resnimi zapleti. Srčno-žilne bolezni so vodilni vzrok umrljivosti bolnikov z NAFLD, predvsem pri napredovanih oblikah z višjo stopnjo fibroze. Zaradi jasne povezanosti NAFLD z elementi metabolnega sindroma in metabolne disfunkcije je bila pred kratkim uvedena sprememba nomenklature in poimenovanja bolezni zamaščenosti jeter iz NAFLD v »metabolični motnji pridruženo steatozo jeter« (angl. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease - MASLD). Diagnozo MASLD postavimo na podlagi s slikovno diagnostiko ali histološko potrjene prisotnosti steatoze jeter in prisotnostjo vsaj ene od komponent metabolnega sindroma pri bolnikih, ki ne uživajo tvegane količine alkohola ter imajo izključene druge vzroke zamaščenosti jeter (3).

## MEDSEBOJNA POVEZAVA MED NAFLD IN KLB

Vedno več raziskav kaže, da sta NAFLD in KLB med seboj povezani. NAFLD je pomemben dejavnik tveganja za KLB, medtem ko KLB lahko vpliva tudi na napredovanje NAFLD. Ocenjena prevalenca KLB pri bolnikih z NAFLD znaša 20-55 %, medtem ko ocenjena prevalenca NAFLD pri KLB znaša 56,2 % (4,5). Natančna prevalenca NAFLD pri bolniki, zdravljenih s hemodializo (HD) ni znana. Glede na dosegljive podatke se večinoma giblje med 50,5-86 %, odvisno od načina opredelitve NAFLD (6-8). Patofiziološka povezava med NAFLD in KLB še ni povsem pojasnjena, vsekakor sta obe bolezni med seboj povezani skozi različne patološke procese (motnje v presnovi lipidov, inzulinska rezistenca, genetske predispozicije, aktivacija sistema renin-angiotenzin itd.) (9).

## VLOGA VNETJA PRI HD BOLNIKI Z NAFLD

Pri KLB je prisotno kronično vnetje nizke stopnje, ki bistveno vpliva na razvoj, vzdrževanje in slabšanje KLB. Vztrajno vnetje nizke stopnje je še bolj izraženo pri HD bolnikih, kjer tudi sama HD pripomore k vnetju in oksidacijskemu stresu. Zvišani vnetni pokazatelji so pri HD bolnikih povezani z večjo srčno-žilno obolenostjo, umrljivostjo in celokupno umrljivostjo. Prav tako je ugotovljena povezava med pokazatelji kroničnega vnetja pri bolnikih, zdravljenih s HD ter razvojem beljakovinske podhranjenosti in sarkopenije.

Pri bolnikih z NAFLD se zaradi kopičenja in vnetja visceralnega maščevja sproži sistemski vnetni odgovor, ki povzroči sproščanje številnih provnetnih in proaterogenih mediatorjev iz steatotičnega oz. vnetega jetrnega parenhima. Le-ti spremenijo žilni tonus in pospešijo nastanek aterosklerotičnih plakov. Zaradi spremenjene presnove lipidov v jetrih pride do sproščanja aterogenih serumskih lipidov (trigliceridov, lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL), lipoproteinov nizke gostote (LDL)) in izrazitega



znižanja lipoproteinov visoke gostote (HDL). Vse to vodi do razvoja endotelijske disfunkcije, razvoja in napredovanja ateroskleroze in večjega tveganja za srčno-žilne zaplete (10). Pokazalo se je, da so povišane vrednosti pro-vnetnih citokinov povezane z večjim tveganjem za napredovanje NAFLD, razvoj NASH in napredovale fibroze jeter (11,12).

Raziskave o vnetju pri HD bolnikih z NAFLD so maloštevilne, vključujejo le podatke o C-reaktivnem proteinu (CRP). V določenih raziskavah je bil CRP pomembno višji pri HD bolnikih z NAFLD, v drugih raziskavah pa ne (6,13-15). V dveh raziskavah je obstajala pozitivna povezava med NAFLD in CRP, v eni raziskavi sta bili prisotnost NAFLD in visokega CRP slaba napovedna dejavnika (13,16).

## VLOGA OKSIDACIJSKEGA STRESA PRI HD BOLNIKI Z NAFLD

Oksidacijski stres nastane kot posledica neravnovesja med proizvodnjo reaktivnih kisikovih spojin (ROS) in antioksidativnih zaščitnih mehanizmov. KLB je povezana z višjim oksidacijskim stresom, ki narašča s slabšanjem ledvičnega delovanja. Pri HD bolnikih je oksidacijski stres še večji zaradi uporabe bio-nekompatibilnih dializatorjev in centralnih venskih katetrov, zadrževanja toksinov, pomanjkanja antioksidantov v prehrani, izgube antioksidantov med HD ter aktivacije levkocitov, kar vodi do kopičenja oksidacijskih produktov. Oksidacijski stres pri bolnikih, zdravljenih s HD je povezan s kroničnim vnetjem, pospešeno aterosklerozo, višjo srčno-žilno obolevnostjo, srčno-žilno in celokupno umrljivostjo. Ugotovljena je bila tudi napovedna vloga oksidacijskega stresa in vnetja pri umrljivosti in pojavu srčno-žilnih dogodkov pri HD bolnikih (17).

Oksidacijski stres igra pomembno vlogo v patogenezi in napredovanju NAFLD. Prekomerno kopičenje maščob v hepatocitih pri bolnikih z NAFLD vodi v oksigenacijo maščobnih celic, disfunkcijo mitohondrijev in povečano produkcijo ROS ter posledično kronično vnetje, apoptozo in razvoj jetrne fibroze oz. ciroze. Kronično vnetje in povečan oksidacijski stres pri NAFLD prispevata tudi k razvoju ateroskleroze (endotelna disfunkcija, povečana debelina intime-medije, povečana togost arterij itd.) (18).

Do sedaj je bila objavljena le ena raziskava o oksidacijskem stresu pri HD bolnikih z NAFLD. Vključili so 71 HD bolnikov brez sladkorne bolezni, od tega jih je 19 imelo na podlagi UZ potrjen NAFLD (19). Določili so jim nivo različnih markerjev oksidacijskega stresa, ugotovili so, da je bila le aktivnost glutationske peroksidaze (antioksidant) zvišana pri bolnikih z NAFLD. Sklepali so, da je to odgovor na zvišan oksidacijski stres pri teh bolnikih (19).

## ZAKLJUČEK

Vnetje in oksidacijski stres imata pomembno vlogo v patofiziološkem mehanizmu razvoja in napredovanja NAFLD in KLB. Sočasna prisotnost NAFLD pri KLB bolnikih negativno vpliva na potek in prognozo obeh bolezni. Natančna prevalenca NAFLD med HD bolniki ni znana, je pa glede na številne skupne dejavnike tveganja, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija ter dislipidemija pomembno višja v primerjavi s splošno populacijo. S HD povezana prisotnost provnetnega okolja in oksidacijskega stresa lahko povzroči progres NAFLD v napredovale oblike bolezni, kot so NASH s fibrozo ali cirozo jeter z zapleti. Po drugi strani okrnjena funkcija jeter pri bolnikih z napredovalimi oblikami NAFLD zmanjša njihovo antioksidativno sposobnost, kar lahko dodatno poveča oksidacijski stres in vnetno breme HD bolnikov.

Visoko tveganje za srčno-žilne bolezni je značilno tako za HD bolnike kot bolnike z NAFLD. Vpliv vnetja in oksidacijskega stresa na endotelno disfunkcijo, razvoj in napredovanje ateroskleroze lahko dodatno prispeva k povečani srčno-žilni obolevnosti in umrljivosti HD bolnikov z NAFLD. Prihodnje raziskave na tem področju bi pripomogle k boljšemu razumevanju odnosa med temi dejavniki ter s tem omogočile razvoj učinkovite strategije s ciljem zmanjšanja tveganja za razvoj srčno-žilnih dogodkov in umrljivosti HD bolnikov z NAFLD.

## LITERATURA

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11.
2. Riazhi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851-61.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2024;29(1):101133.
4. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(5):297-310.
5. Hydes TJ, Kennedy OJ, Buchanan R, Cuthbertson DJ, Parkes J, Fraser SDS, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis on adverse clinical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease: a prospective cohort study using the UK Biobank. *BMC Med*. 2023;21(1):185.
6. Mikolasevic I, Orlic L, Milic S, Zaputovic L, Lukenda V, Racki S. Non-alcoholic fatty liver disease proven by transient elastography in hemodialysis patients: is it a new risk factor for adverse cardiovascular events? *Blood Purif*. 2014;37(4):259-65.
7. Mikolasevic I, Stimac D, Racki S, Zaputovic L, Devic B, Jelic I, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and MIA syndrome. *Hemodial Int*. 2015;19(3):472-81.
8. Stoica RA, Tribus LC, Marin RI, David T, Preda CM, Bica IC, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in diabetes mellitus patients on chronic hemodialysis - A case series addressing cardiovascular and mortality risks. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2023;4:1113666.
9. Liu H, Zhang C, Xiong J. Pathological Connections between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2022;8(6):458-65.
10. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-63.
11. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Lida H, Yonemitsu K, Kato S, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol*. 2007;42(7):573-82.
12. Duan Y, Pan X, Luo J, Xiao X, Li J, Bestman PL, et al. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol*. 2022;13:880298.
13. Stolic RV, Trajkovic GZ, Kostic MM, Sovtic SR, Odalovic AM, Krdzic BD, et al. Correlation between nonalcoholic fatty liver and cardiovascular disease in elderly hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(6):883-9.
14. Lai YC, Cheng BC, Hwang JC, Lee YT, Chiu CH, Kuo LC, et al. Association of fatty liver disease with nonfatal cardiovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2013;124(3-4):218-23.
15. Behairy MA, Sherief AF, Hussein HA. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with non-diabetic chronic kidney disease detected by transient elastography. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(12):2593-601.
16. Mikolasevic I, Lukenda V, Racki S, Milic S, Sladoje-Martinovic B, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a new factor that interplays between inflammation, malnutrition, and atherosclerosis in elderly hemodialysis patients. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1295-303.
17. Sasaki K, Shoji T, Kabata D, Shintani A, Okute Y, Tsuchikura S, et al. Oxidative Stress and Inflammation as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients: The DREAM Cohort. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(3):249-60.
18. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13306-24.
19. Wu PJ, Chen JB, Lee WC, Ng HY, Lien SC, Tsai PY, et al. Oxidative Stress and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Hemodialysis Patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3961748.

# NADOMESTNO LEDVIČNO ZDRAVLJENJE IN CITOKINSKA ADSORPCIJA (CYTOSORB®) PRI KRITIČNO BOLNIH S COVID-19 IN Z AKUTNO LEDVIČNO ODPOVEDJO

## TREATMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY WITH RENAL REPLACEMENT THERAPY AND CYTOKINE ADSORBER (CYTOSORB®) IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19

**Eva Jakopin<sup>1</sup>, Robert Ekart<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

Bolezen covid-19 lahko pri majhnem deležu bolnikov vodi v nekontroliran vnetni odgovor, ki se stopnjuje do citokinske nevihte z vazoplegičnim šokom, večorganske odpovedi, vključno z ledvično odpovedjo in visoke umrljivosti. Večina bolnikov odgovori na standardno protivirusno in podporno zdravljenje, pri majhnem deležu bolnikov pa bolezen napreduje v še hujšo obliko. Glede na to, da gre v osnovi za neustrezen imunski odgovor, pride v poštev imunomodulatorno zdravljenje z uporabo zunajtelesnih prečiščevalnih metod, med katerimi je glede na patofiziološki mehanizem nastanka verjetno najustreznejša citokinska hemoadsorpcija. Kandidati za takšno zdravljenje so bolniki z refraktarnim šokom in hipercitokinemijo z visokimi serumskimi koncentracijami interleukina 6. Raziskav na tem področju je malo, večinoma so majhne in opazovalne. Ne glede na to pa se je uporaba citokinske adsorpcije pri kritično bolnih s covid-19 pri večini izkazala za učinkovito in varno.

Tudi retrospektivna raziskava, ki smo jo izvedli v našem dializnem centru, je potrdila, da je uporaba citokinske adsorpcije pri zdravljenju kritično bolnih z akutno ledvično odpovedjo in covid-19 izboljšala njihovo ledvično preživetje ter zmanjšala celokupno 60-dnevno umrljivost teh bolnikov.

**Gljučne besede:** SARS-CoV-2; akutna ledvična odpoved; dializa; citokinska nevihta; zunajtelesne prečiščevalne metode;

### ABSTRACT

Covid-19 can lead to an uncontrolled inflammatory response in a small percentage of patients, which develops into a cytokine storm with vasoplegic shock, multi-organ failure and high mortality. Most patients respond to standard antiviral and supportive treatment, but in a small proportion of patients the disease progresses to a more severe form. Since it is essentially an inadequate immune response, immunomodulatory treatment with extracorporeal clearance procedures may be considered, with cytokine hemoadsorption being the most appropriate due to the pathophysiologic mechanism of development. Candidates for such treatment are patients with refractory shock and hypercytokinemia with high serum concentrations of interleukin 6. Large-scale studies evaluating cytokine hemoadsorption in critically ill Covid-19 patients are not yet available. Research in this field is limited and mostly consists of small observational studies and series of case reports. Nevertheless, cytokine adsorption in critically ill Covid-19 patients has been shown to be effective and safe in the majority of cases.

A retrospective study conducted at our dialysis center also confirmed that the use of cytokine adsorption in the treatment of critically ill patients with acute renal failure and Covid-19 improves renal survival and reduces 60-day all-cause mortality in these patients.

**Keywords:** SARS-CoV-2; acute kidney failure; dialysis; cytokine storm; extracorporeal purification methods;

## COVID-19 IN ALO

Akutna ledvična okvara (ALO) se razvije pri 20% bolnikov, ki so hospitalizirani zaradi covid-19, pri bolnikih, hospitaliziranih v intenzivnih enotah (EIT) pa je ta delež še večji (1). Glavni dejavniki tveganja za razvoj ALO so arterijska hipertenzija (15-42,3%), sladkorna bolezen (7,4-41,4%), predobstoječa kronična ledvična bolezen (KLB) (0,7-7,6%), debelost, srčnožilne bolezni, starost in moški spol (2,3). Bolniki, ki ob covid-19 razvijejo ALO, imajo višjo znotrajbolnišnično umrljivost (1).

## COVID-19 IN IMUNSKI ODGOVOR

Okužba s SARS-CoV-2 sproži imunski odgovor. Če je le-ta nekontroliran, pride do tako imenovane citokinske nevihte s sproščanjem vnetnih citokinov (4). Raziskave so pokazale, da se je pri bolnikih z visokimi vnetnimi označevalci pogosteje razvila ALO in tudi izhod zdravljenja je bil slabši (5). Predvideva se, da so mehanizmi izločanja citokinov pri covid-19 podobni kot pri sepsi, kjer vemo, da gre za neprimeren in neobvladan gostiteljev odgovor na okužbo, kar vodi v neravnovesje provnetnih in protivnetnih dejavnikov. Provnetni citokini so: dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlevkin 6 (IL-6), interlevkin 1 (IL-1), interlevkin 12 (IL-12), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Protivnetni citokini so: interlevkin 10 (IL-10), interlevkin 4 (IL-4), transformirajoči rastni dejavnik  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Vsak od naštetih ima svojo vlogo pri vnetnem odgovoru. Presežek provnetnih citokinov povzroča poškodbo endotelija in sindrom sistemskega vnetnega odgovora (SIRS). V hujših primerih vodi v večorgansko odpoved (MOF) in smrt. Zaradi tega je za nadzor okužbe in omejevanje prekomernega odgovora nujno strogo uravnava ravnotežje med citokini (6).

## ZUNAJTELESNE PREČIŠČEVALNE METODE

Več raziskav je ugotavljalo sorazmerje med IL-6, hipercitokinemijo, odpovedjo organov, odgovorom na konvencionalno zdravljenje in prognozo. Visoke koncentracije IL-6 in IL-10 so predstavljale napovedni dejavnik za večje tveganje za MOF in smrt. Glede na to, da je glavni patofiziološki mehanizem večorganske odpovedi pri sepsi neustrezen vnetni odgovor, bi pri vzpostavitvi ponovne imunske homeostaze koristilo zdravljenje, ki bi moduliralo citokinsko nevihto (6). V obravnavi sepse se zato zadnja leta ob vzročnem in podpornem zdravljenju raziskuje tudi imunomodulatorno zdravljenje z uporabo zunajtelesnih prečiščevalnih metod (6,7).

Tri glavne prečiščevalne tehnike so dializa (difuzija), filtracija (konvekcija) in adsorpcija.

## DIALIZA

Raziskave, ki so proučevale vpliv različnih kontinuiranih dializnih metod za zdravljenje hipercitokinemije niso uspeli potrditi ugodnega učinka dialize pri bolnikih s sepsom, težava je bila tudi v tem, da je odstranjevanje pri dializi omejeno z velikostjo molekul (8).

## HEMOFILTRACIJA

Tudi raziskave, ki so pri bolnikih s sepsom proučevale učinek visoko-volumske hemofiltracije, niso vplivale na serumsko koncentracijo citokinov ali dokazale izboljšane preživetja bolnikov (9).

## ENDOTOKSINSKA ADSORPCIJA

Pri zdravljenju sepse je ena izmed možnih metod imunomodulatornega zdravljenja endotoksinska adsorpcija, ki izkorišča fizikalne lastnosti membrane za vezavo endotoksina z negativnim nabojem. Te predstavljajo lipopolisaharidi v zunanji membrani gram-negativnih bakterij. Uporaba izključno endotoksinske adsorpcije pri zdravljenju covid-19 zato nima vloge, obstaja pa možnost sekvenčne hemoadsorpcije, ki poteka v dveh korakih, sprva endotoksinska adsorpcija, nato še citokinska. Obstajata dve membrani za endotoksinsko adsorpcijo: polimiksin B (Toraymyxin®; Toray, Tokyo, Japonska) in oXiris® (Baxter, Meyzieu, Francija), slednja dodatno omogoča tudi citokinsko adsorpcijo (CA) (6).

## CITOKINSKA ADSORPCIJA

Obstaja več membran, ki omogočajo CA. Mednje sodijo CytoSorb® (CytoSorbents corporation, Monmouth Junction, NJ, ZDA), oXiris® (Baxter, Meyzieu, Francija), Alteco® LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Lund, Švedska) ter HA-330® in HA-380® (Jafron Biomedical co., Zhuhai, Guangdong, Kitajska) (6).

V svetovnem merilu je najširše uporabljen in uveljavljen CytoSorb®, ki je visoko bio- in hemokompatibilen citokinski adsorber, oddoben za uporabo pri infekcijskih in neinfekcijskih stanjih, povezanih s povišano koncentracijo citokinov (sepsa, covid-19, SIRS zaradi kardiopulmonalnega obkoda, jetrna odpoved, rabdomioliza). Ima veliko površino, omogoča adsorpcijo in vezavo molekul velikih med 5 in 60 kDa. To vključuje večino citokinov in drugih vnetnih molekul, ne odstranjuje pa endotoksinov (6).

### **CITOKINSKA ADSORPCIJA PRI SEPSI**

Obstaja veliko manjših raziskav, ki izkazujejo ugodne učinke CytoSorba® pri septičnem šoku, kar se kaže predvsem v smislu zmanjšanja serumskih nivojev IL-6, laktata, nižanja vazopresorne podpore in nižje umrljivosti. Večjih randomiziranih, kontroliranih raziskav, ki bi dokazovale ugodne učinke odstranitve citokinov pa je malo (6). Najugodnejši čas začetka zdravljenja pri sepsi ni natančno opredeljen. Glede na rezultate raziskav pa se priporoča začeti čim bolj zgodaj, še pred razvojem ledvične odpovedi. Zaenkrat še ni zadostnih dokazov, da bi katerikoli od prečiščevalnih metod vključili v zadnja mednarodno priznana priporočila za zdravljenje sepse - »Surviving Sepsis Campaign 2021« (10).

### **CITOKINSKA ADSORPCIJA PRI COVID-19**

Odločitev glede z zdravljenja s CA pri covid-19 naj bi bila individualna. Kot možni označevalci resnosti bolezni se predlagajo IL-6, C-reaktivni protein (CRP), feritin (11). Koncentracija vnetnih označevalcev, pri kateri bi bilo pri covid-19 priporočljivo začeti zdravljenje s CA, ni jasno opredeljena (6,12).

Uporabo CytoSorba® je kmalu po začetku epidemije covid-19 podprlo več nacionalnih in mednarodnih zdravniških združenj (6).

Kliničnih raziskav, ki bi proučevale uporabo CA pri covid-19 je malo, večinoma so manjše in opazovalne, ali pa gre celo le za serije predstavitev primerov (6). Skupno jim je to, da je pri večini CA doprinesla k izboljšanju stanja in da je metoda varna. Raziskave poročajo o hemodinamskem izboljšanju z znižanjem odmerkov vazopresorjev, IL-6 in laktata, izboljšanju oksigenacije periferne krvi, ena izmed raziskav je pokazala tudi znižano umrljivost v primerjavi z APACHE II napovednikom (11-14).

Po drugi strani pa nekatere raziskave pri kritično bolnih s covid-19 niso pokazale koristi uporabe CA, nasprotno, pri nekaterih je bilo preživetje celo slabše (15-17).

### **NEŽELENI UČINKI CITOKINSKE ADSORPCIJE**

Upoštevati je potrebno, da med CA pride tudi do izločanja drugih snovi, posledica je spremenjena farmakokinetika nekaterih antibiotikov, ki imajo tako večji očistek (linezolid, teikoplanin, flukonazol, amfotericin B, posakonazol). Lahko pride do neselektivne izgube elektrolitov in hranil. Možni so zapleti, povezani z žilnim dostopom (zapleti ob vstavitvi, kot so pnevmotoraks ali hematoma, okužbe in drugo). V splošnem pa velja procedura za varno (6).

## **NAŠE IZKUŠNJE Z UPORABO CYTOSORBA® PRI BOLNIKI S COVID-19**

Izvedli smo retrospektivno raziskavo, v katero so bili vključeni bolniki v EIT s covid-19 in ALO, ki so bili med 1. marcem 2020 in 15. aprilom 2022 zdravljeni s kontinuirano veno-vensko hemodializo (CVVHD). Cilj naše raziskave je bila ocena preživetja teh bolnikov, analizirali smo vpliv zdravljenja s CA z uporabo CytoSorba®.

CVVHD je bila pri vseh bolnikih opravljena z aparatom MultiFiltrate® (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Odločitev glede uporabe CA je temeljila na dogovoru med lečečim intenzivistom in dializnim zdravnikom. Sicer so vsi bolniki prejeli ostalo uveljavljeno vzročno in podporno zdravljenje. Podatke bolnikov smo pridobili iz elektronske in papirnate zdravstvene dokumentacije. Statistična analiza je bila opravljena s programom SPSS® 28.0.1.1.

Vključili smo 102 bolnika, ki so bili v povprečju stari  $68,1 \pm 8,1$  let, od tega je bilo 74,5% (N=76) moških. Med njimi ni bilo statistično pomembnih razlik v pridruženih boleznih. 44 bolnikov (43,1%) je bilo ob CVVHD dodatno zdravljenih s CA. Pri večini bolnikov (66,7%, N=68) je bil kot antikoagulant uporabljen 4% citrat.

Bolniki v CA skupini so bili mlajši (64,7 vs. 70,6 let;  $p < 0,0001$ ), imeli so nižji serumski kreatinin (293,7 vs. 404,8  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0,001$ ) in sečnino (29,4 vs. 47,6  $\text{mmol/L}$ ;  $p < 0,001$ ) ter višjo ocenjeno glomerularno filtracijo (oGF) (26,3 vs. 15,1  $\text{ml/min/1,73m}^2$ ;  $p = 0,003$ ), IL-6 (1754 vs. 385  $\text{pg/mL}$ ;  $p < 0,001$ ) in laktat dehidrogenazo (LDH) (9,9 vs. 7,1;  $p = 0,038$ ). Pri bolnikih v CA skupini je prišlo do statistično pomembnejšega izboljšanja ledvičnega delovanja z višjo oGF ob odpustu (39,2 vs. 27,2  $\text{ml/min/1,73m}^2$ ;  $p = 0,008$ ). CA skupina je imela nižjo 60-dnevno umrljivost (65,9 vs. 84,5%;  $p = 0,029$ ), skupini se nista razlikovali v vzrokih smrti. Raziskava je pokazala, da uporaba citokinskega adsorberja pri bolnikih v EIT s covid-19, ki zaradi ALO potrebujejo nadomestno ledvično zdravljenje, izboljša ledvično preživetje in zmanjša 60-dnevno umrljivost bolnikov.

## ZAKLJUČEK

Zaradi neustreznega in prekomernega vnetnega odgovora pride pri majhnem deležu bolnikov s covid-19 do citokinske nevihte z vazoplegičnim šokom in večorgansko prizadetostjo, vključno z ALO. Večina bolnikov odgovori na standardno protivirusno in podporno zdravljenje, pri majhnem deležu bolnikov pa bolezen napreduje v še hujšo obliko. Pri teh se je uporaba zunajtelesnih prečiščevalnih metod v večini raziskav izkazala za učinkovito in varno.

## LITERATURA

- Chávez-Valencia V, Orizaga-de-la-Cruz C, Lagunas-Rangel FA. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: Pathogenesis, Clinical Characteristics, Therapy, and Mortality. *Diseases*. 2022;19(10):53.
- Głowacka M, Lipka S, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Acute Kidney Injury in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8081.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-48.
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-6.
- Chong WH, Saha BK. Relationship Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Etiology of Acute Kidney Injury (AKI). *Am J Med Sci*. 2021;361(3):287-96.
- Ruiz-Rodríguez JC, Plata-Menchaca EP, Chiscano-Camón L, Ruiz-Sanmartín A, Ferrer R. Blood purification in sepsis and COVID-19: what's new in cytokine and endotoxin hemoadsorption. *J Anest Analg Crit Care*. 2022;2:15.
- Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau OJ, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*. 2019;9:56.
- Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review. *Blood Purif*. 2018;46:337-49.
- Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weller N, et al. The effect of novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(10):e0187015.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
- Ruiz-Rodríguez JC, Molnár Z, Deliargyris EN, Ferrer R. The Use of CytoSorb Therapy in Critically Ill COVID-19 Patients: Review of the Rationale and Current Clinical Experiences. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:7769516.
- Asgharpour M, Mehdinezhad H, Bayani M, Zavareh MSH, Hamidi SH, Akbari R, et al. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoadsorption) in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMC Nephrol*. 2020;21(1):356.
- Virág M, Rottler M, Ocskay K, Leiner T, Horváth B, Blanco DA, et al. Extracorporeal Cytokine Removal in Critically Ill COVID-19 Patients: A Case Series. *Front Med*. 2021;8:760435.
- Iannaccone G, Scacciavillani R, Del Buono MG, Camilli M, Ronco C, Lavie CJ, et al. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Med*. 2020;29:1-11.
- Supady A, Weber E, Rieder M, Lothar A, Niklaus T, Zahn T, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):755-62.
- Stockmann H, Thelen P, Stroben F, Pigorsch M, Keller T, Krannich A, et al. CytoSorb Rescue for COVID-19 Patients With Vasoplegic Shock and Multiple Organ Failure: A Prospective, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Study. *Crit Care Med*. 2022;50(6):964-76.
- Kang K, Luo Y, Gao Y, Zhang J, Wang C, Fei D, et al. Continuous Renal Replacement Therapy With oXiris Filter May Not be an Effective Resolution to Alleviate Cytokine Release Syndrome in Non-AKI Patients With Severe and Critical COVID-19. *Front Pharmacol*. 2022;13:817793.

# RAZVOJ NOVIH FUNKCIONALNIH IN VITRO MODELOV ZA PROUČEVANJE NEFROTOKSIČNOSTI ZDRAVIL

## DEVELOPMENT OF NEW FUNCTIONAL IN VITRO MODELS TO STUDY DRUG NEPHROTOXICITY

**Tadej Petreski<sup>1</sup>, Luka Varda<sup>2</sup>, Sebastjan Bevc<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

Človeške proksimalne tubulne epiteljske celice (PTEC) so ključne za raziskave na področju ledvic. Izolacija svežih PTEC je izziv, vendar obstajajo osnovni protokoli za njihovo pridobitev. Celični modeli ledvic različnih stopenj kompleksnosti omogočajo preučevanje farmakodinamike in farmakokinetike. 2D kulture PTEC so preproste, vendar omejene zaradi slabše reprodukcije organizacije in funkcionalnosti v živem okolju. S tehnologijami tkivnega inženiringa raziskovalci razvijajo kompleksnejše modele, ki omogočajo boljšo simulacijo fiziologije in preučevanje učinkovitosti celic ter toksičnosti.

**Ključne besede:** proksimalne tubulne epiteljske celice; umetna ledvica; in vitro; nefrotoksičnost; ko-kulture;

### ABSTRACT

Human proximal tubule epithelial cells (PTEC) are of crucial importance for renal research. Isolation of fresh PTEC is challenging, but there are several protocols for their collection. In vitro renal cell models with varying degrees of complexity allow the study of pharmacodynamics and pharmacokinetics. 2D cultures of PTEC are simple but limited due to poorer replication of organisation and functionality in a living environment. Using tissue engineering technologies, researchers have developed more complex models that allow better simulation of physiology and the study of efficacy and toxicity.

**Keywords:** proximal tubular epithelial cells; bio-artificial kidney; in vitro; nephrotoxicity; co-cultures;

## UVOD

Ledvične bolezni glede na čas nastanka delimo na akutne in kronične. Kronična ledvična bolezen (KLB) je povezana z različnimi patofiziološkimi mehanizmi, ki vodijo v postopno slabšanje ledvičnega delovanja in lahko privedejo do končne ledvične odpovedi. Akutne ledvične okvare (ALO) so po drugi strani velikokrat povezane z nefrotoksičnostjo zaradi odmerjanja zdravil ali z izpostavljenostjo raznim učinkovinam (1).

Približno 1% hospitaliziranih bolnikov, ki so starejši od 60 let, razvije ALO zaradi prejetja zdravil, kot so nesteroidna protivnetna zdravila ali antibiotiki (2). Ena izmed težav v raziskovanju nefrotoksičnosti zdravil je pomanjkanje primernih modelov, ki bi uprizorili patofiziologijo v dovolj visoki kompleksnosti, da bi zagotovili izboljšanje izbire zdravil pri bolnikih, ki jemljejo več zdravil hkrati. V preteklosti je večina nefrotoksičnih raziskav bila osnovana na živalskih poskusih, ki jih je pogosto težko prenesti na zdravljenje ljudi. Hkrati je potrebno pomisliti na cenovno učinkovitost in številna etična vprašanja. Meta-analize so pokazale, da pravilno predvidimo človeški odziv na zdravila zgolj v 10-50 % primerov (3). Ta ocena je zaskrbljujoča zaradi nizke številke kot velikega intervala, kar nas usmerja v iskanje novih metod preizkušanja zdravil.

## PRIMARNE KULTURE ČLOVEŠKIH PROKSIMALNIH TUBULNIH CELIC (PTEC)

Pregled literature razkriva, da so proksimalne tubulne epitelijske celice (PTEC) najbolj raziskan tip ledvičnih celic. Sveže PTEC, ki jih izoliramo iz skorje ledvic, še vedno predstavljajo zlati standard za izgradnjo modelov, razvitih s pomočjo tkivnega inženiringa. Žive človeške PTEC lahko izoliramo direktno iz nasprotnega pola rakavo spremenjene ledvice po nefrektomiji ali pa jih izoliramo iz biopsijskega vzorca nerakavo spremenjene ledvice (4). Redko so na voljo tudi sveže posmrtno darovalčeve ledvice, ki zaradi različnih razlogov (glomeruloskleroza, arterijski plaki in drugi faktorji) niso presajene v prejemnika. Žal pa čas, ki navadno poteče do njihove dostopnosti za izolacijo celic, kakor tudi vzrok za neustreznost darovanja, predstavljata pomembno omejitev pri njihovi uporabi za tkivni inženiring (5).

Osnovni protokoli za izolacijo PTEC celic vključujejo mikrodisekcijo tkivnega vzorca za pridobitev ~1 mm<sup>3</sup> velikih fragmentov, encimsko disociacijo z različnimi encimi (npr. kolagenazo tipa I ali hialuronidazo), filtracijo skozi različne filtre (npr. najlonska večja sita velikosti 300 µm do manjših sit z velikostjo 45 µm), centrifugacijo na podlagi gostotnega gradienta in uporabo selektivnih gojišč, predvsem za doseganje subkultivacije posameznih tipov celic. Tovrstni protokoli naj bi zagotovili izolacijo PTEC celic, ki so v 95% proksimalno tubulnega izvora (4).

## CELIČNI MODELI LEDVIC ČLOVEŠKEGA IZVORA

Celični modeli ledvic človeškega izvora obstajajo v različnih stopnjah kompleksnosti. Najpreprostejše so 2D enoslojne kulture posameznega tipa celic. S pomočjo mehanske obdelave in sejanja ledvičnega tkiva so do sedaj izolirali različne ledvične celice - glomerulne, tubulne, mezangijske celice in podocite (6). Preproste enoslojne kulture lahko nadgradimo z gojenjem enoslojnih kultur na membranah izbrane prepustnosti (za nadzorovan prenos snovi skozi membrano), ki jih nato izpostavimo različnim medijem na obeh straneh membrane. 2D kulture so preproste, stroškovno učinkovite, kompatibilne s standardno laboratorijsko opremo in omogočajo izvajanje visoko zmogljivih testiranj s sočasnimi izvajanjem več eksperimentov pod istimi zunanji pogoji oz. učinkovinami. Glavna omejitev 2D celičnih kultur je njihova struktura, ki navadno slabo oponaša in vivo organizacijo celic, slabši sta tudi interakcija z okolnimi celicami in funkcionalnost v primerjavi z razmerami in vivo, kar lahko vpliva na reprezentativnost in prenosljivost pridobljenih rezultatov. Razvoj novih zdravil pa po drugi strani temelji ravno na zgodnjih rezultatih in vitro testiranj, ki poskušajo uprizoriti farmakodinamiko in farmakokinetiko in vivo, zato je za še boljše reprezentativnost rezultatov potrebno celične modele nadgraditi (7).

PTEC lahko gojimo na polprepustnih membranah, ki omogočajo dostop do njihovih apikalnih in bazalnih domen. Slednje so pomembne za proučevanje dvosmerne izmenjave snovi in sposobnosti ledvičnega odstranjevanja snovi. Predhodne raziskave so pokazale, da PTEC celice gojene na Transwell™ ali kovinskih vstavkih, tvorijo enoslojne kulture z električno upornostjo tipično za PTEC, izražajo presnovne encime, prenašalce, kot tudi njihovo funkcionalnost vse do 5 dni (8). Tako se 2D kulture PTEC največkrat uporabljajo v raziskavah, ki proučujejo poti, s katerimi specifične majhne molekule vstopajo v in zapuščajo celice. Vendar pa je uporaba 2D kultur omejena zgolj na teden ali dva (maksimalno 12 delitev celic), saj celice med delitvijo hitro izgubijo fenotipske značilnosti PTEC (4).



Z razvojem področja tkivnega inženiringa, ki obsega tehnologije »organ-na-čipu« (angl. organ-on-a-chip) ali 3D celične kulture v 3D strukturiranih nosilnih materialih, smo pridobili kompleksnejše modele celičnih kultur, ki so izpostavljeni specifičnim medijem, ki uravnavajo njihovo rast, diferenciacijo in funkcijo. Ti moderni 3D celični modeli omogočajo bolj reprezentativno simulirano okolje, v katerem je mogoče preučevati človeško fiziologijo v zdravih in bolnih tkivih, hkrati pa zagotavljajo izboljšano ogrodje za proučevanje učinkovitosti in toksičnosti učinkovin v primerjavi s predhodnimi metodami nižje kompleksnosti (9).

V raziskavah zasledimo poročila o izolaciji različnih vrst ledvičnih celic (PTEC, mezangijske celice, podociti in ledvične progenitorne celice odraslih) (6). Njihove protokole za izolacijo je potrebno prilagoditi, da bi zagotovili večji izkoristek samih postopkov in daljšo obstojnost celic. Le tako bo mogoče slednje uporabiti za izgradnjo funkcionalnih in vitro modelov ledvic.

## **PTEC V KO-KULTURI**

Naslednja stopnja kompleksnosti in vitro modelov predstavljajo ko-kulture – gojenje različnih tipov celic, ki so tudi in vivo prisotne v bližini in s PTEC neposredno komunicirajo. V osnovi lahko do sedaj pripravljene modele razdelimo na "zdrave", ki posnemajo predvsem fiziološke procese ter "bolezenske", ki so bili pripravljene z namenom raziskovanja patofizioloških procesov.

### **"ZDRAVI" MODELI PTEC V KO-KULTURI**

Ledvice so močno prekrvljen organ, zato so endotelijske celice (EC) nepogrešljive za popolno razumevanje nefrotoksične okvare, transporta zdravil in drugih (pato)fizioloških procesov. Različni predeli ledvice v fizioloških pogojih zahtevajo različne nivoje prepustnosti žilne stene, celice so izpostavljene različnim koncentracijam kisika in osmolalnosti. Žilne strukture so pomembno vključene v osnovne fiziološke mehanizme kot so filtracija in re-absorpcija ter sekrecija snovi. Endotelij ledvice je vključen v proces reaktivnega kisikovega stresa, ima hemodinamsko vlogo, sodeluje pri pro- in anti-trombotičnih procesih ter pri mehanizmih brazgotinjenja (10). Kljub temu, da je že bilo razvitih nekaj protokolov izolacije primarnih EC ledvice, pa so v in vitro modelih pogosteje uporabljene komercialno dobavljive celične linije, z znanimi lastnostmi, kot je na primer človeška EC popkovne vene (HUVEC) (11).

V celične modele želimo vključevati druge vrste celic predvsem z idejo podaljševanja preživetja PTEC in zaradi preučevanja medsebojnih vplivov. S preprosto 2D ko-kulturo PTEC in EC je bilo možno dokazati, da celice bolje izražajo gene vključene v medcelično komunikacijo, komponente zunajceličnega matriksa in membranske transportne beljakovine v primerjavi s posamezno monokulturo. Izboljšati je možno tudi integriteto epiteljske bariere PTEC ter podaljšati preživetje obeh vrst celic (12). Ob EC lahko integriteto modela in preživetje PTEC izboljšajo tudi fibroblasti. Dodaten pomen imajo okoljski pogoji, v katerih so celice gojene, kot na primer koncentracija kisika (13). Izboljšanje fizioloških modelov omogoča še dodatek različnih rastnih faktorjev, kot na primer žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) (angl. vascular endothelial growth factor). Dokazano ga in vitro v manjši meri lahko izločajo PTEC same, v ko-kulturi z EC pa je koncentracija rastnega faktorja pomembno višja, kar je lahko pomemben dejavnik pri podaljševanju preživetja celic, predvsem ob gojenju v istem mediju, ki omogoča zadovoljivo komunikacijo (14). V naprednih mikrofluidnih modelih lahko vsem naštetim mehanizmom celicam dodamo še mehanske dražljaje v obliki pretoka. Takšni modeli so sposobni simulacije osnovnih fizioloških procesov kot na primer sekrecije para-aminohipurne kisline v PTEC (15).

### **"BOLEZENSKI" MODELI PTEC V KO-KULTURI**

Ko-kulture fibroblastov in PTEC sicer lahko služijo tudi kot »zdrav« model, a so v veliki večini usmerjene v raziskave brazgotinjenja tubulointersticijskega prostora. Ledvični fibroblasti so heterogena celična populacija, ki se razlikujejo med seboj glede na del ledvice v katerem se nahajajo. Vsem je skupna njihova funkcija, ki je predvsem vzdrževanje tkivne kohezije, izločanje zunajceličnega matriksa (npr. kolagen tipa I, III, V, laminin, fibronektin, itd.), nekaterih prostaglandinov (npr. prostaglandin E2), vnetnih citokinov (interlevkin 1, tumor nekroza faktor  $\alpha$ ), izločanje hormona eritropoetina in drugo (16). Enako kot pri EC, so tudi protokoli izolacije primarnih fibroblastov redki, večinoma so v uporabi komercialno dobavljive celične linije, ki izvirajo iz ledvice ali drugih organov, na primer kože ali jeter (17).

3D model v obliki organoida je bil zmožen simulacije nefrotoksične poškodbe in je v primerjavi z

monokulturo fibroblastov in ko-kulturo, ki ni bila izpostavljena toksičnim snovem bistveno boljše simuliral preobrazbo v miofibroblaste (17). Tudi ko-kulture z EC so lahko uporabljene v namen simulacije bolezenskih stanj. Uporaba mikrofluidnih modelov je pripeljala do poškodbe celic ob simulaciji ishemije in ponovne vzpostavitve pretoka krvi in nefrotoksične poškodbe celic ob dodatku kemoterapevtika cisplatina in antibiotika tobramicina (18).

## DRUGE KOMBINACIJE CELIC V OBLIKI KO-KULTUR

Do sedaj najkompleksnejše modele v obliki ko-kultur predstavljajo mikrofluidni modeli sestavljeni iz več kot dveh tipov celic. S pomočjo podocitov, PTEC in EC je bil pripravljen »organ-na-čipu«, ki je zajemal tako glomerul kot proksimalni tubul. Vključeval je tudi simulacijo glomerulne bazalne membrane ter simuliral pretok krvi in urina. Sposoben je bil daljših eksperimentov, celice so izražale pomembne značilnosti s funkcionalnimi tesnimi stiki med celicami. Model je bil sposoben simulacije osnovnih fizioloških mehanizmov in simulacije nefrotoksičnosti cisplatina in doksorubicina. Uporabljene celice pa so bile izolirane iz podgan, kar predstavlja slabost tega sicer naprednega modela (19).

V kombinaciji s PTEC so bile gojene tudi nekatere druge vrste celic, predvsem z namenom raziskovanja specifičnih patofizioloških vprašanj na področju nefrologije. Cilj raziskav ni bil izgradnja kompleksnih modelov z namenom čim boljšega posnemanja in vivo tkiva, temveč iskanje odgovorov na ciljna, ozko usmerjena vprašanja, na katera bi lahko odgovorili že preprostejši in vitro modeli. Tako so bile PTEC kultivirane skupaj z mezenhimskimi matičnimi celicami kostnega mozga, imunskimi celicami – limfociti, monociti in makrofagi ter adipociti (20).

## ZAKLJUČEK

Tkivni inženiring in razvoj in vitro modelov predstavlja hitro razvijajoče področje, ki obeta biomedicinski napredek in dodaten razvoj personalizirane medicine. Večina kompleksnih modelov, ki sicer ponujajo napredne rezultate, za vir celic še vedno uporablja živalske ali »nesmrtne« človeške celične linije. Izziv prihodnosti ostaja razvoj kompleksnih funkcionalnih in vitro modelov primarnih človeških celičnih tipov ledvic za proučevanje (patofizioloških procesov in nefrotoksičnosti).

## LITERATURA

- Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Annals of internal medicine*. 2016;165(7):473-81.
- Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *American family physician*. 2008;78(6):743-50.
- Davies JA, Chang CH, Lawrence ML, Mills CG, Mullins JJ. Engineered kidneys: principles, progress, and prospects. *Advances in Regenerative Biology*. 2014;1(1):24990.
- Davies J. Engineered renal tissue as a potential platform for pharmacokinetic and nephrotoxicity testing. *Drug discovery today*. 2014;19(6):725-9.
- Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zager RA, Torok-Storb B. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney. *Kidney international*. 1994;45(1):48-57.
- Lipps C, May T, Hauser H, Wirth D. Eternity and functionality - rational access to physiologically relevant cell lines. *Biol Chem*. 2013;394(12):1637-48.
- DesRochers TM, Palma E, Kaplan DL. Tissue-Engineered Kidney Disease Models. *Advanced drug delivery reviews*. 2014;0:67-80.
- Kaku Y, Taguchi A, Tanigawa S, Haque F, Sakuma T, Yamamoto T, et al. PAX2 is dispensable for in vitro nephron formation from human induced pluripotent stem cells. *Scientific reports*. 2017;7(1):4554.
- Masereeuw R, Vriend J, Wilmer M. Chapter 82 - Kidney-on-a-Chip: Technologies for Studying Pharmacological and Therapeutic Approaches to Kidney Repair. In: Orlando G, Remuzzi G, Williams DF, editors. *Kidney Transplantation, Bioengineering and Regeneration*: Academic Press; 2017. p. 1119-33.
- Fogo AB, Kon V. The glomerulus—a view from the inside—the endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(9):1388-97.
- Medina-Leyte DJ, Domínguez-Pérez M, Mercado I, Villarreal-Molina MT, Jacobo-Albavera L. Use of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) as a model to study cardiovascular disease: A review. *Applied Sciences*. 2020;10(3):938.
- Tasnim F, Zink D. Cross talk between primary human renal tubular cells and endothelial cells in cocultures. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2012;302(8):F1055-F62.
- Piossek F, Beneke S, Schlichenmaier N, Mucic G, Drewitz S, Dietrich dr. Physiological oxygen and co-culture with human fibroblasts facilitate in vivo-like properties in human renal proximal tubular epithelial cells. *Chemico-Biological Interactions*. 2022;109959.
- Villegas G, Lange-Sperandio B, Tufro A. Autocrine and paracrine functions of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal tubular epithelial cells. *Kidney international*. 2005;67(2):449-57.
- Chapron A, Chapron BD, Hailey DW, Chang S-Y, Imaoka T, Thummel KE, et al. An improved vascularized, dual-channel microphysiological system facilitates modeling of proximal tubular solute secretion. *ACS pharmacology & translational science*. 2020;3(3):496-508.
- Sato Y, Yanagita M. Resident fibroblasts in the kidney: a major driver of fibrosis and inflammation. *Inflammation and regeneration*. 2017;37:1-7.
- Nugraha B, Mohr MA, Ponti A, Emmert MY, Weibel F, Hoerstrup SP, et al. Monitoring and manipulating cellular crosstalk during kidney fibrosis inside a 3D in vitro co-culture. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-11.
- Vormann MK, Tool LM, Ohbuchi M, Gijzen L, van Vught R, Hankemeier T, et al. Modelling and prevention of acute kidney injury through ischemia and reperfusion in a combined human renal proximal tubule/blood vessel-on-a-chip. *Kidney360*. 2022;3(2):217.
- Qu Y, An F, Luo Y, Lu Y, Liu T, Zhao W, et al. A nephron model for study of drug-induced acute kidney injury and assessment of drug-induced nephrotoxicity. *Biomaterials*. 2018;155:41-53.
- Bhatia SN, Ingber DE. Microfluidic organs-on-chips. *Nature biotechnology*. 2014;32(8):760-72.

# VPLIV PANDEMIJE COVID-19 NA PRIČETEK DIALIZNEGA ZDRAVLJENJA V UKC MARIBOR

## THE EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON THE START OF DIALYSIS TREATMENT IN UMC MARIBOR

**Nejc Piko<sup>1</sup>, Benjamin Dvoršak<sup>2</sup>, Robert Ekart<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

**Uvod.** Epidemija COVID-19 (angl. coronavirus disease – 2019) je imela pomemben vpliv na zagotavljanje dializnega zdravljenja. Namen naše raziskave je bila analiza vpliva epidemije na dializno zdravljenje v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor.

**Metode.** Retrospektivno smo analizirali podatke o bolnikih (n = 119), ki so pričeli z dializnim zdravljenjem (hemodializo - HD ali peritonealno dializo - PD) na Oddelku za dializo UKC Maribor v dveh obdobjih, in sicer pred COVID-19 epidemijo (1.3.2018 – 29.2.2020; skupina 1, n = 56) ter v obdobju 2 let v času COVID-19 epidemije (1.3.2020 – 28.2.2022; skupina 2, n = 63).

**Rezultati.** Obe skupini sta bili primerljivi po starosti, spolu in vzrokih za končno ledvično odpoved (KLO). V skupini 1 je bilo 87,5 % bolnikov predhodno vodenih v nefrološki ambulanti, v skupini 2 pa 88,9 %; p = 0,642. Delež bolnikov, ki so imeli pred pričetkom nadomestnega zdravljenja KLO opravljeno predializno izobraževanje, je bil med obema skupinama primerljiv (skupina 1 76,8 %, skupina 2 82,5 %; p = 0,816). V skupini 2 se je več bolnikov odločilo za PD (22,2 vs 10,7 %; p < 0,001). V skupini 2 je več bolnikov pričelo HD preko katetra (42,9 vs 16,1 %; p = 0,055). Delež smrti zaradi COVID-19 je bil v obeh skupinah nizek (3,2 %).

**Zaključek.** V času epidemije smo beležili porast števila bolnikov na PD, pri HD bolnikih pa porast števila vstavljenih HD katetrov. Smrtnost zaradi COVID-19 je bila nizka.

**Ključne besede:** COVID-19; končna ledvična odpoved; hemodializa; peritonealna dializa;

### ABSTRACT

**Introduction.** The epidemic of COVID-19 (coronavirus disease - 2019) has had a significant impact on the initiation of dialysis treatment. The aim of our study was to analyse the impact of the epidemic on dialysis treatment at the University Medical Centre (UMC) Maribor.

**Methods.** We retrospectively analysed data from patients (n=119) who started dialysis treatment (hemodialysis - HD or peritoneal dialysis - PD) in two periods, namely before the COVID-19 epidemic (March 1, 2018 – February 29, 2020; group 1, n=56) and in a two-year period during the COVID-19 epidemic (March 1, 2020 – February 28, 2022; group 2, n = 63).

**Results.** Both groups were comparable in terms of age, gender and causes of end-stage kidney disease (ESKD). In group 1, 87.5 % of patients had previously been treated in a nephrology outpatient clinic, in group 2 it was 88.9 % (p = 0.642). The proportion of patients who had undergone pre-dialysis education before the start of replacement therapy was comparable in both groups (group 1 76.8 %, group 2 82.5 %; p = 0.816). More patients in group 2 started PD (22.2 vs. 10.7 %; p < 0.001). More patients in group 2 started HD via a catheter (42.9 vs. 16.1 %; p = 0.055). The proportion of deaths due to COVID-19 was low in both groups (3.2%).

**Conclusion.** During the epidemic, we recorded an increase in the number of PD patients and an increase in HD catheter insertions. Mortality from COVID-19 was low.

**Keywords:** COVID-19; end stage kidney failure; hemodialysis; peritoneal dialysis;

## UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija je zaradi porasta okužb z virusom SARS-Cov-2 (angl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) in visoke nevarnosti za javno zdravje, z marcem 2020 razglasila svetovno pandemijo. Do 19. januarja 2024 je bilo na svetu zabeleženih več kot 7 milijonov smrti zaradi COVID-19 (angl. coronavirus disease 2019), številni bolniki pa so po preboleli okužbi imeli zaplete, kot so trombembolični dogodki, poslabšanja predobstojećih kroničnih obolenj ter postkovidni sindrom (1).

Raziskave so pokazale, da imajo bolniki s kronično ledvično boleznijo (KLB) povečano tveganje za težji potek COVID-19, kar je posledica številnih pridruženih obolenj, krhkosti ter oslabiljenega imunskega sistema. Bolniki s KLB, ki potrebujejo zdravljenje v intenzivni enoti zaradi težko potekajoče COVID-19 okužbe, imajo bistveno višjo umrljivost, po drugi strani pa je okužba s COVID-19 povezana z večjo verjetnostjo nastanka tako akutne, kakor tudi kronične okvare ledvic (2).

Nekateri avtorji so poročali o težavah pri zagotavljanju optimalnega dializnega zdravljenja za bolnike s KLB v času pandemije, predvsem zaradi ohromljenega zdravstvenega sistema, zmanjšane dostopnosti ter posledično slabše priprave bolnikov na pričetek kroničnega zdravljenja s hemodializo ali peritonealno dializo (3, 4).

Namen naše raziskave je bila analiza in primerjava bolnikov, ki so pričeli s hemodializo ali peritonealno dializo v dializnem centru Univerzitetnega kliničnega centra Maribor v dveh obdobjih, in sicer v obdobju dveh let pred COVID-19 epidemijo ter v obdobju dveh let v času COVID-19 epidemije.

## METODE DELA

Retrospektivno smo analizirali podatke o bolnikih, ki so pričeli z dializnim zdravljenjem (hemodializo ali peritonealno dializo) na Oddelku za dializo Klinike za interno medicino Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor v dveh obdobjih, in sicer pred COVID-19 epidemijo (1.3.2018 – 29.2.2020; skupina 1) ter v obdobju dveh let med COVID-19 epidemijo (1.3.2020 – 28.2.2022; skupina 2).

V raziskavo smo vključili samo tiste bolnike, ki so pričeli s kronično dializo na novo, v sklopu zdravljenja končne ledvične odpovedi. Bolnike, ki so bili predhodno že kadarkoli zdravljeni z nadomestnim zdravljenjem ledvične odpovedi (akutna ledvična okvara, zdravljenje z dializo v drugem centru), smo iz raziskave izključili. Analizirali smo osnovne demografske podatke bolnikov s poudarkom na osnovnem vzroku končne ledvične odpovedi, prav tako smo analizirali podatke o predhodnem vodenju v nefrološki ambulanti ter morebitnem opravljenem predializnem izobraževanju. Primerjali smo število bolnikov, ki so se odločili za posamezen način zdravljenja z dializo v obeh obdobjih. Pri hemodializnih bolnikih smo analizirali vrsto žilnega pristopa ob začetku zdravljenja s hemodializo. Zbrali smo tudi podatke o številu bolnišničnih obravnav ter umrljivosti bolnikov. Podatke smo statistično obdelali z uporabo osnovnih statističnih metod s pomočjo programa SPSS®, verzija 29. Vrednosti  $p < 0,05$  so bile statistično pomembne.

## REZULTATI

Celokupno smo v raziskavo vključili 119 bolnikov. V skupino 1 je bilo vključenih 56 bolnikov (povprečna starost  $65,4 \pm 15,2$  let; razpon 18 – 90 let), v skupino 2 pa 63 bolnikov (povprečna starost  $63,1 \pm 16,2$  let; razpon 22 – 88 let). Obe skupini se v povprečni starosti nista statistično pomembno razlikovali ( $p = 0,170$ ). Delež moških je bil v skupini 2 nekoliko višji (69,1 vs 57,1 %,  $p = 0,010$ ). V skupini 1 je bilo 49/56 bolnikov (87,5 %) predhodno vodenih v nefrološki ambulanti, v skupini 2 je bil ta delež bolnikov primerljiv (56/63, 88,9 %). Razlika ni bila statistično pomembna ( $p = 0,642$ ). Delež bolnikov, ki so imeli pred pričetkom nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi opravljeno predializno izobraževanje, je bil med obema skupinama primerljiv (skupina 1 76,8 % (43/56), skupina 2 82,5 % (52/63);  $p = 0,816$ ).

Vodilni vzroki za končno ledvično odpoved so bili pri obeh skupinah bolnikov primerljivi, prikazani so v Tabeli 1 ( $p = 0,595$ ).

Tabela 1. Najpogostejši vzroki za končno ledvično odpoved pri obeh skupinah bolnikov.

Skupina 1 (n, %)	Skupina 2 (n, %)
Sladkorna bolezen tipa 1 ali 2 (23; 41,1 %)	Arterijska hipertenzija (22; 34,9 %)
Arterijska hipertenzija (15; 26,8 %)	Sladkorna bolezen tipa 1 ali 2 (21; 33,3 %)
Policistična degeneracija ledvic (4; 7,1 %)	Policistična degeneracija ledvic (6; 9,5 %)
IgA glomerulonefritis (3; 5,4 %)	IgA glomerulonefritis (3; 4,8 %)
Druge glomerulne bolezni (membranska nefropatija, vaskulitisi, sistemski lupus eritematozus) (4; 7,1 %)	Druge glomerulne bolezni (membranska nefropatija, vaskulitisi, sistemski lupus eritematozus) (4; 6,3 %)

V skupini 1 se je za hemodializo odločilo 50 bolnikov (89,3 %), v skupini 2 pa 49 bolnikov (77,8 %). Delež bolnikov, ki so se odločili za peritonealno dializo, je bil v skupini 2 pomembno višji (10,7 % vs 22,2 %), razlika je bila statistično pomembna ( $p < 0,001$ ).

Vrste žilnih pristopov ob pričetku hemodializnega zdravljenja so prikazane v Tabeli 2. Razvidno je, da je v skupini 2 bistveno več bolnikov pričelo hemodializno zdravljenje preko vstavljenega hemodializnega katetra (9 vs 22), ta razlika pa je bila na meji statistične pomembnosti ( $p = 0,055$ ). Dobri dve tretjini bolnikov v skupini 1 sta pričeli hemodializno zdravljenje z arteriovensko fistulo, medtem ko je v skupini 2 začela hemodializno zdravljenje na ta način le dobra tretjina bolnikov (tabela 2).

Tabela 2. Primerjava deležev posameznih pristopov v času pričetka z nadomestnim zdravljenjem ledvične odpovedi.

Pristop ob pričetku zdravljenja	Skupina 1, n (%)	Skupina 2, n (%)
Peritonealni kateter	6 (10,7)	14 (22,2)
Arteriovenska fistula	39 (69,6)	22 (34,9)
Arteriovenski graft	2 (3,6)	0 (0)
Hemodializni kateter	9 (16,1)	27 (42,9)

Primerjali smo skupno število bolnišničnih zdravljenj v obeh skupinah bolnikov v opazovalnem obdobju. V skupini 1 je bilo v obdobju med 1.3.2018 – 29.2.2020 zabeleženih celokupno 48 bolnišničnih zdravljenj, v skupini 2 v obdobju 1.3.2020 – 28.2.2022 pa 58 bolnišničnih zdravljenj. Razlika med obema skupinama ni bila statistično pomembna ( $p = 0,397$ ). Zaradi okužbe z virusom SARS-Cov-2 je bilo v skupini 2 skupno zabeleženih 11 hospitalizacij (19 % vseh hospitalizacij). Naknadno smo pregledali še podatke iz skupine 1 in ugotovili, da so v času COVID-19 epidemije ti bolniki imeli celokupno dodatnih 6 hospitalizacij zaradi okužbe s SARS-Cov-2.

Pregledali smo tudi podatke o umrljivosti bolnikov iz obeh skupin, in sicer v obdobju od 1.3.2018 do 20.1.2024 oziroma smrti bolnika. Ugotovili smo, da je v tem obdobju umrlo skupno 31 bolnikov iz skupine 1 (55,4 %), od tega samo eden (3,2 %) neposredno zaradi okužbe s SARS-Cov-2. Iz skupine 2 je umrlo 22 bolnikov (34,9 %), od tega dva (3,2 %) neposredno zaradi COVID-19. Razlika v umrljivosti med obema skupinama ni bila statistično pomembna ( $p = 0,059$ ). Pomembno je izpostaviti, da je imela skupina 2 bistveno krajši opazovalni čas (1420 vs 2151 dni).

## RAZPRAVA

V naši raziskavi smo ugotovili, da v UKC Maribor v času COVID-19 epidemije nismo ugotovili pomembnega porasta v deležu novih dializnih bolnikov, prav tako je bila populacija bolnikov primerljiva tisti v dvoletnem obdobju pred COVID-19 epidemijo. Navkljub epidemiji je večina bolnikov bila ustrezno pripravljena na dializo s predhodnim vodenjem v nefrološki ambulanti ter predializnim izobraževanjem. Ugotavljali smo porast v številu bolnikov, ki so se odločili za peritonealno dializo. Pomembno se je povečal delež bolnikov, ki so hemodializo pričeli preko vstavljenega hemodializnega katetra in ne preko arteriovenske fistule. Število hospitalizacij pomembneje ni porastlo, prav tako smo znotraj te populacije bolnikov ugotavljali nizko pogostnost smrti zaradi COVID-19.

Raziskava ameriških avtorjev Noce s sodelavci iz leta 2023 je pokazala, da so bili vključeni bolniki ( $n = 172$ ) v času COVID-19 epidemije z dostopnostjo do dializnega zdravljenja in izkušnjo dializnega zdravljenja zadovoljni. Avtorji so izpostavili predvsem visoko stopnjo zadovoljstva med bolniki zaradi ohranjanja socialnih stikov tekom dialize v času, ko so bili ljudje pogosto izolirani (4). V nasprotju z navedeno raziskavo podatki iz Indije kažejo na velike težave pri zagotavljanju kroničnega dializnega zdravljenja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Prasad je s sodelavci izvedel raziskavo, v katero so vključili bolnike iz 19 bolnišnic. Ugotovili so, da se je celokupno število dializnih bolnikov v času COVID-19 epidemije zmanjšalo iz 2517 na 2404. Skoraj 30 % bolnikov je občasno izpustilo dializno zdravljenje, 5 % bolnikov pa je prenehalo hoditi na hemodialize v dializne centre (5). Izrazite geografske razlike v dostopnosti do dializnega zdravljenja so bile potrjene tudi v raziskavi avtorjev Robinson s sodelavci (6). Rezultati naše raziskave so pokazali, da je bilo število novih dializnih bolnikov v času COVID-19 epidemije primerljivo tistemu neposredno pred epidemijo, prav tako sta bili obe skupini primerljivi po starosti, spolu ter vzroku končne ledvične odpovedi. Ugotovili smo tudi, da je velika večina bolnikov bila predhodno vodenih v nefrološki ambulanti, vzpodbudno pa je tudi dejstvo, da so imeli bolniki v času epidemije v veliki večini opravljeno predializno izobraževanje (82,5 %). Predializno izobraževanje je po naših izkušnjah in podatkih številnih raziskav ključno pri zagotavljanju opolnomočenosti in sodelovanja bolnikov pri zdravljenju, izboljša tudi zadovoljstvo in prognozo bolnikov (7, 8).

Vpliv epidemije na pogostnost zdravljenja s peritonealno dializo je po podatkih številnih raziskav različen. Kanadski avtor Canney je s sodelavci izvedel raziskavo, v katero so vključili bolnike, ki so pričeli z dializnim zdravljenjem med 17. marcem 2018 in 1. julijem 2020. Ugotovili so, da je bila pogostnost pričetka s peritonealno dializo v tem obdobju nekoliko višja kot v letih pred epidemijo. Njihove izsledke so pojasnili predvsem z dejstvom, da so si bolniki želeli več neodvisnosti v času epidemije, manj stika z drugimi ljudmi zaradi zmanjšanja verjetnosti okužbe s SARS-Cov-2, prav tako pa je bila pomembna prednost, da so nefrologi sami ob postelji bolnika vstavljali peritonealne katetre. Pomembnih zapletov vstavitve in zdravljenja s peritonealno dializo v opazovalnem obdobju niso beležili (9). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi Bahat in sodelavci, ki so potrdili tudi nižjo obolevnost zaradi COVID-19 med bolniki s peritonealno dializo, kar je še dodatno pripomoglo k večjemu deležu bolnikov na peritonealni dializi (10). V Združenih državah Amerike pa so po drugi strani ugotovili upad v številu bolnikov, ki so pričeli s peritonealno dializo v obdobju COVID-19 epidemije. Navedeno so pojasnili z nižjim deležem odkrite napredovale KLB v enakem obdobju, kar je dokaz zmanjšane dostopnosti bolnikov do zdravstvenega sistema in nefrologov. Prekomerno obremenjeni nefrologi so bili manj vpleteni v proces izobraževanja bolnikov, s tem je zmanjšala tudi osveščenost bolnikov o možnosti peritonealne dialize. Številne bolnišnice so prenehale z vstavitvami peritonealnih katetrov zaradi elektivne narave le-teh posegov. Vse navedeno je doprineslo do tega, da se je delež bolnikov na peritonealni dializi v času COVID-19 epidemije v Združenih državah Amerike pomembno zmanjšal (11). Naši rezultati potrjujejo ohranjen dostop bolnikov do nefrologov, visoko stopnjo predializnega izobraževanja (ki ni upadla v primerjavi z obdobjem pred epidemijo) ter porast števila bolnikov, ki so pričeli s peritonealno dializo v času COVID-19 epidemije. Velika večina izmed vključenih bolnikov ni potrebovala bolnišničnega zdravljenja zaradi COVID-19 okužbe, prav tako nismo beležili povečane potrebe po bolnišničnem zdravljenju v času epidemije (zaradi katerega koli vzroka). Poudariti je potrebno, da smo analizirali zgolj podatke za nove dializne bolnike in ne za vse dializne bolnike v našem dializnem centru (torej tiste, ki so bili dializno odvisni že predhodno). Da bi natančneje razumeli vpliv COVID-19 epidemije na število in trajanje hospitalizacij, bi morali analizirati vse naše dializne bolnike, ne glede na datum pričetka z nadomestnim zdravljenjem.

V naši raziskavi smo ugotavljali pomemben porast deleža bolnikov, ki so v času COVID-19 epidemije pričeli hemodializno zdravljenje preko centralnega hemodializnega katetra. Navedeno pripisujemo predvsem

oteženemu dostopu bolnikov do žilnih kirurgov v času epidemije. Podobne izkušnje imajo tudi nekateri centri iz tujine, ki so prav tako beležili pomemben porast v številu vstavljenih dializnih katetrov med epidemijo (12).

Ugotovili smo tudi sorazmerno visoko umrljivost bolnikov, ki so pričeli z dializnim zdravljenjem pred epidemijo. Več kot polovica teh bolnikov je namreč umrlo v preučevanem obdobju (čas opazovanja 2151 dni, oziroma 5,9 let). Navedeno se sklada s podatki iz literature, ki navajajo, da je 5-letno preživetje dializnih bolnikov nižje od 50 %, stopnja umrljivosti je najvišja ravno v začetnih dveh letih po pričetku hemodialize (13). Umrljivost bolnikov v skupini 2 je bila v času epidemije vsled krajšega opazovalnega obdobja pričakovano nekoliko nižja. Vzrokov umrljivosti v naši raziskavi nismo preučevali, smo pa med vključenimi bolniki ugotovili nizko stopnjo umrljivosti zaradi okužbe z virusom SARS-Cov-2 (3,2 % v obeh skupinah). Če bi v raziskavo zajeli bolnike, ki so bili že predhodno zdravljeni s hemodializo ali peritonealno dializo, bi bila ta številka višja. Podatki iz literature namreč kažejo pri dializnih bolnikih v povprečju 13 % umrljivost zaradi COVID-19 (14, 15).

## ZAKLJUČEK

Rezultati naše raziskave kažejo na to, da je bil dostop bolnikov do nefrološke obravnave in predializnega izobraževanja v času COVID-19 epidemije v naši ustanovi ohranjen in primerljiv tistemu pred epidemijo. Ugotovili smo porast v deležu bolnikov, ki so pričeli s peritonealno dializo, med hemodializnimi bolniki pa se je povečal delež tistih, ki so hemodializo pričeli preko vstavljenega dializnega katetra. Obolenost, potreba po hospitalizaciji in umrljivost zaradi COVID-19 so bile v preučevani populaciji nizke.

## LITERATURA

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60.
2. Oruc A, Aktas N, Dogan I, Akgur S, Ocakoglu G, Ersoy A. The perspectives of dialysis patients about the Covid-19 pandemic and differences between the modalities. *Ther Apher Dial.* 2022;26(1):178-84.
3. Brown EA, Perl J. Increasing Peritoneal Dialysis Use in Response to the COVID-19 Pandemic: Will It Go Viral? *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1928-30.
4. Noce EM, Brereton L, Zorzanello M, Aklilu A, Anders E, Bernal M, et al. Dialysis Patient Experiences During the COVID-19 Pandemic: A Survey Study. *Kidney Med.* 2023;5(7):100673.
5. Prasad N, Bhatt M, Agarwal SK, Kohli HS, Gopalakrishnan N, Fernando E, et al. The Adverse Effect of COVID Pandemic on the Care of Patients With Kidney Diseases in India. *Kidney Int Rep.* 2020;5(9):1545-50.
6. Robinson BM, Guedes M, Alghonaim M, Cases A, Dasgupta I, Gan L, et al. Worldwide Early Impact of COVID-19 on Dialysis Patients and Staff and Lessons Learned: A DOPPS Roundtable Discussion. *Kidney Med.* 2021;3(4):619-34.
7. Shukla AM, Easom A, Singh M, Pandey R, Rotaru D, Wen X, et al. Effects of a Comprehensive Predialysis Education Program on the Home Dialysis Therapies: A Retrospective Cohort Study. *Perit Dial Int.* 2017;37(5):542-7.
8. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, et al. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality—a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(11):3426-33.
9. Canney M, Er L, Antonsen J, Copland M, Singh RS, Levin A. Maintaining the Uptake of Peritoneal Dialysis During the COVID-19 Pandemic: A Research Letter. *Can J Kidney Health Dis.* 2021;8:2054358120986265.
10. Aydin Bahat K, Parmaksiz E. Peritoneal Dialysis or Hemodialysis for Patients Starting Dialysis in the COVID-19 Pandemic? *Turkish Journal of Nephrology.* 2021;31(1):23-6.
11. AbiFaraj F, Lee D, Lacovara M, Kapoor T, Seshasai R, Bansal S, et al. Survey of Peritoneal Dialysis Patients' Challenges and Experiences during the COVID-19 Pandemic: A Multicenter Study in the United States. *Kidney360.* 2023;4(9):e1276-e85.
12. Arenas Jimenez MD, Méndez A, Furaz K, Botella A, Yetman D, Cazar R, et al. Impact of the COVID pandemic on vascular access creation for haemodialysis in 16 Spanish haemodialysis centres. *Clin Kidney J.* 2022;15(7):1340-7.
13. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85(1):158-65.
14. Yavuz D, Karagöz Özen DS, Demirağ MD. COVID-19: mortality rates of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(10):2713-8.
15. Hemmelder MH, Noordzij M, Vart P, Hilbrands LB, Jager KJ, Abrahams AC, et al. Recovery of dialysis patients with COVID-19: health outcomes 3 months after diagnosis in ERACODA. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1140-51.





# AORTNA STENOZA PRI DIALIZNIH BOLNIKIH V UKC MARIBOR

## AORTIC STENOSIS IN DIALYSIS PATIENTS IN UMC MARIBOR

**Tadej Zorman<sup>1</sup>, Tina Stropnik Galuf<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicine, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

**Uvod:** Aortna stenoza je najpogostejša bolezen srčnih zaklopk v razvitem svetu. Pojavlja se predvsem pri starejših kot posledica degenerativnih sprememb. Bolniki s kronično ledvično boleznijo ali končno ledvično odpovedjo na zdravljenju z dializo so v primerjavi s splošno populacijo izpostavljeni večjemu tveganju razvoja in napredovanja aortne stenoze kot tudi večjemu tveganju zapletov in umrljivosti po menjavi aortne zaklopke.

**Metode:** Retrospektivno smo pregledali podatke vseh kroničnih dializnih bolnikov v UKC Maribor v obdobju od 1.1.2000 do 1.2.2024, ki so imeli postavljeno diagnozo aortne stenoze in pri katerih je bil zaradi simptomatske aortne stenoze opravljen poseg na aortni zaklopki. Podatke smo iskali v bolnišničnem informacijskem sistemu.

**Rezultati:** V raziskavo je bilo zajetih 83 odraslih dializnih bolnikov s postavljeno diagnozo aortne stenoze. Od teh je imelo zaradi simptomatske aortne stenoze poseg na zaklopki opravljenih 19 (23 %) bolnikov. Najpogosteje je bila opravljena kirurška menjava zaklopke. Preživetje v prvih 30 dnevih po posegu je bilo 100 %, do dve leti po posegu je preživel 68 % bolnikov.

**Zaključek:** Aortna stenoza je najpogostejša bolezen srčnih zaklop s še posebej hitrim napredovanjem pri dializnih bolnikih. Pomembno je pravočasno odkrivanje in redno sledenje bolnikov z aortno stenozo. V primeru simptomatske aortne stenoze je potreben multidisciplinaren pristop k zdravljenju.

**Ključne besede:** aortna stenoza; menjava zaklopke; dializa;

### ABSTRACT

**Introduction:** Aortic stenosis is the most common valvular heart disease in industrialised countries. It occurs mainly in older people as a result of degenerative changes to the valve. Patients with chronic kidney disease or end-stage kidney disease on dialysis are at higher risk of developing and progressing aortic stenosis and a higher risk of complications and mortality after aortic valve replacement than the general population.

**Methods:** We retrospectively analysed the data of all chronic dialysis patients at UMC Maribor between January 1, 2000, and February 1, 2024, who were diagnosed with aortic stenosis and underwent aortic valve replacement surgery due to symptomatic aortic stenosis. The data was taken from the hospital's medical records system.

**Results:** 83 adult hemodialysis patients diagnosed with aortic stenosis were included in the study. Of these patients, 19 (23%) underwent valve replacement due to symptomatic aortic stenosis. The most common procedure was surgical valve replacement. 68% of patients lived up to two years after the procedure, and none of the patients died within the first 30 days after the procedure.

**Conclusion:** Aortic stenosis is the most common valvular heart disease that progresses particularly rapidly in dialysis patients. Timely detection and regular follow-up of patients with aortic stenosis is important. In the case of symptomatic aortic stenosis, a multidisciplinary treatment approach is required.

**Keywords:** aortic stenosis; valve replacement; dialysis;

## UVOD

Bolezni srčnih zaklopk imajo visoko prevalenco pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) in končno ledvično odpovedjo (KLO) (1,2). Bolniki s KLB, KLO in presajeno ledvico imajo večjo tveganje razvoj srčno-žilnih bolezni, vključno z boleznimi srčnih zaklopk, ki so povezane tudi z višjo umrljivostjo. Najpogostejša tako v splošni populaciji kot med bolniki s KLB in KLO je aortna stenoza (AS), katere prevalenca narašča s starostjo, stopnjo KLB in trajanjem dializnega zdravljenja (1,3). Po podatkih ameriškega registra (United States Renal Data System) je bila leta 2017 prevalenca bolezni srčnih zaklopk pri bolnikih s KLB 14 %, od tega je bila aortna stenoza prisotna pri 9,5 % bolnikov, v splošni splošni populaciji je bila prevalenca le-te 3,5% (1). Med hemodializnimi bolniki je prevalenca aortne stenoze višja in znaša 4 do 20 %, od tega je simptomatska pri 3 do 9 % bolnikov (4,5).

Etiološko je aortna stenoza pri bolnikih s KLB najpogosteje (v 91%) posledica degenerativnih sprememb zaklopke. Te se pri dializnih bolnikih pričnejo razvijati že okoli 10 let prej kot pri splošni populaciji (6). Vzrok zanje ni le delovanje strižnih sil ob turbulentnem pretoku krvi in visokih tlačnih gradientih čez zaklopko, temveč gre tudi za prisotnost aktivnega vnetnega procesa, kar vodi do fibroze, zadebelitve zaklopke in kalcifikacij (7,8). Na omenjene vzroke ne vplivajo le t.i. tradicionalni dejavniki tveganja (starost, sladkorna bolezen, kajenje, dislipidemija, debelost), temveč tudi dejavniki, ki so značilni za bolnike s KLB/KLO – hiperfosfatemija, sekundarni hiperparatiroidizem, pomanjkanje ali presežek vitamina D, hipervolemija, podhranjenost, uremija, anemija in dializna arteriovenska fistula (1–3,8). Napredovanje aortne stenoze je hitrejše pri bolnikih s KLB/KLO kot pri splošni populaciji (1,3,6,8,9), kot tudi pri bolnikih zdravljenih s hemodializo kot pa s peritonealno dializo (6,8). Hitrost napredovanja aortne stenoze, to je zmanjševanje površine ustja zaklopke, je hitrejša pri hemodializnih bolnikih in sicer do 0,19 cm<sup>2</sup>/leto, pri bolnikih s KLB do 0,1 cm<sup>2</sup>/leto, v splošni polpulaciji pa 0,07 cm<sup>2</sup>/leto (1,7,9).

Aortna stenoza je napredujoča in dolgo asimptomatska bolezen. Levi prekat zaradi povečanega tlaka ob zoženi aortni zaklopki kompenzatorno hipertrofira. Simptomi bolezni nastopijo ob dekompenzaciji levega prekata in se kažejo kot dispneja ob naporu, angina pectoris, srčno popuščanje, palpitacije, motnje srčnega ritma, oslabelost, padec krvnega tlaka med naporom in med ali po hemodializi, omotica, sinkopa, nenadna srčna smrt. Prepoznavanje teh simptomov je še posebej težko v populaciji dializnih bolnikov, saj je vzrok zanje lahko tudi anemija, hipervolemija in koronarna bolezen (2,6–8).

Ključna preiskava za odkrivanje in spremljanje bolnikov z aortno stenozo je transtorakalni ultrazvok srca. Omogoča nam prikaz morfoloških in funkcijskih značilnosti aortne zaklopke in levega prekata ter tako omogoči oceno stopnje aortne stenoze in s tem nadaljnje postopke obravnave oz. zdravljenja bolnika (2,10).

Zdravljenje bolnikov z aortno stenozo temelji na trenutnih priporočilih Evropskega kardiološkega združenja, ki pa niso posebej prilagojena bolnikom s KLB in KLO (2). Ocena stopnje aortne stenoze temelji na klinični sliki in ehokardiografsko pridobljenimi meritvami (ocena največje hitrosti in tlačnega gradienta, površina ustja aortne zaklopke). Huda aortna stenoza je v osnovi opredeljena s srednjim gradientom  $\geq 40$  mmHg, maksimalno hitrostjo  $\geq 4$  m/s in površino aortnega ustja  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup> (10).

Zdravljenje bolnikov s simptomatsko aortno stenozo je lahko konzervativno (terapija srčnega popuščanja, nadzor stanja volemije pri dializnih bolnikih) ali z menjavo aortne zaklopke (6,10). Nezdravljena simptomatska aortna stenoza ima slabo prognozo, učinkovite farmakoterapije, ki bi upočasnila njeno napredovanje, pa žal ni (6). Pričakovano preživetje konzervativno zdravljenih ne-dializnih bolnikov s simptomatsko aortno stenozo je 2-3 leta (11).

Edina učinkovita oblika zdravljenja je menjava aortne zaklopke, ki je priporočena pri vseh simptomatičnih bolnikih s hudo aortno stenozo in asimptomatskih bolnikih z iztisnim deležem levega prekata pod 50% brez drugega vzroka ali ob nastopu simptomov pri obremenitvenem testu. Izjema so bolniki, za katere menimo, da jim s posegom ne bi izboljšali kakovosti življenja ali imajo zaradi spremljajočih bolezni manj kot 1 leto pričakovanega preživetja (10). Menjava aortne zaklopke v primerjavi s konzervativnim zdravljenjem dokazano izboljša prognozo tako bolnikov s KLB kot bolnikov zdravljenih z dializo (1,8,9).

V primeru menjave aortne zaklopke je ta lahko klasična kirurška (AVR) z vstavitvijo umetne mehanske ali biološke zaklopke ali perkutana z vstavitvijo umetne biološke zaklopke (angl. transcatheter aortic valve implantation - TAVI). Kirurška menjava se svetuje pri bolnikih z nizkim tveganjem perioperativnih zapletov (EuroSCORE II pod 4%), pri ostalih bolnikih se priporoča TAVI (2). Primerjava obeh metod pri dializnih bolnikih je v večjih raziskavah pokazala nižjo 30-dnevno umrljivost, manj infekcijskih endokarditisov v 60-ih dneh po

posegu, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, transfuzij krvi, respiratornih zapletov, novonastale atrijske fibrilacije in krajšo hospitalizacijo bolnikov zdravljenih s TAVI kot s kirurško menjavo zaklopke. Ob zdravljenju s TAVI je bilo več vstavitve srčnih spodbujevalcev in žilnih zapletov. Ne glede na omenjeno je umrljivost bolnikov zdravljenih z eno ali drugo metodo po 15 do 24 mesecih primerljiva (8,12).

Balonska dilatacija aortne zaklopke (angl. balloon aortic valvuloplasty – BAV) je prvenstveno namenjena kot premostitev do kirurške ali perkutane menjave zaklopke v primerih dekompenzirane aortne stenoze. BAV kot edini terapevtski poseg ima le omejeno vlogo, saj je pojavnost ponovne stenoze zaklopke in nastopa simptomov zelo visoka (7,10).

## METODE

Retrospektivno smo pregledali podatke vseh kroničnih dializnih bolnikov v UKC Maribor v obdobju od 1.1.2000 do 1.2.2024, ki so imeli postavljeno diagnozo aortne stenoze. Podatke smo iskali v bolnišničnem informacijskem sistemu Medis. Pregledali smo vse dializne bolnike, ki so imeli v našem informacijskem sistemu istočasno zabeleženo diagnozo I 35.0 po Mednarodni klasifikaciji bolezni 10 ter šifro UKC Maribor za opravljeno storitev »dializa«. Vključili smo le bolnike, ki so bili na nadomestnem zdravljenju s kronično dializo, izključeni so bili bolniki, zdravljeni z dializo zaradi akutne ledvične odpovedi. Od vseh dializnih bolnikov z aortno stenozo smo posebej analizirali bolnike z opravljenim posegom na aortni zaklopki. Analizirali smo osnovne demografske podatke, zabeležili smo starost v času posega, od pridruženih bolezni smo zabeležili arterijsko hipertenzijo in sladkorno bolezen, vrsto posega na zaklopki (kirurška menjava zaklopke, transkatetrski vstavev umetne biološke aortne zaklopke, balonska dilatacija zaklopke), tip umetne zaklopke (mehanska, biološka), umrljivost 30 dni po posegu in preživetje do dveh let po posegu.

## REZULTATI

V raziskavo je bilo zajetih 83 odraslih dializno odvisnih bolnikov s postavljeno diagnozo aortne stenoze v času od 1. 1. 2000 do 1.2.2024, 39 žensk (47 %) in 44 moških (53 %). Sedem bolnikov je bilo zdravljenih s peritonealno dializo, ostali s hemodializo. Od pridruženih bolezni je imelo 67 (80,7 %) bolnikov arterijsko hipertenzijo, 23 (27,7 %) bolnikov je imelo sladkorno bolezen tip 1 ali tip 2.

Od vseh 83 bolnikov je imelo opravljen poseg na zaklopki zaradi simptomatske aortne stenoze 19 (23 %) bolnikov, od tega 10 žensk (53 %) in 9 (47 %) moških. Kar 95 % bolnikov (18/19), pri katerih je bil opravljen poseg na aortni zaklopki, je imelo pridruženo arterijsko hipertenzijo, 32 % (6/19) pa sladkorno bolezen tip 1 ali tip 2.

Bolniki so bili v času posega na aortni zaklopki stari med 41 in 82 let, povprečna starost v času posega je bila 54 let. Pri eni bolnici je bila opravljena balonska dilatacija aortne zaklopke, pri dveh bolnikih izključno TAVI, 6 bolnikov je imelo vstavljeno mehansko zaklopko, 10 bolnikov biološko aortno zaklopko, eden od teh desetih bolnikov je imel najprej vstavljeno biološko aortno zaklopko, kasneje pa opravljeno še TAVI.

V prvih 30 dneh po posegu na zaklopki ni umrl nihče od bolnikov. Dve leti po posegu je bilo živih še 68 % (13/19) bolnikov.

## RAZPRAVA

Dializni bolniki z aortno stenozo so zahtevna skupina bolnikov, ko razmišljamo o pristopu k zdravljenju aortne stenoze. Imajo visoko breme sočasnih bolezni, aortna stenoza je pri teh bolnikih pogostejša kot v ostali populaciji, napredovanje aortne stenoze je hitrejše pri bolnikih s KLB (4, 5, 9), prav tako se aortna stenoza pri dializnih bolnikih pojavi 10 let prej kot pri ostali populaciji. Valvularne kalcifikacije pomembno vplivajo na aortno stenozo pri bolnikih tako s KLB kot KLO (1). Splošni ukrepi zdravljenja bolezni srčnih zaklopk pri dializnih bolnikih morajo vključevati preprečevanje in obvladovanje sekundarnega hiperparatiroidizma, hiperfosfatemije, hiperkalciemije, anemije in arterijske hipertenzije (14). V raziskavi ADVANCE je bilo ugotovljeno, da je pri bolnikih s KLO in sekundarnim hiperparatiroidizmom zdravljenje s kalcimimetikom cinakalcetom in dodatkom vitamina D v majhnih odmerkih upočasnilo napredovanje kalcifikacije zaklopk (1, 14). Statini se zaenkrat niso izkazali učinkoviti pri preprečevanju napredovanja aortne stenoze (1).

Tudi pri dializnih bolnikih pride v poštev zamenjava aortne zaklopke, ki se lahko izvede kirurško (AVR) ali pa z manj invazivno proceduro TAVI.

Kawase s sod. so primerjali dializno odvisne in dializno neodvisne bolnike z aortno stenozo ter ugotovili pomembno slabšo prognozo pri dializnih bolnikih, kot tudi višjo umrljivost, povezano z AVR proceduro pri dializnih bolnikih (15). Primerjava zdravljenja hemodializnih bolnikov z AVR napram konzervativni terapiji je prikazala statistično značilno nižjo 5-letno umrljivost in nenadno srčno smrt pri bolnikih, zdravljenih z AVR (15).

Na podlagi opisa le nekaj primerov konec 1970-ih let (kjer je bilo le pri nekaj primerih opisano pospešeno in hitro kalciniranje bioloških srčnih zaklopk) je dolgo veljalo mnenje, da biološka umetna zaklopka prej podleže ponovni kalcinaciji zaradi uremičnega okolja in da je manj primerna za dializne bolnike (16). Šele nadaljnje raziskave in ponovna večja uporaba bioloških zaklopk pri dializnih bolnikih konec prejšnjega stoletja so doprinesle k mnenju, da je odločitev o izbiri vrste umetne zaklopke pri dializnih bolnikih enaka kot pri splošni populaciji (16). Chan s sod. je opravil meta-analizo dvanajstih raziskav glede izbire tipa umetne aortne zaklopke pri dializnih bolnikih. Med tipi zaklopk niso opisali razlike v preživetju bolnikov (17).

Na splošno se lahko pri dializnih bolnikih uporabljajo tako mehanske kot biološke zaklopke, tako kot je priporočeno v smernicah KDOQI iz leta 2005 (18).

Ena od prednosti bioloških zaklopk je dejstvo, da ni potrebna trajna antikoagulantna terapija, kar znižuje pojavnost neželenih krvavitev, prisotna je tudi manjša pojavnost možganske kapi. Antikoagulantna terapija je nujna po vsaditvi vseh mehanskih zaklopk. Se pa mehanske zaklopke povezuje z dolgotrajnejšim delovanjem. Tudi antagonist vitamina K se povezuje z napredovanjem kalcinacij (1, 14).

Med našimi bolniki je imelo opravljeno AVR kar 16 od 19 bolnikov. V 63 % primerov (10/16) je bila vstavljena biološka zaklopka, pri ostalih pa mehanska aortna zaklopka.

V začetku tega tisočletja se je za bolnike z aortno stenozo vse bolj pričela uveljavljati metoda TAVI. Mentias in sod. so v svoji raziskavi primerjali dializne bolnike z aortno stenozo, ki so imeli opravljeno AVR ali TAVI (12). Letna in srednjeročna umrljivost po TAVI sta bili primerljivi z AVR in znatno nižji v primerjavi s konzervativnim zdravljenjem. Bolniki s KLO na HD in aortno stenozo so imeli kar 83 % večjo umrljivost, če so bili zdravljeni konzervativno in skoraj dvakrat nižjo umrljivost ob zdravljenju s TAVI ali AVR (12). Tako TAVI kot AVR sta bili v primerjavi s konzervativno zdravljenimi povezani s pomembnim zmanjšanjem hospitalizacij zaradi srčnega popuščenja v času do enega leta po posegu. Ob tem je bila stopnja zmanjšanja hospitalizacij višja pri bolnikih po TAVI kot po AVR. Pri kroničnih hemodializnih bolnikih zdravljenih s TAVI je bila v primerjavi s tistimi po AVR nižja bolnišnična in 30-dnevna smrtnost, nižja pojavnost možganske kapi v prvih 30-dneh po posegu in manj zgodnjega ter poznega infekcijskega endokarditisa kot zapleta posega (12).

TAVI je v naši ustanovi na razpolago od jeseni leta 2018. Od vseh analiziranih bolnikov so imeli opravljen poseg TAVI le trije bolniki, dva od teh v naši ustanovi, en bolnik pa v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. Oba bolnika, ki sta imela poseg opravljen v UKC Maribor sta še živa, prvi bolnik 27 mesecev, druga bolnica pa 4 mesece po posegu. Pri nikomur ni prišlo do zapleta v 30-ih dnevih po TAVI. Bolnik, ki je imel TAVI opravljeno v UKC Ljubljana je preživel 18 mesecev po posegu.

O izbiri posega na aortni zaklopki se v naši ustanovi odločamo na kardiološko- kardiokirurškem konzilju, kjer s kardiologi in kardiokirurgi sodelujemo zdravniki Oddelka za dializo ter Oddelka za nefrologijo UKC Maribor, ki bolnika predstavimo, nato pa se skupaj določi za bolnika najprimernejši in najboljši način zdravljenja.

## ZAKLJUČEK

Aortna stenoza je najpogostejša bolezen srčnih zaklop pri dializnih bolnikih. Pomembno je pravočasno odkrivanje in redno sledenje teh bolnikov, saj je napredovanje aortne stenoze hitrejše, simptomi pa pogosto prikriti zaradi sočasne hipervolemije in slabše urejene arterijske hipertenzije dializnih bolnikov. V primeru simptomatske aortne stenoze je za odločitev o metodi zdravljenja potreben multidisciplinaren pristop.

## LITERATURA

1. Marwick TH, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and valvular heart disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;96(4):836–49.
2. Kipourou K, O'Driscoll JM, Sharma R. Valvular Heart Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Eur Cardiol.* 2022;17:e02.
3. Shroff GR, Bangalore S, Bhavne NM, Chang TI, Garcia S, Mathew RO, et al. Evaluation and Management of Aortic Stenosis in Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(25):e1088–114.
4. Horiguchi Y, Uemura K, Aoyama N, Nakajima S, Asai T, Motohashi S, et al. Prognosis of hemodialysis patients with progressive aortic stenosis: a prospective cohort study. *Ren Replace Ther.* 2021;7(1):48.
5. Torigoe M, Kitamura M, Yamaguchi K, Uchino T, Torigoe K, Harada T, et al. Association between Serum Phosphate Levels and the Development of Aortic Stenosis in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Clin Med.* 2021;10(19):4385.
6. Candellier A, Hénaut L, Morelle J, Choukroun G, Jadoul M, Brazier M, et al. Aortic stenosis in patients with kidney failure: Is there an advantage for a PD-first policy? *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* 2021;41(2):158–67.
7. Ahmad Y, Bellamy MF, Baker CSR. Aortic Stenosis in Dialysis Patients. *Semin Dial.* 2017;30(3):224–31.
8. Rivera FB, Cu MVV, Cua SJ, De Luna DV, Lerma EV, McCullough PA, et al. Aortic Stenosis and Aortic Valve Replacement among Patients with Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Cardiorenal Med.* 2023;74–90.
9. Candellier A, Bohbot Y, Pasquet A, Diouf M, Vermes E, Goffin E, et al. Chronic kidney disease is a key risk factor for aortic stenosis progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(12):2776–85.
10. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561–632.
11. Ogami T, Kurlansky P, Takayama H, Ning Y, Ali ZA, Nazif TM, et al. Long-Term Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With End-Stage Renal Disease. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e019930.
12. Mentias A, Desai MY, Saad M, Horwitz PA, Rossen JD, Panaich S, et al. Management of Aortic Stenosis in Patients With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(8):e009252.
13. Iadanza A, Antenore A, Biancofiore A, Contorni F, Biagioni G, Bellan C, et al. TAVR and Dialysis Are a Challenging Combination. A Case Report and Systematic Review of Literature. *Struct Heart.* 2021;5(6):549–55.
14. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327-39.
15. Kawase Y, Taniguchi T, Morimoto T, Kadota K, Iwasaki K, Kuwayama A, et al. Severe aortic stenosis in dialysis patients. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7): e004961.
16. Tanaka K, Tajima K, Takami Y, Okada N, Terazawa S, Usui A, et al. Early and late outcomes of aortic valve replacement in dialysis patients. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89:65-70.
17. Chan V, Chen L, Mesana L, Mesana TG, Ruel M. Heart valve prosthesis selection in patients with end-stage renal disease requiring dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2011; 97(24):2033-7.
18. K/DOQI Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *AJKD*, 2005. Volume 45, supplement 3:16-153.



# NOVOSTI V PREHRANI BOLNIKOV S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

## NEW APPROACHES IN NUTRITION OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Martin Hren**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *OptimaMed dializni center Vojnik, Cesta v Tomaž 6a, 3212 Vojnik, Slovenija*

### IZVLEČEK

V zadnjih dveh desetletjih smo priča postopno vse intenzivnejšemu razmišljanju o pravilni prehrani bolnikov s kronično ledvično boleznijo (KLB) s strani številnih strokovnih skupin in raznih svetovnih nefroloških in prehranskih združenj. Posledično se tudi priporočila spreminjajo hitreje kot v preteklosti in se bodo verjetno, glede na številna dognanja, ki so trenutno še na nivoju opazovalnih raziskav in čakajo ustrezne randomizirane kontrolirane raziskave, spreminjale tudi v bodoče. Pridobivanje trdnih dokazov iz raziskav na področju prehrane je velik izziv, saj je težje zagotavljati adherenco bolnikov z raziskovalnimi protokoli kot pri raziskavah z zdravili. Nahajamo se na dveh prelomnih točkah prehranske obravnave ledvičnih bolnikov. Prva je jasna potreba po individualizaciji prehranskega svetovanja, druga pa sprememba koncepta prehranske obravnave ledvičnih bolnikov, ki se po več desetletjih nagibanja k prepovedim, česar bolniki ne smejo zaužiti, postopno vse bolj nagiba v smeri svetovanja, kar bolniki naj jedo za ohranjanje oz. počasnejše pešanje ledvične funkcije.

**Ključne besede:** beljakovine; sarkopenija; elektroliti; ketoanalogi; rastlinska prehrana;

### ABSTRACT

Over the past two decades, numerous professional groups and various global nephrology and nutrition associations have become increasingly concerned with the proper nutrition of patients with chronic kidney disease (CKD). As a result, recommendations are also changing faster than in the past and will likely continue to change in the future given the amount of evidence that is currently still at the observational research level and awaiting appropriate randomized controlled trials. Obtaining solid evidence from nutrition research is a major challenge, as it is more difficult to ensure patient adherence to research protocols than in drug research. We are at two turning points in the nutritional treatment of renal patients. First, there is a clear need for individualized nutritional counseling, and second, there is a change in the concept of nutritional treatment of kidney patients, which, after several decades of leaning towards bans on what patients should not eat, is gradually leaning more and more in the direction of advising what patients should eat for preservation of their kidney function.

**Keywords:** protein; sarcopenia; electrolytes; ketoanalogues; plant-based food;

## ZGODOVINA

Pred razvojem dialize in nekoliko kasneje njene bolj ali manj univerzalne dostopnosti za terminalne ledvične bolnike je bil t.i. »konzervativni« pristop k zdravljenju končne ledvične odpovedi pravzaprav edini možen in takrat poznan pristop. Dognanja in opazovanja vpliva prehrane na preživetje in počutje teh bolnikov so po vsesplošni dostopnosti dialize potihnila, razvoj in napredek zdravljenja ledvičnih bolnikov je bil nekaj desetletij usmerjen na področje razvijanja vedno bolj izpopolnjenih dializnih tehnologij in procedur. Preprečevanje končne ledvične odpovedi in konzervativno lajšanje simptomov uremije je postalo manj pomembno, saj smo dobili proceduro, ki je to lahko rešila.

V zadnjih dveh desetletjih smo priča vse položnejši krivulji razvoja in inovacij v dializnem zdravljenju, fokus pa se je ponovno obrnil v smer preprečevanja razvoja končne ledvične odpovedi. Sprememba pogleda na zdravljenje ledvičnega bolnika je zagotovo posledica izrazitega povečanja incidence in prevalence končnih in seveda še večji porast kroničnih ledvičnih bolnikov, kar je s seboj prinesla plima dveh glavnih civilizacijsko-metabolnih bolezni zadnjega pol stoletja, sladkorne bolezni (SB) tip 2 in arterijske hipertenzije (AH). V času prvih dializ, ko so bili glavni bolniki mlajši ljudje, večinoma z glomerulonefritis, takšne eksplozije dializnih bolnikov ni bilo za slutiti. Ta eksplozija je prinesla ponovno zanimanje za »konzervativni« pristop k zdravljenju bolnikov z napredovalo kronično ledvično boleznijo (KLB), hkrati pa je medicinska znanost v tem času spoznala, da preprečevanje napredovanja KLB ne vodi le do zmanjšanja števila dializnih bolnikov, še pomembneje je, da pozitivno vpliva na srčno-žilno obolevnost in umrljivost ledvičnih bolnikov že v zgodnejših fazah ledvične bolezni, ki sta sicer pomembno višji kot v splošni populaciji. Prehranski ukrepi niso več zgolj le v izogib zapletom KLB ampak postajajo vse pomembnejši tudi pri ohranjanju ledvičnega delovanja.

## BELJAKOVINE

### OMEJITEV BELJAKOVIN

Postopoma smo po razvoju vsesplošne uporabe dializnega zdravljenja prišli do spoznanja, da imajo najslabše preživetje na dializi bolniki, pri katerih je prisoten znižan indeks telesne mase, debelost pa na nek način deluje zaščitno – debelostni paradoks (1). V luči tega je bil v prehranskih priporočilih vedno omenjen zadosten energijski vnos, omejitev beljakovin pa dolgo časa le v kontekstu preterminalne ledvične odpovedi, za zmanjševanje simptomov uremije. Jasno je bilo tudi, da omejitev beljakovin vpliva na zmanjšan vnos fosfata, kar je pripomoglo k boljši urejenosti mineralno-kostne bolezni, povezane s KLB (MKB-KLB). Šele kasnejša dognanja so pokazala na dodaten pomemben vidik omejitve beljakovinskega vnosa. Z njim se namreč zmanjša patofiziološki vpliv visokoproteinske diete na dilatacijo aferentne arteriole in posledični razvoj glomerulne hiperfiltracije pri ledvični bolezni, torej v okolju kjer nefronov že primanjkuje (2). Zaradi povišanega intraglomerulnega tlaka pride do hitrejšega uničevanja preostalih nefronov – hitrejšega slabšanja ledvične bolezni. Omejitev beljakovin upočasni napredovanje KLB in torej prinaša korist že v zgodnji fazi bolezni, ko je koncentracija uremičnih toksinov še nizka in ko še ni težav s hiperfosfatemijo in posledično MKB-KLB.

Leta 2012 je združenje KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome), znotraj takrat izdanih priporočil za oceno in zdravljenje KLB, priporočilo omejitve beljakovinskega vnosa pri tistih kroničnih ledvičnih bolnikih, ki imajo tveganje za napredovanje bolezni, torej ne več samo za že napredovalo KLB v kontekstu zmanjševanja uremičnih simptomov (3). Vnos naj ne bi presegal 1,3 g beljakovin/kg/dan. Nekoliko natančneje in bolj restriktivno so priporočila takrat predpisala omejitev pri KLB 4. in 5. stopnje in sicer pod 0,8 g beljakovin/kg/dan. Vsa priporočila so bila v osnovi še šibka, glede na vrsto in število raziskav, ki so jih podpirale, niso se razlikovala glede na prisotnost oz. odsotnost sladkorne bolezni pri bolnikih. Na koncu je sledil komentar, da se je potrebno tem priporočilom izogniti pri bolnikih z jasno malnutricijo ali s tveganjem za njen razvoj.

Izguba apetita v uremiji zmanjša energijski vnos, kar skupaj z drugimi zapleti napredovanja KLB (acidoza, vnetje, hormonske spremembe, insulinska rezistenca) pripelje do malnutricije in uremične sarkopenije, ki je močno povezana z obolevnostjo, umrljivostjo in slabšo kvaliteto življenja ledvičnih bolnikov (4). Še posebej so njeni pojavnosti podvrženi ledvični bolniki s SB tip 2, ki pa je že nekaj časa vodilni vzrok za KLB. Zaradi tega dejstva in zaradi slabše urejenosti SB ob prenizkem beljakovinskem vnosu in hkrati zadostnem energijskem vnosu so kasneje priporočila beljakovinskega vnosa pri diabetikih postala nekoliko manj restriktivna, kot pri nediabetičnih ledvičnih bolnikih.



Leta 2020 je združenje KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) po 20-ih letih izdalo prenovljene prehranske smernice pri ledvičnih bolnikih, ki so za nediabetike s KLB stopnje 3 do 5 že priporočale z randomiziranimi raziskavami podprte še restriktivnejše omejitve pri vnosu beljakovin in sicer 0,55-0,6 g beljakovin/kg/dan (5). Alternativno je predstavljala celo dieta z zelo nizkim vnosom beljakovin (0,28 do 0,43 g zaužitih beljakovin / kg/ dan) ob dodatku ketoanalogov aminokislin za doseg skupnega vnosa 0,55–0,6 g beljakovin/kg/dan. Avtorji so podali tudi mnenje o vnosu pri diabetikih s KLB stopnje 3 do 5, ki bi naj znašal 0,6-0,8 g beljakovin/kg/dan. Podane so bile tudi smernice za bolnike s končno ledvično odpovedjo, ki so za stabilni metabolni status predpisovale vnos 1,0 do 1,2 g beljakovin/kg/dan z razmislekom o višjem vnosu pri diabetikih zaradi doseganja boljše glikemične kontrole.

### **VRSTA BELJAKOVIN**

V KDOQI 2020 smernicah je bil prisoten tudi komentar o vrsti beljakovin (živalske oz. rastlinske). Kljub že prisotnim številnim opazovalnim raziskavam primerjave med enim in drugim virom beljakovin, ki so dajale prednost beljakovinam rastlinskega izvora (6,7), se zaradi pomanjkanja dokazov s strani randomiziranih kontroliranih raziskav te smernice niso opredelile glede priporočanja vrste oz. vira beljakovin.

Združenje ISRNM (International Society of Renal Nutrition and Metabolism) je leto kasneje podalo komentar teh smernic (8), kjer je pri KLB stopnje 3 do 5 zaradi težavnega doseganja priporočenega nizkega vnosa beljakovin pri nediabetikih predlagalo enak vnos ne glede na etiologijo KLB in sicer med 0,6 in 0,8 g beljakovin/kg/dan, pri tem pa bi se naj skušalo doseči spodnjo mejo vnosa. Kljub odsotnosti dokazov randomiziranih raziskav glede prednosti rastlinskega izvora beljakovin, pa je združenje zavzelo stališče priporočanja rastlinskega vira beljakovin, upoštevajoč na prehransko kulturo vezane individualne lastnosti posameznih bolnikov.

Že dalj časa je poznano dejstvo, da imajo živalske beljakovine v povprečju višjo biološko vrednost, so bolj anabolne, ker vsebujejo vse esencialne aminokislino (predvsem metionin in lizin), potrebne za izgradnjo mišičnega tkiva in drugih človeških beljakovin. Tudi nekateri rastlinski viri imajo visoko biološko vrednost, vendar ne vsi. V rastlinski prehrani je potrebno uporabljati komplementarne vire rastlinskih beljakovin, za zagotovitev vseh esencialnih aminokislin, predvsem ustrezno kombiniranje žitaric in stročnic. Da dosežemo primerljiv anabolni učinek na izgradnjo mišic 0,8 g živalskih beljakovin, moramo zaužiti 1,1 do 1,2 g rastlinskih beljakovin (9).

Po drugi strani so živalske beljakovine bogatejše z aminokislinami, ki vsebujejo žveplo (metionin in cistein), kar doprinese h kislemu okolju ledvičnega bolnika, ki je že sicer nagnjen k metabolni acidozi, prav tako po poveča produkcijo potencialno toksičnih metabolitov, kot je homocistein (10).

Rastlinska hrana vsebuje baze kot je citrat, preko njih z alkalnim delovanjem zmanjšuje metabolno acidozo, kar ugodno deluje proti mehanizmom nastanka uremične sarkopenije. Znano je, da vlaknine v rastlinski prehrani premaknejo črevesni mikrobiom k zmanjšani produkciji uremičnih toksinov in večji produkciji protivnetnih spojin (7,11). Raziskave kažejo, da gledano v celoti, rastlinska hrana ščiti pred nastankom in pred napredovanjem KLB, prav tako pa je povezana z nižjo umrljivostjo (11).

### **KETOANALOGI**

Ketoanalogi so analogi aminokislin brez amino skupin, torej brez vsebnosti dušika, ki se lahko uporabijo pri sintezi beljakovin. Ne spadajo v prehrano, ampak se zaradi njihovega vpliva na priporočeno količino zaužitih beljakovin vpletajo v prehranske smernice. Najpomembnejše mesto imajo v predializnem obdobju KLB, kjer je potrebno poiskati delikatno ravnotežje med sarkopenijo ob premajhnem vnosu beljakovin in uremičnimi simptomi ob preveliki obremenitvi z dušikom. Meta-analiza raziskav uporabe ketoanalogov s skupaj 951 bolniki je leta 2019 pokazala, da njihova uporaba upočasni slabšanje ledvične funkcije pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo (oGF) > 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in izboljša MKB-KLB pri bolnikih z oGF < 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (12). V retrospektivni raziskavi populacije nedializnih bolnikov z diabetično nefropatijo in KLB 5. stopnje iz leta 2021 je njihova uporaba pokazala zmanjšanje smrtnosti in podaljšanje obdobja do pričetka dialize (13). Druge raziskave, objavljene v zadnjih letih so dale podobne rezultate pozitivnega vpliva uporabe ketoanalogov pri kroničnih ledvičnih bolnikih.

## ELEKTROLITI

Priporočila glede elektrolitov več ne omejujejo hrane, bogate s kalijem, ampak so osredotočena na cilj, to je na normalizacijo kalija pri posamezniku. Hrana bogata s kalijem je predvsem rastlinskega izvora, kar pa predstavlja pomemben del sicer priznane zdravih prehranskih praks, kot je npr. mediteranska dieta. Omejevanje te prehrane gre navzkriž z omenjeno zaščitno vlogo rastlinske prehrane pred napredovanjem KLB in ob tem nižji umrljivosti. Omejevanje hrane bogate s kalijem vodi tudi v alternativno večje prehranjevanje s procesirano hrano, ki ima znane negativne vplive na človeško zdravje, hkrati pa je polna aditivov, kateri vsebujejo kalij, ki pa se iz tega vira lažje absorbira, kot iz rastlinskega vira (14).

Vir fosfata v prehrani predstavljajo beljakovine. Ob že omenjenih pozitivnih lastnostih rastlinske prehrane je znano tudi, da je biološka razpoložljivost fosfata v rastlinskih beljakovinah nižja (20-50%) kot tistega v živalskih beljakovinah (40-60%), kar zmanjša nagnjenost k hiperfosfatemiji in posledični MKB-KLB (15).

Omejitev soli podobno kot pri splošni populaciji tudi v vseh fazah ledvične bolezni znižuje arterijski tlak, kar pripelje do znižanja proteinurije in s tem do upočasnitve napredovanja KLB. KDIGO je v svojih smernicah o zdravljenju AH pri ledvičnih bolnikih iz leta 2021 priporočil vnos do 2 g natrija na dan oz. do 5 g soli za vse bolnike s KLB in AH, enaka priporočila omenja to združenje leto kasneje v smernicah za vodenje SB pri bolnikih s KLB. Alternativna razmišljanja glede vnosa soli omenjajo izrazito težko trajno doseganje tako nizkega vnosa soli s strani bolnikov, hkrati pa zato v ospredje postavljajo bolj pragmatične cilje vnosa soli, ki temeljijo na dognanju, da se relativno tveganje za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s KLB strmo povečuje šele pri izločanju nad 150 mmol natrija v 24-urnem urinu, kar z veliko natančnostjo korelira vnosu nad 3,6 g natrija dnevno oz. nad 9 g soli (16).

## PREHRANSKA OBRAVNAVA

Prehranska obravnava ledvičnih bolnikov se vse bolj nagiba od standardizacije k individualizaciji, prilagaja se profilu posameznega bolnika, komorbidnostim, zmožnosti adherence navodilom in nenazadnje tudi prehranski kulturi. Prav tako se mora prilagajati staranju dializne populacije in nenazadnje celotne populacije bolnikov s KLB, ki je seveda dandanes zaradi same starosti bolj podvržena uremični sarkopeniji na eni strani in zgodnjim simptomov uremije na drugi strani. Še vedno ostaja eden od najtrših prehranskih kliničnih orte optimalni čas presedanja od omejitve beljakovin začetnega ledvičnega bolnika na zadostno beljakovinsko podporo napredovalega ledvičnega bolnika z začetno sarkopenijo. Vprašati se moramo predvsem, kaj želimo doseči s posameznim ukrepom, npr. z rastlinskim virom beljakovin. Če imamo pred seboj starostnika na dializi, ki zaradi komorbidnosti s težavo zaužije dovolj, da obdrži pozitivno dušikovo bilanco, ali mu bomo res svetovali beljakovine rastlinskega izvora, ki imajo manjšo anabolno vrednost in ga bomo s tem podvrgli slabšanju najbrž že obstoječe sarkopenije. Verjetno bomo v tem primeru več dosegli z večjo anabolno vrednostjo zaužitih proteinov, kot pa z alkalnim vplivom rastlinske prehrane proti uremični sarkopeniji ali njenim morebitnim vplivom na boljše ohranjanje rezidualne ledvične funkcije. Po drugi strani pa, kako dolgo si bomo zatiskali oči, preden bomo pogumno svetovali mlajšemu človeku s KLB, ki se s težavo drži omejitve do 0,8 g beljakovin/kg/dan, da preide v veliki meri na prehrano rastlinskega izvora, saj bo ob tendenci k višjemu vnosu z rastlinskimi proteini izenačil anabolno vrednost upoštevanja omejitve vnosa živalskih beljakovin, hkrati pa zaščitno deloval na progres ledvične bolezni. Nam bo še naprej pri tem primeru pomagala zatiskati oči večja vsebnost kalija v rastlinski prehrani? Ali morda naše lastno prehransko ozadje?

## ZAKLJUČEK

Individualizacija prehranske obravnave prinaša s seboj večjo kompleksnost in s tem potrebo po vključenosti multidisciplinarnega tima z dietetikom oz. ustrezno izobraženimi drugimi strokovnjaki, redno spremljanje parametrov prehranjenosti in seveda tudi večjo dolžnostjo zdravnikov kot vodij takšnih timov, da se izobražujemo o prehrani in njenem raznolikem vplivu na naše bolnike. Ena od iztočnic prehranske obravnave naj bo zagotovo prehranska kultura bolnikov, saj bomo v tem primeru že z majhnimi usmerjenimi modifikacijami prehrane in posledično adherenco bolnikov dosegli več, kot z željami po velikih spremembah brez bolnikovega sodelovanja.

## LITERATURA

1. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, et al. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70: 549–56.
2. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1765-76.
3. Levin A, et al. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.* *Kidney Int Suppl.* 2013, 3(1): 1-150.
4. Hren M, Bevc S, Hojs R, Knehtl M, Dvoršak B, Stropnik Galuf T, et al. Uraemic sarcopenia. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2016;14:48-9.
5. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76 (3 Suppl): S1-S107.
6. Joshi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Adequacy of plant-based proteins in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2019;29:112–7.
7. Joshi S, Hashmi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Plant-based diets for prevention and management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29:16–21.
8. Kistler BM, Moore LW, Benner D, Biruete A, Boaz M, Brunori G, et al. The International Society of Renal Nutrition and Metabolism Commentary on the National Kidney Foundation and Academy of Nutrition and Dietetics KDOQI clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2021; 31(2): 116-20. e1.
9. Massini G, Caldiroli L, Molinari P, Carminati FMI, Castellano G, Vettoretti S. Nutritional Strategies to Prevent Muscle Loss and Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: What Do We Currently Know? *Nutrients.* 2023;15(14):3107
10. Verzola D, Picciotto D, Saio M, Aimasso F, Bruzzone F, Sukkar SG, et al. Low protein diets and plant-based low protein diets: Do they meet protein requirements of patients with chronic kidney disease? *Nutrients.* 2020;13(1): 83.
11. Carrero JJ, Gonzalez-Ortiz A, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(9): 525-42.
12. Li A, Lee H.Y., Lin Y.C. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(5):957.
13. Chen HY, Sun CY, Lee CC, Wu IW, Chen YC, Lin YH, et al. Ketoanalogue supplements reduce mortality in patients with pre-dialysis advanced diabetic kidney disease: A nationwide population-based study. *Clin Nutr.* 2021; 40(6): 4149-60.
14. Picard K. Potassium additives and bioavailability: are we missing something in hyperkalemia management? *J Ren Nutr.* 2019;29(4): 350-3.
15. Picard K, Mager DR, Richard C. The Impact of Protein Type on Phosphorus Intake, Serum Phosphate Concentrations, and Nutrition Status in Adults with Chronic Kidney Disease: A Critical Review. *Adv Nutr.* 2021;12(6):2099-111.
16. Wang AYM, Mallamaci F, Zoccali C. What is central to renal nutrition: protein or sodium intake? *Clin Kidney J.* 2023;16(11):1824-33.



# PERITONEALNA DIALIZA V SKOZI ČAS

## PERITONEAL DIALYSIS OVER TIME

**Ana Koroša<sup>1</sup>, Zvezdana Kupnik Kaiser<sup>1</sup>, Robert Ekart<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija, e-mail: ana.korosa@ukc-mb.si

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

### IZVLEČEK

Namen prispevka je opisati organizacijski razvoj peritonealnega zdravljenja Oddelka za dializo od začetka delovanja do današnjega dne. Prikazan je potek dogodkov od začetkov izvajanja kontinuirane ambulantne peritonealne dialize (CAPD) leta 2000 do sedanjega sodobnega izvajanja sistema avtomatizirane peritonealne dialize (APD) na daljavo. Oskrba naših pacientov je tako izboljšana, saj lahko podatke o zdravljenju spremljamo pogosteje in neodvisno od pacientovega poročanja o težavah. Takšna oskrba prinaša za pacienta več udobja in učinkovitost. Oddelek za dializo v Univerzitetnem Kliničnem Centru v Mariboru je postal sodoben dializni center z najmodernejšo dializno tehnologijo ter zgledno, strokovno in organizacijsko dovršeno celostno obravnavo pacienta. Spreminjala se je tudi vloga medicinske sestre. Nekoč je bila njena ključna vloga priprava pacientov na zdravljenje s PD, sedanja pomembna vloga je zdravstveno-vzgojno in raziskovalno delo. Medicinska sestra s svojim strokovnim delom in osebno zavzetostjo bistveno pripomore h kontinuiranem izboljševanju kakovosti življenja pacientov obolenih s kronično ledvično boleznijo.

**Ključne besede:** zgodovina; peritonealna dializa; morbidna debelost; presternalni kateter;

### ABSTRACT

The aim of this paper is to describe the organizational development of peritoneal treatment in the dialysis department from its beginnings to the present day. It traces the path from the beginnings of the introduction of continuous peritoneal dialysis in 2000 to today's modern implementation of the automated remote peritoneal dialysis system. Our patient care is improved by being able to monitor treatment data more frequently and independently of patient reporting of problems. Such care brings more comfort and efficiency for the patient. The dialysis center at the University Clinical Center in Maribor has become a modern dialysis center with state-of-the-art dialysis technology and exemplary, professional and organizationally perfect holistic treatment of the patient. The role of the nurse has also changed. Whereas their main task used to be to prepare patients for peritoneal dialysis treatment, today's important task is education and research work. With their professional work and personal commitment, nurses contribute significantly to the continuous improvement of the quality of life of patients with chronic kidney disease.

**Keywords:** medical history; peritoneal dialysis; morbid obesity; pre-sternal catheter;

## UVOD

Peritonealna dializa (PD) je ena izmed treh oblik nadomestnega zdravljenja končne odpovedi ledvic. Je uveljavljena metoda zdravljenja s številnimi prednostmi pred hemodializo (HD), kot so večje preživetje prva leta po začetku zdravljenja odpovedi ledvic (1), bolj ohranjena preostala ledvična funkcija (2), manjši stroški zdravljenja (3), večja kvaliteta življenja pacientov, bivanje v domačem okolju (4), bistveno manjša odvisnost od zdravstvenih ustanov oziroma bolj izvedljiva metoda zdravljenja v oddaljenih krajih od dializnih centrov (5) ter tehnično manj zahtevna (6). Pacienti, zdravljeni s PD so srečnejši in bolj neodvisni, bolje sodelujejo pri zdravljenju, so bolj aktivni in samostojni ter imajo manj omejitev glede vnosa tekočine in diete (7). Peritonitisi in okužbe izstopišča so se v zadnjem času drastično zmanjšali in niso več zelo pomemben problem. Menjave raztopine v trebuhu izvaja pacient ali njegovi svojci v domačem okolju, v zadnjem času ponekod tudi že patronažna služba. Izraz asistirana peritonealna dializa (aPD) pomeni, da zdravstveni delavec opravlja celotno ali del dializnega zdravljenja in s tem omogoča več pacientom, da so deležni te vrste zdravljenja v skupnosti (8). PD je primerna za večino pacientov s končno ledvično odpovedjo: za otroke pred presaditvijo ledvice, dejavne odrasle paciente, ki čakajo na presaditev ledvice, za ledvične paciente z oslabelim srcem, starejše paciente, paciente s sladkorno boleznijo, za paciente z izčrpanim žilnim pristopom za HD. V zadnjem času se kaže, da je PD ustrezna metoda tudi za zdravljenje pacientov s kroničnim kongestivnim srčnim popuščanjem, ki nimajo končne ledvične odpovedi, saj omogoča zadostno odstranitev tekočine, izboljšanje simptomov in možnost življenja v domačem okolju (7).

## ZGODOVINA PERITONEALNE DIALIZE

PD so začeli uporabljati leta 1950, vendar so jo do leta 1970 uporabljali za paciente z akutno ledvično odpovedjo. Večje zanimanje se je pokazalo, ko je H.Tenckhoff uporabil trajni intraperitonealni kateter, narejen iz silikonske gume s posebno manšeto iz dakrona, ki je olajšala fiksacijo katetra in preprečevala okužbo. Ta kateter je omogočal večkratni in trajni pristop v trebušno votlino. Po letu 1970 so bili izdelani prvi polavtomatični in avtomatični aparati. V začetku se je PD izvajala intermitentno, s pomočjo aparata v dializnem centru. Zaradi dolgotrajnosti postopka tudi do 50 ur tedensko, ta metoda ni našla širše uporabe (9).

J.W.Moncrief in R.P.Popovich sta leta 1976 dokazala, da kontinuirano zadrževanje dializne raztopine v trebušni votlini ter štirikratne dnevne menjave vsakič z 2 litroma tekočine zadošča za odstranjevanje strupenih snovi iz telesa (10). Tako so bile postavljene osnove kontinuirane ambulantne peritonealne dialize (CAPD). Metodo sta leta 1978 izboljšala D.G.Oreopolus in K.D.Nolph v Kanadi, ko so steklenke z dializno raztopino zamenjale plastične vrečke (5). Pacient je s seboj nosil plastično vrečko in jo menjal preko dneva vsakih 4 do 6 ur, ponoči pa po 6 urah. S tem se je zmanjšala pogostnost pojava peritonitisa, kot najtežji in najpogostejši zaplet PD. V Sloveniji so začeli uvajati PD leta 1983 v Centru za dializo Univerzitetnega Kliničnega centra (UKC) v Ljubljani.

## PERITONEALNA DIALIZA V UKC MARIBOR

Prvo zdravljenje s PD v intenzivni enoti Splošne bolnišnice Maribor je pri pacientki z zastrupitvijo izvedel v zgodnjih 70-ih letih prim. Jože Hojs, dr. med. Na Oddelku za dializo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor smo začeli izvajati CAPD avgusta leta 2000. Ustanoviteljica PD v Mariboru je bila Prof. dr. Breda Pečovnik Balon, dr. med., svetnica.

Prvi pacient, zdravljene s PD v Mariboru je imel vstavljen kateter za PD 12. 07. 2000 v Splošni bolnišnici Novo mesto. Vstavil mu ga je splošni kirurg Jože Steklasa, dr. med. Oktobra 2001 je mariborski abdominalni kirurg doc. dr. Matjaž Horvat, dr. med. vstavil kateter za izvajanje PD prvemu pacientu v UKC Maribor, od takrat dalje pa je vstavil PD kateter tudi skoraj vsem ostalim pacientom.



*Slika 1: Začetki PD v UKC Maribor (leto 2001)*

Julija 2018 smo na Oddelku za dializo Klinike za interno medicino (KIM) UKC Maribor kot prvi v Sloveniji začeli z uporabo sistema avtomatizirane peritonealne dialize (APD) na daljavo Homechoice Claria s pomočjo platforme Sharesource. Sistem omogoča vsakodnevni dostop do podatkov o zdravljenju pacientov s spletnim brskalnikom. Podatke o zdravljenju lahko spremljata zdravnik in medicinska sestra s specialnimi znanji iz PD in z ustreznimi pooblastili. Takšen način zdravljenja omogoča spremljanje in spreminjanje zdravljenja na daljavo preko spleta, programiranje aparature oz. zdravljenja ter pogled v poročila in analize zdravljenja ob katerem koli času in kjerkoli.

Homechoice Claria je APD sistem integriran s spletno platformo za povezovanje Sharesource. Sistem APD je zasnovan z uporabniku prijaznimi funkcijami in varno dvosmerno povezljivostjo. Zdravstvenemu delavcu omogoča izboljšano spremljanje zdravljenja z APD.

PD v UKC Maribor je organizirana kot ambulantna dejavnost v okviru Oddelka za dializo KIM. Ambulanta deluje 3-4-krat tedensko, pacient prihaja na redne kontrole vsakih 6-7 tednov. Organizirana je služba 24-urne sestrskopravilnosti, na katero se pacient oz. svojci lahko obrnejo v primeru zapleta. V času priprave na zdravljenje s PD (vstavitve katetra za PD, zdravstveno vzgojno delo) in ob zapletih je pacient hospitaliziran na Oddelku za nefrologijo KIM.

Od avgusta 2000 do 31.01.2023 se je na Oddelku za dializo UKC Maribor zdravilo 85 pacientov, 59 moških in 26 žensk. Starost pacientov ob začetku PD je bila 15-84 let.

Celokupen čas zdravljenja s PD in čas zdravljenja s PD do presaditve ledvice, prehoda na HD ali smrti od avgusta 2000 do januarja 2023 je bilo 1-7359 dni, povprečno 1406 dni. V tabeli 1 je po letih prikazano število novih pacientov, ki so pričeli z zdravljenjem s PD.

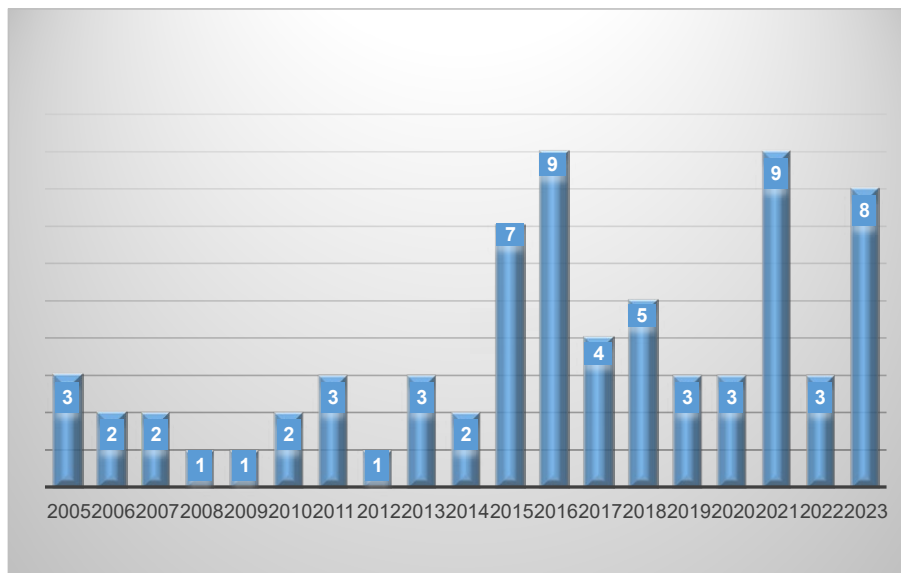


Tabela 1: Prikaz novih pacientov zdravljenih s PD po letih – UKC Maribor

Omejitve za zdravljenje s PD so redke: zmanjšana peritonealna površina (zarastline po okužbah, operacijah), hude vnetne bolezni črevesja, kronične okužbe trebušne stene, kolostome in ileostome, močno izražena hipertrigliceridemija, podhranjenost ali lumbalgija. Kile in hemoroide, pa tudi žolčne kamne ali kronični holecistitis kirurško oskrbimo pred začetkom PD, po navadi sočasno ob vstavitvi peritonealnega katetra (7). Med relativnimi kontraindikacijami je pogosto omenjena debelost (11).

Prekomerna telesna teža in debelost sta pogosto navedeni kot relativna kontraindikacija za zdravljenje s PD. Pacienti s prekomerno telesno težo in debeli pacienti, ki so zdravljeni s PD, imajo daljše preživetje kot tisti z nižjim indeksom telesne mase (BMI) (Twardowski, et al., 1992). V raziskavi (12) navajajo, da so se debele osebe manj odločale za zdravljenje s PD. Manj verjetno so se takšni pacienti odločili za presaditev in bolj verjetno so prešli na zdravljenje s HD. Vendar je preživetje pacientov s prekomerno telesno težo boljše kot pri tistih z nižjim BMI. Pacienti s premajhno telesno težo so manj verjetno izbrali zdravljenje s PD, imeli so višjo stopnjo umrljivosti, manj presaditev in enako verjetno kot pacienti s prekomerno telesno težo, so prešli na zdravljenje s HD.

## DEBELOST IN IZBIRA ZDRAVLJENJA

Debelost je kronična bolezen, ki je razširjena po vsem svetu in je dobro poznan dejavnik tveganja za sladkorno bolezen tip 2 in arterijsko hipertenzijo ter vodilni vzrok za končno ledvično odpoved (13). Debeli pacienti s sladkorno boleznijo in končno odpovedjo ledvic so izziv za zdravljenje. Raziskave so pokazale, da sta pri pacientih s prekomerno telesno težo tako PD kot HD lahko primerni obliki zdravljenja. V literaturi lahko najdemo razlike glede vpliva debelosti na smrtnost pacientov med zdravljenjem s HD v primerjavi z zdravljenjem s PD. Številne raziskave pri HD pacientih kažejo, da je višji BMI povezan z boljšim preživetjem - tako imenovana "obratna epidemiologija". V nasprotju s tem pa raziskave pri debelih PD pacientih kažejo različne rezultate: v nekaterih ugotavljajo povišano, v drugih pa znižano tveganje za smrt. Mnoge od teh raziskav imajo čas opazovanja le nekaj let, kar je verjetno prekratek časovni okvir za realno oceno vpliva debelosti na smrtnost pacientov s končno odpovedjo ledvic. Odločitev za dializo pri debelih sladkornih pacientih s končno ledvično odpovedjo je individualna. Glede na rezultate objavljenih raziskav ne moremo vsem pacientom s prekomerno telesno težo predlagati PD ali HD kot boljšo rešitev. Posameznemu pacientu je potrebno predstaviti in pojasniti vse možnosti zdravljenja končne ledvične odpovedi (14).

Liping in sod. navajajo, da je debelost povezana z višjo srčnožilno smrtnostjo pri pacientih, zdravljenih CAPD. Zmanjšanje BMI za več kot 0,80 % v prvem letu zdravljenja PD predstavlja neodvisno tveganje za srčnožilno smrt. Ti rezultati kažejo, da moramo pozornost za zmanjšanje umrljivosti usmeriti tudi k tistim pacientom z večjim zmanjšanjem ITM (15).

Prasad in sod. ugotavljajo, da imajo pacienti s premajhno telesno težo, zdravljeni s PD povečano tveganje za umrljivost v primerjavi s pacienti, ki imajo normalen BMI (16).



## PRIKAZ PRIMERA

68-letni pacient je bil sprejet na KIM, Oddelek za nefrologijo, UKC Maribor novembra 2015 zaradi na novo ugotovljenih povišanih dušičnih retentov (urea 30,6 mmol/L, kreatinin 823 mikromol/L). Pacient je ob tem navajal izrazito utrujenost ter občasno srbečico kože. Do takrat se je 10 let zdravil zaradi povišanega krvnega tlaka, ki v domačem okolju ni bil urejen. Pred 20-imi leti se je zdravil zaradi ledvičnih kamnov. Takrat je imel večkrat izven-telesno drobljenje kamnov.

V splošnem internističnem statusu ob sprejemu je izstopala prekomerna telesna teža (višina 180 cm, telesna teža 152 kg; indeks telesne mase 46,9 kg/m<sup>2</sup>), bil je kardiorespiratorno kompenziran, krvni tlak je znašal 172/100 mmHg. V urinu je bila prisotna proteinurija, biuret je znašal 2,85 grama. Ultrazvok ledvic je pokazal kronično spremenjeni obe ledvici. V terapijo je bil uveden železo parenteralno, kasneje preparat eritropoetina, korigirali smo antihipertenzivno terapijo, dodali sodo bikarbono, vezalec fosfatov ter preparat vitamina D. Ob laboratorijskih preiskavah so bile vrednosti dušičnih retentov ves čas povišane, kljub korekciji krvnega tlaka ter skrbi za dobro hidracijo. Ocenjena glomerulna filtracija je bila 5 ml/min/1,72m<sup>2</sup> telesne površine.

Pacientu smo predlagali pričetek dializnega zdravljenja. Po opravljenem preddializnem izobraževanju se je pacient odločil za PD. Glede na visoko telesno težo smo se odločili za vstavitvev peritonealnega katetra z izstopiščem v presternalnem predelu. Vstavitvev katetra je bila opravljena v splošni anesteziji decembra 2015, izstopišče je bilo izpeljano presternalno levo paramedialno, kot prikazuje slika 2. Z rednimi menjavami je pričel 2 tedna po vstavitvi peritonealnega katetra.



*Slika 2: Lega presternalnega katetera*

Njegov CAPD režim menjav peritonealne raztopine je bil sestavljen iz 3 menjav po 2,5 litra 1.36% raztopine Physioneal ter 2 litrov Extraneala preko noči. Dnevne ultrafiltracije so bile do 1000 ml, rezidualna diureza je znašala do 800 ml na dan. Pri negi izstopišča mu je vsakodnevno pomagala patronažna medicinska sestra. Zaradi nizkih vrednosti krvnega tlaka smo celo ukinili nekaj antihipertenzivnih zdravil. Opravil je tudi prehransko svetovanje, samoiniciativno je shujšal za 14,4 kilogramov. Z zdravljenjem s PD je bil izrazito zadovoljen. Planiran prehod na avtomatizirano PD smo izvedli 30.01.2019. Pred sprejemom na Oddelek za nefrologijo je imel pacient dnevne ultrafiltracije ter še vedno ohranjeno ledvično funkcijo. Žal je po zapletih akutnega peritonitisa in endokarditisa preminil februarja 2024, po 2966 dneh oziroma 423 mesecih zdravljenja s PD.

## ZAKLJUČEK

Potrebno je poudariti, da je izjemnega pomena individualna obravnava pacienta s končno ledvično odpovedjo. Morda je PD premalokrat ponujena oblika zdravljenja pri prekomerno prehranjenih pacientih. Končna odločitev o obliki nadomestnega zdravljenja, s katero se bo pacient zdravil, je v veliki meri odvisna od njega samega. Pacient sam oceni pomen možnosti za izbiro PD kot metode nadomestnega zdravljenja kljub njegovi debelosti. Na njegovo odločitev pa v veliki meri vpliva skrbno načrtovan program predializnega izobraževanja. S svojim znanjem in izkušnjami medicinska sestra vpliva na kakovost življenja pacientov in njihovih svojcev.

Izkušena medicinska sestra ima s svojim znanjem pomembno vlogo v kontinuiranem izboljševanju kakovosti zdravljenja pri pacientih s KLB. Cilj celotnega zdravstvenega tima je, da ima pacient nadzor nad stresom in tesnobo, vzdržuje vire zadovoljstva in samopodobe, vzdržuje dobre medosebne odnose, ohranja upanje na prihodnost. Vse to je mogoče doseči, če pacient vzpostavi zaupen odnos do medicinske sestre in drugih članov zdravstvenega tima.

V vsakem obdobju zdravljenja je potrebno pacientu ponuditi najbolj primerno obliko zdravljenja, ki bo ugodno vplivala na kakovost njegovega življenja. Pri prekomerno prehranjenih pacientih je PD navkljub vsem pomislekom lahko odlična in primerna izbira nadomestnega zdravljenja odpovedi ledvic. Zato je pomembno, da je zdravstveni tim seznanjen s pacientovimi pričakovanji in da mu v nastali situaciji zagotovi ustrezno podporo.

## LITERATURA

1. Pecoits-Filho R, Okpechi IG, Donner JA, Harris DCH, Aljubori HM, Bello AK, et al. Capturing and monitoring global differences in untreated and treated end-stage kidney disease, kidney replacement therapy modality and outcomes. *Kidney Int. Suppl.* 2020;10:e3–e9.
2. Auguste BL, Bargman JM. Peritoneal dialysis prescription and adequacy in clinical practice: core curriculum 2023. *Am J Kidney Dis.* 2022;81(1):100-9.
3. Chang YT, Hwang JS, Hung SY, Tsai MS, Wu JL, Sung JM, et al. Cost-effectiveness of hemodialysis and peritoneal dialysis: a national cohort study with 14 years follow-up and matched for comorbidities and propensity score. *Sci. Rep.* 2016;(6):30266.
4. Dahlerus C, Quinn M, Messersmith E, Lachance L, Subramanian L, Perry E, et al. Patient perspectives on the choice of dialysis modality: results from the empowering patients on choices for renal replacement therapy (EPOCH-RRT) study. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(6):901–10.
5. Wang V, Maciejewski ML, Coffman CJ, Sanders LL, Lee SD, Hirth R, et al. Impacts of geographic distance on peritoneal dialysis utilization: refining models of treatment selection. *Health Serv Res.* 2017;52:35–55.
6. Elphick E, Holmes M, Tabinor M, Cho Y, Nguyen T, Harris T, et al. Outcome measures for technique survival reported in peritoneal dialysis: a systematic review. *Perit. Dial. Int.* 2021;42:279–87.
7. Guček A, Lindič J, Pajek J. Nadomestno zdravljenje s peritonealno dializo. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Ringler A.A. ur. *Bolezni ledvic.* 3. izd. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo: Univerzitetni klinični center; 2014. p. 709-27.
8. Pirnat P, Mlinšek D. Asistirana peritonealna dializa v Sloveniji. In: Knap B, Pajek J. 30-letnica kontinuirane ambulantne peritonealne dialize v Sloveniji: zbornik vabljenih predavanj in izvlečkov; Ljubljana 20.-21. november 2014. Slovensko nefrološko društvo, 2014 p. 105-9.
9. Drinovec J, Ponikvar R. Zgodovina in etika dializnega zdravljenja. *Zdravstveni Obzornik* 1990; 24: 219-23.
10. Dasgupta MK. Moncrief-Popovich catheter and implantation technique: The AV fistula of peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther.* 2022;9:116-24.
11. Stropnik Galuf T, Horvat M, Ekart R. Vstavitev peritonealnega katetra pri morbidni debelosti – prikaz primera. In: Kovač, D., Rački, S., Lindič, J., et al. eds. Slovensko-hrvaško srečanje o peritonealni dializi: zbornik vabljenih predavanj; Bled 13.-14. maj 2016. Slovensko nefrološko društvo; 2016 p. 42-3.
12. Snyder JJ, Foley R, Gilbertson D, Vonesh EF, Collins AJ. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2003;64:1838-44.
13. Hall ME, Carmo JM, Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:75–88.
14. Ekart R, Hojs R. Obese and diabetic patients with end-stage renal disease: Peritoneal dialysis or hemodialysis? *Eur J Intern Med.* 2016;32:1-6.
15. Xiong L, Cao S, Xu F, Zhou Q, Fan L, Xu Q, et al. Association of body mass index and body mass index change with mortality in incident peritoneal dialysis patients. *Nutrients.* 2015;7(10):8444-55.
16. Prasad N, Sinha A, Gupta A, Sharma RK, Bhadauria D, Chandra A, et al. Effect of body mass index on outcomes of peritoneal dialysis patients in India. *Perit Dial Int.* 2014;34(4):399-408.

# FAZNI KOT JE POKAZATELJ PREHRANJENOSTI BOLNIKOV ZDRAVLJENIH S HEMODIALIZO

## PHASE ANGLE IS AN INDICATOR OF THE NUTRITION OF HEMODIALYSIS PATIENTS

**Cvetka Krel<sup>1</sup>, Blaženka Vivod<sup>1</sup>, Nejc Piko<sup>1,2</sup>, Robert Ekart<sup>2,3</sup>, Sebastjan Bevc<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

**Uvod:** Bioelektrična impedančna analiza (BIA) in z njo fazni kot (Fk) je bil spoznan kot ustrezen označevalec prehranskega statusa bolnikov.

Z raziskavo smo želeli ugotoviti povezavo med različnimi dejavniki - anemija, vrednosti serumskih albuminov, indeks telesne mase (ITM), uživanje enteralnih prehranskih dodatkov (EPD) in Fk pri bolnikih na hemodializi (HD).

**Metode:** Vključili smo 39 HD bolnikov. Za BIA smo uporabili The Bodystat® QuadScan 4000. Bolnikom smo določili serumske vrednosti hemoglobina (Hb), feritina, albuminov, izmerili ITM in preverili uživanje EPD. Bolnike smo glede na čas zdravljenja s HD razdelili na dve skupini (skupina 1: do enega leta; skupina 2: deset ali več let zdravljeni s HD).

**Rezultati:** Povprečna starost bolnikov je bila  $64,7 \pm 15,4$  let. Ugotovili smo, da se za vsako leto starosti HD bolnikom Fk zmanjša za 0,039 stopinje. Analiza rezultatov po skupinah je potrdila negativno povezavo med Fk in starostjo v obeh skupinah bolnikov (skupina 1:  $r = -0,691$ ,  $p = 0,001$ ; skupina 2:  $r = -0,559$ ;  $p = 0,01$ ). Povezavo med vrednostmi albuminov in Fk smo ugotovili le v skupini 1 ( $r = 0,726$ ;  $p < 0,001$ ). Pri bolnikih v skupini 2 smo ugotovili višji Hb ( $p = 0,017$ ), nižji ITM ( $p = 0,005$ ) in pogostejše uživanje EPD ( $p = 0,009$ ). Povprečna vrednost Fk v skupini 2 je bila nižja, vendar statistično nepomembna. V preostalih opazovanih spremenljivkah se skupini nista statistično značilno razlikovali.

**Zaključek:** Ugotovili smo negativno povezavo med Fk in starostjo HD bolnikov. Pri bolnikih v prvem letu zdravljenja s HD smo ugotovili pozitivno povezavo med Fk in vrednostmi albuminov. Zmanjšanje Fk, ki smo ga ugotovili pri bolnikih na dolgotrajni HD ni bilo statistično značilno, kar smo povezali z velikim deležem uživanja EPD pri teh bolnikih.

**Ključne besede:** bioelektrična impedančna analiza; ocena telesne sestave; prehranska ogroženost; enteralni prehranski dodatki; prehranska obravnava;

## ABSTRACT

**Introduction:** Bioelectrical impedance analysis (BIA) and with it the phase angle (Fk) has been recognized as a suitable indicator for the nutritional status of patients.

In this study, we aimed to determine the relationship between various factors - anemia, serum albumin levels, body mass index (BMI), enteral supplement consumption (EPD) and Fk in hemodialysis (HD) patients.

**Methods:** We included 39 HD patients. The Bodystat® QuadScan 4000 was used for BIA. Patients' serum hemoglobin (Hb), ferritin and albumin levels were determined, BMI was measured and EPD consumption was checked. Patients were divided into two groups according to the duration of HD treatment (Group 1: up to one year; Group 2: ten or more years of HD treatment).

**Results:** The mean age of the patients was  $64.7 \pm 15.4$  years. We found that for each year of age in HD patients, Fk decreased by 0.039 degrees. Analysis of the results by group confirmed a negative correlation between Fk and age in both groups of patients (group 1:  $r = -0.691$ ,  $p = 0.001$ ; group 2:  $r = -0.559$ ;  $p = 0.01$ ). The correlation between albumin levels and Fk was only found in group 1 ( $r = 0.726$ ;  $p < 0.001$ ). In group 2 patients, we found higher Hb ( $p = 0.017$ ), lower BMI ( $p = 0.005$ ) and more frequent consumption of EPD ( $p = 0.009$ ). The mean value of Fk in group 2 was lower, but not statistically significant. There was no statistically significant difference between the groups for the other observed variables.

**Conclusion:** We found a negative correlation between Fk and the age of HD patients. In patients in the first year of HD treatment, we found a positive correlation between Fk and albumin levels. The decrease in Fk in patients with long-term HD was not statistically significant, which we associated with a high proportion of EPD consumption in these patients

**Keywords:** bioelectrical impedance analysis; assessment of body composition; nutritional risk; enteral nutritional supplements; nutritional treatment;

## UVOD

Podhranjenost je splošen izraz, ki označuje stanje prehranjenosti, v katerem pomanjkanje, neravnovesje med energijo, beljakovinami in drugimi hranili povzroča škodljive učinke na sestavo telesa, njegovo delovanje, vodi do povečane obolevnosti, pogostejših zapletov in umrljivosti (1,2). Lahko je posledica slabega prehranskega vnosa, zmanjšane izkoriščenosti, izgube hranil ali pa je posledica številnih akutnih in kroničnih bolezni. Podhranjenost je pogosta tudi pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, zdravljenih s hemodializo (HD). Nekatere raziskave so pokazale, da se razširjenost podhranjenosti povečuje s starostjo bolnikov in s trajanjem zdravljenja s HD (3-5). Raziskave o podhranjenosti bolnikov se pogosto osredotočajo na oceno prehranskega stanja, prepoznavanje dejavnikov tveganja in razvoj strategij za izboljšanje prehranskih rezultatov (3). Avtorji v svojih raziskavah za izboljšanje prehranjenosti in blaženje posledic le-te navajajo različne terapevtske pristope, bodisi parenteralno prehrano ali pogostejšo uporabo peroralnih prehranskih dopolnil (6-8). Prvi korak za uspešno preprečevanje in zdravljenje podhranjenosti je ustrezna diagnoza. Za prepoznavanje nevarnosti za podhranjenost bolnikov je bilo predlaganih več orodij za presejanje. Preverjanje prehranskih tveganj 2002 (NRS-2002) je orodje, ki ga je predlagalo Evropsko združenje za klinično prehrano in presnovo (ESPEN). Vključuje štiri vprašanja o naslednjih parametrih: indeks telesne mase (ITM)  $< 20,5 \text{ kg/m}^2$ , prisotnost izgube teže v zadnjih treh mesecih, prisotnost majhnega vnosa hrane v preteklem tednu in resnost bolezni. Pozitiven odgovor na katerokoli od teh vprašanj zahteva dodatno prehransko oceno (1). Prehransko stanje se lahko oceni z različnimi metodami. Večinoma se uporabljajo globalna klinična ocena in antropometrični parametri, kot so telesna masa, višina, obseg pasu in ITM. Obstaja več laboratorijskih parametrov, ki jih je mogoče uporabiti za ocenjevanje prehranskega statusa, najpogosteje je to vrednost serumskega albumina (9). Žal nam omenjeni parametri ne dajejo informacij o sestavi telesa. Naprednejši načini ocenjevanja prehranskega stanja in analize sestave telesa zato vključujejo slikovne tehnike, kot so dvoenergijska rentgenska absorpciometrija kostne denzitometrije (DXA ali DEXA), antropometrija, računalniška tomografija (CT), magnetna resonanca (MR), spektroskopija ali uporaba izotopov. Vendar pa so stroški teh preiskav velikokrat visoki, postopki dolgotrajni in v večini bolnišnic niso na voljo za rutinsko uporabo (10,11).

Analiza telesne sestave, imenovana bioimpedanca (BIA) je zaradi visoke natančnosti, varnosti, prenosljivosti in nizkih stroškov najpogosteje uporabljena metoda za oceno telesne sestave (11). Zagotavlja informacije o deležu maščobe, mišične mase in statusu hidracije, kar je še posebej uporabno pri bolnikih s kronično

ledvično boleznijo in srčnim popuščanjem (12). Vrednost faznega kota (Fk), ki jo pridobimo v okviru meritev BIA, je pokazatelj poškodbe celične membrane in celične mase telesa (13). Višje vrednosti pomenijo večjo stabilnost celične membrane in boljšo funkcijo celic (14). Pri zdravih osebah sta starost in spol glavna dejavnika, ki vplivata na vrednosti faznega kota, saj s starostjo Fk pada (15). Fk je bil predlagan kot označevalec prehranskega stanja. Nizke vrednosti Fk ( $\leq 4.8^\circ$ ) so povezane s podhranjenostjo, vodijo v večjo obolevnost in smrtnost bolnikov (13,16).

Namen naše raziskave je bil raziskati vpliv različnih dejavnikov - ITM, vrednosti serumskega albumina, starost, trajanje zdravljenja s HD na vrednosti Fk, kot pokazatelja prehranjenosti bolnikov na nadomestnem zdravljenju s HD.

## METODE

Meritve BIA so bile opravljene v ležečem položaju, 10 minut pred začetkom HD. Za BIA smo uporabili napravo The Bodystat® QuadScan 4000. Bolnikom smo na dan meritve določili serumske vrednosti hemoglobina (Hb), feritina, C-reaktivnega proteina (CRP), albuminov, izmerili ITM in preverili uživanje EPD. V podanalizi smo bolnike razdelili na dve skupini glede na čas zdravljenja s HD (skupina 1: do enega leta, vendar ne manj kot 3 mesece na nadomestnem zdravljenju s HD; skupina 2: deset ali več let na nadomestnem zdravljenju s HD). Statistična analiza je bila izvedena s programsko opremo SPSS. Vrednost  $p < 0,05$  je veljala za statistično pomembno.

## REZULTATI

V raziskavi je sodelovalo 39 bolnikov na nadomestnem zdravljenju s HD (46 % žensk in 54 % moških). Povprečna starost vključenih pacientov je bila  $64,7 \pm 15,4$  let. Povprečna starost v skupini 1 (N=19) je znašala  $62,2 \pm 18,3$  in v skupini 2 (N=20)  $67,2 \pm 12,0$  let. Povprečna vrednost Fk v skupini 1 je bila  $4,74 \pm 1,1$  in v skupini 2  $4,50 \pm 0,69$ . Povprečna vrednost Hb v skupini 1 je znašala  $107 \pm 14$  g/l in pri skupini 2  $119 \pm 15$  g/l. Povprečna vrednost serumskih albuminov v skupini 1 je znašala  $38,7 \pm 6$  g/l in v skupini 2  $39,7 \pm 3$  g/l. Povprečna vrednost ITM v skupini 1 je znašala  $28,1 \pm 4,9$  in v skupini 2  $22,8 \pm 6,0$ . V skupini 1 je 10,5 % bolnikov uživalo EPD in v skupini 2 55 % bolnikov. Ugotovili smo statistično značilno povezavo med Fk in starostjo ( $r = -0,611$ ;  $p < 0,001$ ) ter med Fk in vrednostmi serumskih albuminov ( $r = 0,603$ ;  $p < 0,001$ ). Ko smo primerjali spremenljivke med skupinama, smo pri bolnikih v skupini 2 ugotovili višji Hb ( $p = 0,017$ ), nižji ITM ( $p = 0,005$ ) in tudi pogostejše uživanje EPD ( $p = 0,009$ ). Povprečna vrednost Fk v skupini 2 je bila nižja, vendar statistično neznačilna ( $p = 0,424$ ). Tudi v preostalih opazovanih spremenljivkah se skupini nista statistično značilno razlikovali (tabela 1). Analiza rezultatov po skupinah je pokazala povezavo med Fk in starostjo pri bolnikih v obeh skupinah (skupina 1:  $r = -0,691$ ,  $p = 0,001$ ; skupina 2:  $r = -0,559$ ;  $p = 0,01$ ). Ugotovili smo tudi povezavo med vrednostmi serumskih albuminov in Fk v skupini 1 ( $r = 0,726$ ;  $p < 0,001$ ), medtem ko povezave med Fk in albumini v skupini 2 nismo ugotovili ( $r = 0,422$ ;  $p = 0,064$ ).

Tabela 1: Rezultati statistične analize Fk pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s HD.

Spremenljivke (enota)	Vsi bolniki (N=39) $\bar{x} \pm SD$	Skupina 1 (N=19) $\bar{x} \pm SD$	Skupina 2 (N=20) $\bar{x} \pm SD$	P vrednost med skupinama
Fk (stopinje)	$4,62 \pm 0,91$	$4,74 \pm 1,1$	$4,50 \pm 0,69$	0,424
Hb (g/L)	$113,1 \pm 15,9$	$106,9 \pm 14,3$	$118,9 \pm 15,4$	0,017
feritin ( $\mu\text{g/L}$ )	$394,5 \pm 321,9$	$436,4 \pm 298,4$	$354,8 \pm 345,7$	0,436
CRP (mg/L)	$11,7 \pm 22,4$	$17,8 \pm 31,2$	$5,9 \pm 3,7$	0,100
Albumin (g/L)	$39,9 \pm 4,7$	$38,7 \pm 5,9$	$39,7 \pm 3,0$	0,503
ITM ( $\text{kg/m}^2$ )	$25,4 \pm 6,1$	$28,1 \pm 4,9$	$22,8 \pm 6,0$	0,005
Uživanje EPD (delež pacientov)	33,3%	10,5%	55,0%	0,009
Starost (leta)	$64,7 \pm 15,4$	$62,2 \pm 18,3$	$67,2 \pm 12,0$	0,318

Legenda: Fk – fazni kot, Hb – hemoglobin, CRP – C-reaktivnega protein, ITM – indeks telesne mase, EPD – enteralni prehranski dodatki.

Z uporabo linearne regresije smo preverili vpliv Fk na starost. V tabeli 2 so prikazani koeficienti regresijskega modela. Koeficient B nam pove, za koliko se spremeni odvisna spremenljivka (Fk), če se neodvisna spremenljivka poveča za 1 leto (starost bolnika). V naši populaciji HD bolnikov smo ugotovili, da se za vsako leto starosti, bolnikom Fk zmanjša za 0,039 stopinje. S pomočjo regresijske enačbe ( $Fk = 7,124 - 0,039 \times \text{starost pacienta}$ ) lahko napovemo padanje vrednosti Fk glede na staranje bolnika (tabela 2).

Tabela 2: Koeficient regresijskega modela

	Model	Nestandardizirani koeficienti		Sig.
		B	Standardna napaka	
1	Fk <sup>a</sup>	7,124	0,489	0,0001
	Starost <sup>b</sup>	-0,039	0,007	0,0001

Legenda: Odvisna spremenljivka - fazni kot (Fk<sup>a</sup>), neodvisna spremenljivka – starost<sup>b</sup>

## RAZPRAVA

Podhranjenost je pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s HD pogosto prisotna in Fk lahko uporabimo kot prognostični indikator podhranjenosti tudi pri teh bolnikih (17,18). Starost vpliva na vrednosti Fk in s starostjo Fk pada (12). Rezultati naše raziskave so to potrdili. Uporabili smo model linearne regresije, ki omogoča napoved vpliva staranja na vrednosti Fk. Ugotovili smo, da se v populaciji HD bolnikov za vsako leto starosti zmanjša vrednost Fk za 0,039 stopinje. V nadaljnji analizi podatkov smo ugotovili, da so bile vrednosti Hb statistično značilno višje v skupini bolnikov, ki so bili na nadomestnem zdravljenju s HD 10 let in več. Znano je, da so vrednosti Fk povezane z vrednostmi serumskih albuminov (18). V naši raziskavi smo povezavo Fk z vrednostmi albuminov potrdili v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni s HD manj kot leto dni. Rezultati naše raziskave sovpadajo s predhodno objavljenimi raziskavami, ki povezav z vrednostmi Fk in ITM niso potrdile (18). Predhodno objavljene raziskave navajajo povečevanje podhranjenosti bolnikov s trajanjem zdravljenja s HD (5). V naši raziskavi povezave vrednosti Fk glede na trajanje HD nismo potrdile. Naše rezultate lahko pojasnimo z dejstvom, da je v skupini bolnikov, ki so bili na nadomestnem zdravljenju s HD leto dni ali manj, le 10,5 % bolnikov njih uživalo EPD, nasprotno pa je v drugi skupini bolnikov (10 let ali več na nadomestnem zdravljenju s HD) EPD uživalo 55 % bolnikov. Vpliva dodajanja EPD pri bolnikih zdravljenih s HD na izboljšanje prehranskega stanja raziskave niso potrdile, zato je prizadevanja potrebno usmeriti v pravočasen in celovit prehranski pristop, ki vključuje tudi prehransko svetovanje ter zagotavljanje psihološke podpore in motivacije (6,7).

## ZAKLJUČEK

Zgodnje odkrivanje in zdravljenje podhranjenosti je pomembno, saj je le-ta pogosto prisotna tudi pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s HD. Fk je ustrezen označevalec prehranskega statusa bolnikov. V naši raziskavi smo pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s HD ugotovili povezavo med Fk in starostjo, ne glede na čas zdravljenja bolnikov s HD ter povezavo med Fk in vrednostmi albuminov pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s HD manj kot eno leto. Pričakovano smo ugotovili padec vrednosti Fk v skupini HD bolnikov, ki so bili zdravljeni s HD deset ali več let, vendar zmanjšanje Fk ni bilo statistično pomembno, kar smo povezali z velikim deležem uživanja EPD pri teh bolnikih. Potrebne bodo nadaljnje raziskave, ki bi potrdile vpliv uporabe uživanja EPD na vrednosti faznega kota in s tem na izide zdravljenja in preživetja.

## LITERATURA

1. Poulia KA, Yannakoulia M, Karageorgou D, Gamaletsou M, Panagiotakos DB, Sipsas NV, et al. Evaluation of the efficacy of six nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly. *Clin Nutr.* 2012;31(3):378-85.
2. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr.* 2013;32(2):294-9.
3. Cao M, Zheng S, Zhang W, Hu G. Progress in the study of nutritional status and selenium in dialysis patients. *Ann Med.* 2023;55(1):2197296.
4. Oliveira CM, Kubrusly M, Mota RS, Silva CA, Choukroun G, Oliveira VN. The phase angle and mass body cell as markers of nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2010;20(5):314-20.
5. Valente A, Caetano C, Oliveira T, Garagarza C. Evaluating haemodialysis patient's nutritional status: Body mass index or body cell mass index? *Nephrology (Carlton).* 2019; 24:967-74.
6. Ocepek A, Ekart R, Povalej Bržan P, Bevc S. Simply adding oral nutritional supplementation to haemodialysis patients may not be enough: a real-life prospective interventional study. *Front Nutr.* 2023;10:1253164.
7. Ocepek A, Bevc S, Ekart R. Impact of short-term nutritional supplementation on surrogate markers of undernutrition in hemodialysis patients - prospective real-life interventional study. *Clin Nephrol.* 2017;88(13):65-8.
8. Krel C, Piko N, Tomažič J, Bevc S. Bioelectrical impedance analysis as a marker of nutritional status in chronically ill patients. *Australian journal of advanced nursing: a quarterly publication of the Royal Australian Nursing Federation, The.* 2019;36.
9. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016;4(4):272-80.
10. Jones AS, Johnson MS, Nagy TR. Validation of quantitative magnetic resonance for the determination of body composition of mice. *Int J Body Compos Res* 2009;7(2):67-72.
11. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res.* 2018;148(5):648-58.
12. Guo Y, Zhang M, Ye T, Wang Z, Yao Y. Application of Bioelectrical Impedance Analysis in Nutritional Management of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2023;15(18):3941.
13. Varan HD, Bolayir B, Kara O, Arik G, Kizilarlanoglu MC, Kilic MK, et al. Phase angle assessment by bioelectrical impedance analysis and its predictive value for malnutrition risk in hospitalized geriatric patients. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(6):1121-6.
14. Norman K, Stobaus N, Pirlich M, Bomy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854-61.
15. Zhang G, Huo X, Wu C, Zhang C, Duan Z. A bioelectrical impedance phase angle measuring system for assessment of nutritional status. *Biomed Mater Eng* 2014;24(6):3657-64.
16. Mushnick R, Fein PA, Mittman N, Goel N, Chattopadhyay J, Avram MM. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003(87):S53-6.
17. Rimsevicius L, Gincaite A, Vicka V, Sukackiene D, Pavinic J, Miglinas M. Malnutrition Assessment in Hemodialysis Patients: Role of Bioelectrical Impedance Analysis Phase Angle. *J Ren Nutr.* 2016;26(6):391-5.
18. Tan RS, Liang DH, Liu Y, Zhong XS, Zhang DS, Ma J. Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle Predicts Protein-Energy Wasting in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2019;29(4):295-301.





# ZGODOVINSKI SPREHOD SKOZI 40 LET PRIPRAVE BOLNIKOV NA TRANSPLANTACIJO LEDVIC V UKC MARIBOR

## 40 YEARS OF PATIENT PREPARATION FOR KIDNEY TRANSPLANTATION IN UCC MARIBOR – A HISTORICAL OVERVIEW

**Žan Luka Krumpak<sup>1</sup>, Davorka Bernhard<sup>1</sup>, Marija Frajzman<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

Transplantacija ledvice je način nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi, ki je najbližje »normalnemu načinu življenja«. Od bolnika zahteva popolno sodelovanje, v obdobju priprave bolnika na samo transplantacijo, še bolj pa po transplantaciji, predvsem pri rednem jemanju zdravil. V prispevku bomo predstavili začetke priprave bolnikov na transplantacijo ledvice živega darovalca in kadavrskih transplantacij. Statistično bomo prikazali podatke retrospektivne bolnikov, ki smo jih v 40-ih letih pripravili na transplantacijo na Oddelku za dializo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

**Ključne besede:** končna ledvična odpoved; presaditev ledvice; priprava bolnika; edukacija;

### ABSTRACT

Kidney transplantation is a form of kidney replacement treatment that comes closest to a "normal lifestyle". It requires the full cooperation of the patient during the preparation period for the surgery of the transplantation, even more so after the transplant, especially in the regular intake of medication. In this article, we will present the beginnings of preparing patients for kidney transplantation from a living or deceased donor. We will statistically present data from a retrospective analysis of patients prepared for transplantation in the Department of Dialysis at the University Medical Centre Maribor over the last 40 years.

**Keywords:** end-stage renal failure; kidney transplantation; education;

## UVOD

Slovenija kot majhna vendar napredna država izvaja transplantacijo organov v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. Dializni center UKC Maribor pa že od leta 1980 sodeluje pri pripravi bolnikov na transplantacijo. Prvega bolnika iz UKC Maribor so transplantirali v Parizu leta 1980. Prejel je kadavrsko ledvico. Leta 1986 je bila v UKC Ljubljana izvedena transplantacija ledvice prvemu mariborskemu dializnemu bolniku. Šlo je za transplantacijo ledvice od živega darovalca.

## TEORETIČNA IZHODIŠČA

### *TRANSPLANTACIJA LEDVICE*

Najboljši nadomestni način zdravljenja končne ledvične odpovedi je transplantacija ali presaditev ledvice druge osebe (živega ali umrlega dajalca). Transplantacija zahteva od bolnika popolno sodelovanje, predvsem pri jemanju ustreznih zdravil ter tudi pri upoštevanju številnih pravil zdravega življenjskega sloga. Pred samo uvrstitvijo na čakalno listo za transplantacijo je potrebno opraviti številne preiskave, kajti na podlagi tega se nefrolog odloči, ali je za transplantacijo ledvice bolnik sploh primeren (1).

### *PRIPRAVA BOLNIKA NA TRANSPLANTACIJO LEDVICE*

Bolniki s kronično ledvično boleznijo 4.- 5. stopnje opravijo v našem centru preddializno izobraževanje, kjer se spoznajo z vsemi tremi oblikami nadomestnega zdravljenja. Ena izmed njih je tudi transplantacija, za katero se bolnik odloči, nato pa zdravnik potrdi, če je le ta primeren. V primeru odstopanj oziroma nejasnosti se bolnika napoti v UKC Ljubljana v transplantacijsko posvetovalno ambulanto, kjer možnosti bolje opredelijo (2).

Na čakalno listo za transplantacijo ledvice se lahko uvrščajo bolniki, ki se že zdravijo z eno izmed oblik nadomestnega zdravljenja ali pa tisti, ki so še v preddializnem obdobju ter se vodijo v nefrološki ambulanti, kot zgodnja transplantacija ledvice (t.i. preemptive) (3).

Pomemben del priprave na transplantacijo ledvice ob vseh potrebnih preiskavah, postopkih in posegih je tudi dobra in učinkovita komunikacija med bolnikom in medicinsko sestro, saj le to pomeni, da bo priprava izvedena ustrezno in pravočasno (4).

### *OBRAVNAVA BOLNIKA PRED TRANSPLANTACIJO LEDVICE*

V obdobju, ko bolnik čaka na transplantacijo ledvice, mora skrbeti za svoje zdravje na način da:

- ohranja svojo normalno telesno težo,
- vsa predpisana zdravila jemlje redno,
- nadzoruje krvni tlak,
- opusti morebitno kajenje in uživanje alkohola,
- je občasno ali redno telesno aktiven
- upošteva dieto, ki je priporočena za nefrološkega bolnika,
- obiskuje redne kontrole pri parodontologu,
- poskrbi, da opravi vse preiskave, katere je potrebno obnoviti in so potrebne za transplantacijo.

V času čakanja na transplantacijo se bolniku svetuje, naj bo ves čas dosegljiv na telefon centru za transplantacijo ledvic v UKC Ljubljana, kjer imajo zabeležene kontaktne številke bolnikov. Kadar bolniki načrtujejo dopustovanje v oddaljene kraje in vrnitev do centra ne bi bila mogoča v doglednem času, se svetuje, da o tem obvestijo dializni center, v katerem se vodijo, le-ti pa omenjene podatke posredujejo v transplantacijski center, da se ga za čas njegovega dopustovanja izključi iz aktivne čakalne liste. Enako velja za bolnike, ki se zdravijo v bolnišnici ali zbolijo (1).

Evidenco vseh opravljenih preiskav ter še potrebnih preiskav v našem dializnem centru vodimo za to posebej usposobljene sestre in tehniki oz. zdravstveniki. Ob pregledu opravljenih preiskav nadzorujemo tudi vključevanje bolnika v proces priprave na transplantacijo.

## USPEŠNOST PRI TRANSPLANTACIJI SKOZI ČAS V NAŠEM DIALIZNEM CENTRU

Statistično bomo prikazali podatke retrospektivne analize bolnikov, ki smo jih v 40-ih letih pripravili na transplantacijo na Oddelku za dializo UKC Maribor.

Prva transplantacija ledvice pri bolniku iz UKC Maribor je bila izvedena leta 1980 v Parizu, prva v UKC Ljubljana pri mariborskem dializnem bolniku pa leta 1986.

V tem obdobju od leta 1980 pa vse do danes je bilo skupno transplantiranih 174 naših bolnikov, od tega 98 moških in 76 žensk. Pet je bilo kombiniranih transplantacij ledvica-pankreas, ostalo pa samo ledvice. V 167-ih primerih so bolnikom transplantirali kadavrsko ledvico, sedmim pa ledvico živega darovalca.

Povprečna starost vseh transplantiranih bolnikov je bila 45 let, pri moškem spolu 45 let, pri ženskah pa 44 let. 146 (84%) bolnikov je pred transplantacijo bilo na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, 21 (12%) bolnikov pa se je pred transplantacijo zdravilo s peritonealno dializo. Sedem (4%) bolnikov se je transplantiralo v preddializnem obdobju, torej še niso potrebovali nadomestnega zdravljenja. Analiza je pokazala, da je bilo 12 bolnikov večkrat transplantiranih – retransplantiranih v tem obdobju.

Bolnike na transplantacijo pripravljamo po protokolu, kot so nam svetovali v transplantacijski ambulanti v UKC Ljubljana, saj strmimo k temu, da imamo poenoten način dela na nivoju države, kar omogoča pregled nad opravljenimi preiskavami. Po transplantaciji bolnika nadalje vodijo v transplantacijski ambulanti UKC Ljubljana, mi pa jim ostanemo v oporo, v kolikor je potrebno kateremu bolniku odvzeti kakšen krvni vzorec, da jim prikrajšamo pot v Ljubljano.

## ZAKLJUČEK

Presaditev ledvice bolniku s končno ledvično okvaro ne pomeni povrnitve zdravja, vendar je ena od metod nadomestnega zdravljenja končne odpovedi ledvic. Izbranim bolnikom, ki so se odločili za transplantacijo predstavlja optimalno rešitev za boljši in kvalitetnejši način življenja. Vsekakor si bomo v našem dializnem centru prizadevali nadaljevati pripravo bolnikov na transplantacijo. Pozitivne izkušnje bolnikov, ki se po transplantaciji vrnejo k nam zadovoljni in hvaležni z novim načinom življenja, je plačilo za ves trud, ki smo ga vložili v opravljanje našega poslanstva.

## LITERATURA

1. Ponikvar, R. Vloga dializnih centrov pri presaditvi ledvic. In: Kandus, A, Buturovič Ponikvar, J, Bren, A.F. Presaditev ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2005: 46-49.
2. Lindič, J. Priprava odraslega bolnika za uvrstitev na čakalni seznam za presaditev ledvice. In: Kandus, A, Buturovič-Ponikvar, J, Bren, A.F. Presaditev ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2005: 50-64.
3. Kandus, A, Grego, K, Bren, A.F. O presaditvi ledvice. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana, 2007.
4. Čalič, M, Kandus, A. Edukacija bolnika pred transplantacijo ledvice. In: Kandus, A, Buturovič-Ponikvar, J, Bren, A.F. Transplantacija 2003. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2003: 308-13.



# ČETRT STOLETJA CENTRA ZA OTROŠKO DIALIZO IN TRANSPLANTACIJO V SLOVENIJI

## A QUARTER OF A CENTURY OF THE PEDIATRIC DIALYSIS AND TRANSPLANTATION CENTER IN SLOVENIA

**Tadeja Kokelj Jeršin<sup>1</sup>, Željka Miškirić<sup>1</sup>, Suzana Drozdek<sup>1</sup>**

*Center za otroško dializo in transplantacijo, Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija,  
e-mail: tadeja.kokeljersin@kclj.si*

### IZVLEČEK

Avtorji v članku predstavijo glavne posebnosti kronične ledvične bolezni pri otroku ter kronološki razvoj nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi pri otrocih v Sloveniji. Pred 25-imi leti smo na podlagi dognanj, da je iz vidika celostne obravnave otrok, ki potrebujejo kronično nadomestno zdravljenje zaradi končne ledvične odpovedi, odprli prvi in edini Center za otroško dializo in transplantacijo v državi. Izobraževanje in nadgradnja v zdravstveni negi na tem področju je sledila razvoju medicinske tehnologije, dializnih monitorjev, dializnih membran in žilnih pristopov.

**Ključne besede:** kronična ledvična bolezen; končna ledvična odpoved; hemodializa; peritonealna dializa; transplantacija; otroci;

### ABSTRACT

This article looks at the main features of chronic kidney disease in children and traces the development of chronic renal replacement therapies for children with end-stage renal disease in Slovenia. A quarter of a century ago, we recognized the need to establish a special pediatric dialysis and transplant center — the first and only one in the country — to provide comprehensive care for children in need of chronic renal replacement therapy. In parallel with the establishment of the center, great emphasis was placed on the education and training of nursing staff to keep pace with rapid advances in medical knowledge and technology, such as dialysis machines, high-performance membranes and vascular access techniques.

**Keywords:** chronic kidney disease; end-stage kidney disease; hemodialysis; peritoneal dialysis; transplantation; children;

## UVOD

### **KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN PRI OTROKU**

Kronična ledvična bolezen (KLB) je nepovratna okvara ledvične funkcije, ki lahko napreduje do končne ledvične odpovedi (KLO) (1). Prevalenca narašča in se predvideva, da bo v svetovnem merilu postala velik zdravstveni problem. Med odraslo populacijo predstavlja 10% incidenco, za pediatrično populacijo pa je ob sicer skopih podatkih ocena obolevnosti med 0,0015 in 0,0075% (2). Kot je razvidno iz ESPN registra, v katerega vnašamo tudi podatke o naših pacientih, je splošna incidenca nadomestnega zdravljenja KLO med evropskimi otroci mlajšimi od 15 let 6,5 na milijon. Za Slovenijo, kjer biva približno 330.000 otrok to pomeni, da letno vključimo v kronični dializni program 0-2 otroka (3). Zaradi prenizke stopnje ozaveščenosti, prirojenih predispozicij in težavnega dokazovanja boleznih ledvic pri malih otrocih obstaja sum, da je obolenje prevečkrat spregledano, kar vodi k zamudi pri začetku zdravljenja in hitrejšemu napredovanju bolezni (4). KLO pri malih otrocih velikokrat spremljajo pridružena obolenja, kar lahko dvigne tveganje umrljivosti za 30 do 150-krat (5). Pomembno je čimprejšnje prepoznavanje KLB s presejalnimi testi, saj tako lahko uvedemo pravočasno zdravljenje in s tem nižamo stopnjo obolevnosti ter umrljivosti predvsem zaradi srčno-žilnih bolezni (6). Če so pacienti odvisni od dializnega zdravljenja že od otroštva, imajo v primerjavi z zdravo populacijo krajšo pričakovano življenjsko dobo (7).

KLB je pri otroku doživljenjska diagnoza, razvije se tekom let in je sprva brez prepoznavnih znakov. Skozi pet stopenj se lahko razvijejo pričakovani zapleti kot so: povečan občutek žeje, pogosto uriniranje ponoči, slabokrvnost, anoreksija, slabost, bruhanje, boleznih kosti, srčno-žilne bolezni, povišana vrednost kalija v krvi, povišan krvni tlak, presnovna acidoza in volumsko preobremenjeni edem (8). Najpogostejši vzroki KLO pri majhnih otrocih so hipoplastično ali displastično spremenjene ledvice ter dedne nefropatije, pri starejših otrocih in mladostnikih pa glomerulonefritis in pielonefritis (8). KLB se stopnjuje v petih fazah. Prva faza predstavlja okvaro ledvic s sicer normalno ali povečano oceno glomerulne filtracije (oGF), druga faza opisuje počasno napredovanje bolezni, v tretji fazi ima pacient zmerno zmanjšanje oGF, v četrti pa močno zmanjšano oGF. Peta, zadnja faza predstavlja odpoved ledvic in zahteva nadomestno zdravljenje (9). Priprave na nadomestno zdravljenje ledvic so potrebne, ko oGF pade na manj kot 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oz. pacient doseže 4. stopnjo KLB (10).

### **RAZVOJ PEDIATRIČNE NEFROLOŠKE DEJAVNOSTI**

Z izrazom nefrološke bolezni se opisuje širok nabor težav in bolezni povezanih s sečili, od nezapletene okužbe sečil do nadomestnega zdravljenja KLO. Vsa ta stanja obravnavamo na Kliničnem oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani. Na sekundarni ravni pokrivamo širše ljubljansko področje, na terciarni pa celo državo. Z uvajanjem novih metod zdravljenja skušamo doseči čim boljše kakovost življenja otrok (12).

Razvoj medicinskega področja pediatrične nefrologije sega v leto 1950 in omogoča daljše preživetje otrok s kroničnim obolenjem ledvic ter zdravljenje nekoč smrtnih bolezni (13).

Leta 1993 se je nefrološki oddelek Pediatrične klinike zaradi prostorske omejenosti in posledično nezmožnosti strokovnega nudenja celostne obravnave otrok z najhujšimi ledvičnimi obolenji preselil v Mestno otroško bolnišnico na Ulico stare pravde v Ljubljani. S pridobitvijo prostora se je lahko širila ter razvijala tudi ideja o dejavnosti nadomestnega zdravljenja KLO pri otrocih. Do otvoritve Centra za otroško dializo in transplantacijo (CODT) dne 2.12.1998 so se otroci zdravili s hemodializo (HD) v Centru za akutno in kronično dializo v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana skupaj z odraslimi pacienti (14). V svetovnem merilu so prve HD pri majhnih otrocih zabeležene od leta 1986 in sicer predvsem za zdravljenje akutnih zastropitev (15).

### **NADOMESTNO ZDRAVLJENJE KONČNE LEDVIČNE ODPOVEDI PRI OTROKU**

Kljub temu, da KLB ni tipična bolezen otroške dobe, predstavlja velik zdravstveni problem. Če otrok doseže 5. stopnjo KLB ga je potrebno začeti zdraviti z eno od kroničnih nadomestnih metod zdravljenja, ki so: peritonealna dializa (PD), HD in presaditev ledvice (14). Ob tem je nujno tudi obsežno podporno zdravljenje, ki skrbi za rast in razvoj, primerno prehrano, preprečevanje slabokrvnosti, nadziranje presnove fosfata ter kalcija in urejen krvni tlak (16).

Pri majhnih otrocih se pediatri nefrologi pogosteje odločijo za PD, ki je tehnično mnogo manj zahtevna in katero v domačem okolju izvajajo starši. Prednosti te oblike dialize so boljše psihološko in družbeno

okrevanje ter manj zahtevne tekočinske kot tudi dietetične omejitve. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani se starši in otroci v sklopu »dializne šole«, ki traja dva tedna in se zaključijo s preverjanjem znanja, naučijo potrebnih postopkov za izvajanje PD doma.

HD se pri otrocih razlikuje od izvajanja pri odraslih v nekaterih pomembnih segmentih. Zunajtelesni krvni obtok ne sme preseči 10% celotnega volumna krvi otroka, kar lahko predstavlja tudi priključitev z mešanico albuminov ali transfuzijske krvi. Odstranitev odvečne nakopičene tekočine pa mora biti med enim zdravljenjem manjše od 5% telesne teže. Pozorni moramo biti tudi na krvni pretok, ki ga izračunamo s formulo:  $8-10 \text{ ml/kg/min}$  (17). Tem zahtevam so prilagojene aparature s pripadajočimi sistemi za enkratno uporabo. CODT se nahaja v drugem nadstropju Pediatrične klinike na Bohoričevi ulici 11 v Ljubljani, kjer za dializno zdravljenje najmanjših otrok uporabljamo aparat znamke Baxter Prismaflex (14), za večje pa proizvajalca Fresenius Medical Care.

Največji izziv pri zdravljenju otrok s HD predstavlja dobro delujoč žilni pristop tudi zaradi majhnega trupa, kratkega vratu in tankih žil. Pri majhnih otrocih za žilni pristop uporabljamo centralni venski kateter. Od leta 2018 uporabljamo pretežno tunelizirane in dvolumenske katetre s podkožno objemko (18). Bolj idealen žilni pristop je nativna arterio-venska fistula, katero pa je tehnično težko tako konstruirati kot tudi zbadati pri otrocih, ki tehtajo manj kot 20 kilogramov (19).

Priprava otroka na HD zdravljenje zahteva potrpežljivost in umirjenost, običajno tudi več časa kot za odraslega. Velikokrat ga je potrebno motivirati ali miriti ter ves čas zdravljenja izvajati neprekinjen nadzor. Najpogostejši zapleti so znižan krvni tlak, mišični krči, preobčutljivostne reakcije, zračna embolija, krvavitev ali sindrom neuravnoteženosti. Nevarnost razvoja zapletov je večja pri novorojenčkih in dojenčkih (15).

Najboljši način zdravljenja KLO pri otrocih je presaditev ledvice. V Sloveniji (UKC Ljubljana) je bila prva presaditev ledvice opravljena 12.11.1984 pri takrat 9,5-letnemu dečku, kateremu je ledvico daroval oče. Vse več je dolgoročnih uspešnih presaditev ledvic, tudi na račun močnejše imunosupresivne terapije, ki pa ob enem dviguje tveganje za razvoj okužb in malignih bolezni (20).

### **CENTER ZA OTROŠKO DIALIZO IN TRANSPLANTACIJO V SLOVENIJI**

Otvoritev CODT v Sloveniji je bila kljub številnim oviram uresničena pred 25 leti z oblikovanim timom, v katerem so bili vključeni številni strokovnjaki. Prof. dr. Rajko Kenda je bil takratni predstojnik Kliničnega oddelka za nefrologijo na Pediatrični kliniki in je predvsem v sodelovanju s Prof. dr. Rafaelom Ponikvarjem in Prof. dr. Jadranko Buturovič-Ponikvar udeležil zastavljeno zamisel o novem Centru za otroško dializo in transplantacijo.

Medicinskim sestram in zdravnikom je bilo omogočeno ustrezno strokovno izobraževanje. Prve so se urile v Dializnem centru Leonišče ter v Centru za akutno in kronično dializo UKC Ljubljana pod vodstvom izkušenih vodilnih višjih medicinskih sester Stojane Vrhovec in Liljane Gaber. Zdravniki pa so izkušnje nabirali tudi v tujini. Razširjen tim je bil v sestavi: pediater nefrolog, nefrolog-dializni zdravnik, kirurg, dializna medicinska sestra, pediatrična nefrološka medicinska sestra, psiholog, dietetik, vzgojitelj, učitelj in socialni delavec.

Otroci so že od začetka delovanja centra med HD zdravljenjem obravnavani celostno. Nadomestijo zamujen čas v vrtcu, šoli in dobijo podporo iz področja psihičnega zdravja ter napotke v zvezi s prehrano. Bolnišnična šola, katere razredničarka je ga. Mojca Topič in deluje pod okriljem OŠ Ledina, ob povezovanju z matičnimi šolami ter usklajevanju programa omogoča otrokom na HD, da redno izpolnjujejo šolske obveznosti. Manjši otroci imajo med HD zagotovljene vrtčevske dejavnosti in običajno prihajajo v spremstvu staršev. Do sedaj je bil devetnajstkrat organiziran večdnevni Tabor sonca in radosti, kjer se je skozi igro in zabavo družilo osebje vzgoje in izobraževanja z medicinskim osebjem, pacienti, njihovimi starši ter sorojenci na različnih lokacijah v Sloveniji.

Pod vodstvom doc. dr. Gregorja Novljana, ki CODT vodi od ustanovitve in ostalih zdravnikov pediatrov nefrologov je dializo sprva izvajalo šest srednjih medicinskih sester (Suzana Drozdek, Željka Miškirić, Ana Hostnik, Slavica Tomovič, Polona Travnikar Pouh in Edina Bračkan). Prva vodja tima zdravstvene nege CODT je bila Polona Travnikar Pouh (dms), nato je vodenje do upokojitve prevzela Ana Hostnik (dms).

Ob začetku obratovanja CODT so bili prvi otroci preseljeni iz UKC Ljubljana, s katerim je bilo še naprej ohranjeno tesno sodelovanje in še vedno izvajajo akutno dializo, predvsem na Kliničnem oddelku za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo. Kronični in akutni program CODT od začetka delovanja izvaja različen nabor procedur nadomestnega zdravljenja (14).

## RAZPRAVA

Pediatrični dializni oddelki so zaradi majhnega števila otrok, ki potrebujejo kronično nadomestno dializno zdravljenje manjši od odraslih, število oseb, ki skrbijo za posameznega pacienta pa večje. Izkazalo se je, da je za maloštevilne paciente boljše, da se zdravijo v specializiranih pediatričnih centrih kot med odraslo populacijo. Ob upoštevanju priporočila: »en dializni center na milijon otrok« in ozirajoč se na družbenopolitične ter geografske posebnosti države imamo tako v Sloveniji en center za dializo otrok, ki je v decembru obeležil četrto stoletja obratovanja (19).

## ZAKLJUČEK

V CODT se zavzemamo za sodobno oskrbo pacientov, ki stremi k zagotovitvi varne in kakovostne obravnave. Ves čas je zdravstvena nega z veliko mero empatije usmerjena k našim malim in malo večjim pacientom ter njihovim svojcem.

Medicinske sestre zaposlene v CODT že vsa leta aktivno sodelujemo z Zbornico zdravstvene in babiške nege Slovenije ter tudi z Evropskim združenjem medicinskih sester iz področja dialize, nefrologije in transplantacije (EDTNA/ERCA).

## LITERATURA

- Schaefer F, Greenbaum LA. *Pediatric Kidney Disease*. 3th Edition. The Netherlands, 2023.
- Amanullah F, Malik AA, Zaidi Z. Chronic kidney disease causes and outcomes in children: Perspective from a LMIC setting. *Plos One* 2022;17(5):1-11.
- Van Stralen KJ, Tizard EJ, Verrina E, Schaefer F, Jager KJ, ESPN/ERA-EDTA registry group. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: 2007 annual report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1379-82.
- Cirillo L, Chiara LD, Innocenti S, Errichiello C, Romagnani P, Becherucci F. Chronic kidney disease in children: an update. *Clin Kidney J*. 2023; 16(10):1600-11.
- Massengill SF, Ferris M. Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*. 2014; 35(1):16-29.
- Jakopin E, Bevc S. Preprečevanje in zdravljenje kronične ledvične bolezni – pogled internista nefrologa. V: Marčun Varda N, ur. *Preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni: zbornik predavanj / IV. pediatrična nefrološka šola, 2. september 2022 Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor, 2022:29-34.*
- Nehus E, Mitsnefes MM. When to Initiate Dialysis in Children and Adolescents: Is Waiting Worthwhile? *Am J Kidney Dis* 2019;73(6):762-4.
- Gulati S. Chronic Kidney Disease in Children. *Medscape* 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/984358-overview?form=fpf>.
- Novljan G., Buturovič-Ponikvar J. Končna ledvična odpoved pri otrocih in dializno zdravljenje. V: Ponikvar R., Buturovič-Ponikvar J., ur. *Dializno zdravljenje. Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana, 2004: 369-95.*
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111(6):1416-21.
- Warady BA, Shroff R. Overview of kidney replacement therapy (KRT) for children with chronic kidney disease. *UpToDate* 2023. Available at: <https://medilib.ir/uptodate/show/16179>.
- Bremec M, Djurić D, Travnikar Pouh P, Hostnik A, Drozdek S. Zdravstvena nega otrok z nefrološkimi boleznimi. *Slovenska pediatrija* 2018;25:40-7.
- Fraser N, Hussain FK, Connell R, Shenoy MU. Chronic peritoneal dialysis in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015; :125-37.
- Hostnik A., Tomović S. Center za otroško dializo in transplantacijo od začetka do danes. V Rep M, ur. *Razvoj zdravstvene nege nadomestnega zdravljenja v Sloveniji skozi zgodovino do danes. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester v nefrologiji, dializi in transplantaciji, 2018:89-94.*
- Cho H, MD, PhD. *Pediatric Hemodialysis. Child Kidney Dis*. 2020;24:69-74.
- Novljan G. Dializno zdravljenje otrok in mladostnikov s končno ledvično odpovedjo. *Medicinski razgledi* 2005; 44:315-37.
- Shroff R. Hemodialysis for children with chronic kidney disease. *UpToDate* 2023. Available at: <https://medilib.ir/uptodate/show/14562>.
- Novljan G, Rus RR, Premru V, Ponikvar R, Battelino N. Chronic Hemodialysis in Small Children. *Ther Apher Dial*. 2016;20(3):302-7.
- Hostnik A. Kronična hemodializa majhnih otrok. V: Rep M, ur. 1. kongres nefrološke zdravstvene nege. „Implementacija kakovostne in varne zdravstvene nege pri pacientu z boleznijo ledvic“, Portorož, 24.-26. november 2016. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije-Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v nefrologiji, dializi in transplantaciji, 2016: 149-57.
- Novljan et al., 2016. Zgodovina presaditve ledvice pri otrocih v Sloveniji. V Avsec D, Zupanič Slavec Z, ur. *Razvoj transplantacijske medicine v Sloveniji. Celje: Celjska Mohorjeva družba, Zavod RS za presaditve organov in tkiv Slovenija-transplant.*



# INCIDENCA KATETRSKIH SEPS PRI UPORABI TUNELIZIRANIH CENTRALNIH VENSKIH KATETROV KOT TRAJNEGA HEMODIALIZNEGA ŽILNEGA PRISTOPA

## INCIDENCE OF CATHETER-RELATED SEPSIS IN THE USE OF TUNNELED CENTRAL VENOUS CATHETERS AS A PERMANENT HEMODIALYSIS VASCULAR ACCESS

**Karmen Terbovc**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Enota za žilne bolezni in žilne pristope, Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9, 1420 Trbovlje, Slovenija

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Tunelizirani centralni venski kateter je priporočen trajni hemodializni pristop za posebne skupine bolnikov, pri katerih konstrukcija arteriovenske fistule oziroma grafta ni možna ali je kontraindicirana. Katetrška sepsa je pomemben zaplet uporabe tuneliziranih centralnih venskih katetrov, ki izrazito poviša obolevnost in umrljivost dializnih bolnikov. V raziskavi smo želeli oceniti incidenco katetrskih seps pri uporabi tuneliziranih centralnih venskih katetrov v našem dializnem centru.

**Metode:** Retrospektivno smo analizirali demografske značilnosti in incidenco katetrskih seps, okužb tunela in kolonizacij katetra pri bolnikih, ki smo jim tuneliziran centralni venski kateter vstavili med januarjem 2015 in decembrom 2020 v Enoti za žilne bolezni in žilne pristope Splošne bolnišnice Trbovlje.

**Rezultati:** Vključili smo 164 bolnikov, ki smo jim vstavili tuneliziran kateter znamke Arrow na retrogradni način. V opazovanem obdobju smo ugotavljali 2 katetrški sepsi (po najmanj 13 mesecih), 5 okužb tunela katetra in 5 kolonizacij centralnega venskega katetra. V vseh opisanih primerih katetrške sepse in kolonizacij katetra smo predhodni kateter zamenjali, pri okužbah tunela katetra pa smo zamenjali zunanje krake katetra in okužbo tunela zdravili lokalno. Incidenca katetrške sepse je bila 0,018/1000 katetrskih dni.

**Zaključek:** Incidenca katetrške sepse v našem vzorcu bolnikov je bila nizka, kar je najverjetneje posledica uporabe protokola preventivnih ukrepov pri vstavitvi in negi tuneliziranega centralnega katetra.

**Ključne besede:** trajni dializni pristop; dializni kateter; katetrška sepsa; kolonizacija; okužba tunela;

### ABSTRACT

**Background:** A tunneled central venous catheter is a recommended permanent hemodialysis access for special patient groups in whom the creation of an arteriovenous fistula or graft is not possible or contraindicated. Catheter sepsis is an important complication of the use of tunneled central venous catheters, which significantly increases the morbidity and mortality of dialysis patients. In this study, we aimed to investigate the incidence of catheter sepsis in the use of tunneled central venous catheters in our dialysis center.

**Methods:** We retrospectively analyzed the demographic characteristics and incidence of catheter sepsis, tunnel infections and catheter colonization in patients who had a tunneled central venous catheter inserted between January 2015 and December 2020 in the Unit for Vascular Diseases and Vascular Accesses of Trbovlje General Hospital.

**Results:** We included 164 patients who underwent retrograde insertion of an Arrow tunneled catheter. During the observation period, we found 2 catheter sepsis (after at least 13 months), 5 catheter tunnel infections and 5 colonizations of the central venous catheter. In all described cases of catheter sepsis and catheter colonization, the previous catheter was replaced, and in the case of catheter tunnel infections, the outer legs of the catheter were replaced and the tunnel infection was treated locally. The incidence of catheter sepsis was 0.018/1000 catheter days.

**Conclusion:** The incidence of catheter-related sepsis was low in our patient sample, most likely due to the application of a protocol with preventive measures during insertion and maintenance of the tunneled central catheter.

**Keywords:** permanent dialysis access; dialysis catheter; catheter related sepsis; colonization; tunnel infection;

## UVOD

Nativna arteriovenska fistula je zlati standard žilnega pristopa za trajno nadomestno zdravljenje s hemodializo (1). Centralni venski kateter lahko predstavlja začasni ali trajni hemodializni žilni pristop, kadar konstrukcija arteriovenske fistule ni mogoča. Začasni kratkotrajni centralni venski katetri so lahko tunelizirani ali netunelizirani, slednje uporabljamo predvsem za izvedbo akutnih hemodializ. Za izvedbo kroničnih dializ smernice priporočajo uporabo tuneliziranih centralnih venskih katetrov (1).

Tunelizirani dializni kateter vstavimo preko večje vene (jugularna, subklavijska, femoralna), zunanji del katetra pa tuneliziramo skozi podkožje prsnega koša ali stegna. Dakronska objemka, ki je čvrsto pritrjena na kateter, se v tunelu vraste v podkožje in preprečuje premik katetra ter zmanjša možnost katetrške sepse (2). Indikacije za uporabo tuneliziranega centralnega venskega katetra kot trajni dializni pristop so srčno popuščanje z iztisnim deležem levega prekata < 30%, kratka pričakovana življenjska doba oziroma slab žilni sistem, ki onemogoča konstrukcijo arteriovenske fistule ali grafta. Tunelizirane centralne venske katetre ločimo glede na način vstavitve na anterogradne in retrogradne (3). Resen zaplet tuneliziranih centralnih venskih katetrov je katetrška sepsa. Incidenca katetrške sepse v literaturi pri tuneliziranih centralnih venskih katetrih je 0,5–5/1000 katetrskih dni (5–7). Število katetrskih seps lahko zmanjšamo z ustreznim sterilnim načinom vstavitve tuneliziranega centralnega venskega katetra, aseptično nego med rokovanjem in polnjenjem katetra z raztopinami, ki preprečujejo bakterijsko razrast oziroma preprečujejo nastanek biofilma.

Najpogostejše in najustreznejše mesto vstavitve tuneliziranega centralnega venskega katetra je desna jugularna vena (1). Število zapletov med vstavitvijo katetra in zgodnjih okužb lahko zmanjšamo s profilaktično antibiotično terapijo neposredno pred posegom, ultrazvočno vodeno punkcijo vene in uporabo diaskopije med posegom.

Aseptično rokovanje s tuneliziranim centralnim venskim katetrom je osnova za zmanjšanje incidence katetrskih seps in okužb tunela katetra (8). Število okužb lahko zmanjšamo tudi z uporabo antibakterijskih zamaškov (9) in kritjem izstopišča katetra z za zrak prepustnimi oblogami.

Incidenca katetrskih seps zmanjšuje tudi uporaba polnitvenih katetrskih raztopin, ki preprečujejo bakterijsko razrast. Heparin in citrat sta najpogostejši polnilni raztopini tuneliziranih centralnih venskih katetrov, ki imata predvsem lokalni antitrombotični učinek. Z redno intermitentno uporabo polnilnih raztopin z antimikrobnim učinkom lahko dodatno zmanjšamo incidenca katetrskih seps. Kot najučinkovitejše polnilne raztopine so se v tem smislu izkazali citrat (4% citrat z bakteriostatičnim učinkom, 30 % citrat z baktericidnim učinkom), alteplaza (z učinkom odstranjevanja biofilma) (10) in taurolidin v kombinaciji z urokinazo (z baktericidnim učinkom in učinkom odstranjevanja biofilma) (11).

Tunelizirane centralne venske katetre v Splošni bolnišnici Trbovlje vstavljamo od leta 2008. Z raziskavo smo želeli oceniti incidenca katetrskih seps pri uporabi tuneliziranih centralnih venskih katetrov, vstavljenih v Enoti za žilne bolezni in žilne pristope Splošne bolnišnice Trbovlje.

## METODE

V raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so imeli med januarjem 2015 in decembrom 2020 vstavljen tuneliziran centralni venski kateter za dializno zdravljenje v Splošni bolnišnici Trbovlje.

Indikacija za vstavitve tuneliziranega centralnega venskega katetra je bil znižan iztisni delež levega prekata (< 30 %), polimorbidnost s kratko pričakovano življenjsko dobo (< 1 leto) ali stanje žilnega sistema, ki ni omogočalo konstrukcije arteriovenske fistule ali grafta.

Predoperativno smo vsem bolnikom preverili vrednosti hemograma, elektrolitov, retentov in testov hemostaze, neposredno pred posegom so prejeli enkratni odmerek antibiotika (cefazolin 2 g, ob znani alergiji na penicilin pa klindamicin 900 mg). Pri vseh vstavitvah katetrov smo uporabili ultrazvočno vodeno punkcijo vene in diaskopijo za določitev ustreznega položaja katetra. Vsi bolniki so bili ves čas posega monitorizirani. Punkcijsko rano smo zašili v dveh plasteh ter kateter prišili na kožo z neresorbilno nitjo. Dan po vstavitvi smo ponovno rentgensko preverili položaj tuneliziranega katetra in opravili hemodializo preko novega dializnega pristopa. Bolniki so ob odpustu prejeli pisna navodila o negi tuneliziranega centralnega venskega katetra. Svetovali smo protokol, ki ga uporabljamo tudi v našem dializnem centru: i) redno intermitentno uporabo antimikrobnih polnilnih raztopin; ii) uporabo antibakterijskih zamaškov; iii) kritje izstopišča katetra z za zrak prepustnimi oblogami ali nepokrivanje katetra; iv) striktno aseptično

nego katetra, vključno z uporabo obrazne maske in sterilnih rokavic ves čas rokovanja s katetrom.

Analizirali smo demografske značilnosti vključenih bolnikov ter incidenco katetrskih seps, kolonizacij katetra (razrast bakterij kožne flore brez sistemskih znakov okužbe ali bakterijska razrast na katetru ob sistemski okužbi drugega izvora z bakteriemijo) in okužb tunela katetra. Podatke smo analizirali s programom Stata 17.0 for Mac (2017, StataCorp LLC). Normalnost porazdelitve podatkov smo ocenili s testom Kolmogorov-Smirnov. Demografske značilnosti vključenih bolnikov smo primerjali z opisno statistiko. Zvezne spremenljivke z normalno porazdelitvijo smo opisali s povprečjem (s standardnim odklonom), spremenljivke z nenormalno porazdelitvijo pa z mediano (z interkvartilnim razponom). Kategorične spremenljivke smo opisali s številom in deležem. Dolgotrajno delovanje katetrov smo ocenili s Kaplan Meierjevo analizo preživetja. Za statistično značilnost smo izbrali vrednost  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

Vključili smo 164 bolnikov, ki smo jim med januarjem 2015 in decembrom 2020 vstavili tuneliziran centralni venski kateter v Enoti za žilne bolezni in žilne pristope Splošne bolnišnice Trbovlje. Vsem bolnikom smo vstavili tuneliziran kateter znamke Arrow VectorFlow na retrogradni način.

Povprečna starost bolnikov ob vstavitvi tuneliziranega centralnega venskega katetra je bila  $74 \pm 12$  let, večina je bila ženski (56 %). Kot dejavnika, ki povečata incidenco katetrskih seps, smo pri bolnikih zabeležili prisotnost sladkorne bolezni in demence. Sladkorno bolezen je imelo 90 bolnikov (55 %), demenco pa 55 bolnikov (34 %). Tuneliziran centralni venski kateter smo večinoma vstavili v jugularno veno (98 %), najpogostejši je bil desnostranski pristop (65 %). Osnovne značilnosti bolnikov so zabeležene v Tabeli 1.

Tabela 1. Osnovne demografske značilnosti vključenih bolnikov.

<b>starost (povprečje <math>\pm</math> SD)</b>	<b>74 <math>\pm</math> 12 let</b>
ženski spol (n (delež))	92 (56 %)
sladkorna bolezen (n (delež))	90 (55 %)
demenca (n (delež))	55 (34 %)
mesto vstavitve tuneliziranega katetra	
jugularna vena (n (delež))	161 (98 %)
subklavijska vena (n (delež))	3 (2 %)
stran vstavitve tuneliziranega katetra	
desno (n (delež))	107 (65 %)
levo (n (delež))	57 (35 %)
dolžina tuneliziranega katetra	
23 cm (n (delež))	4 (2 %)
27 cm (n (delež))	98 (60 %)
31 cm (n (delež))	62 (38 %)

*SD – standardna deviacija, n – število*

V opazovanem obdobju smo ugotavljali 2 katetrski sepsi (povzročitelja MRSA (16 mesecev po vstavitvi) in *Enterobacter cloacae* complex (13 mesecev po vstavitvi)), obe katetrski sepsi smo ugotavljali pri bolnikih z demenco, oba tunelizirana centralna venska katetra smo zamenjali. Pri 5 bolnikih smo ugotavljali okužbo tunela katetra (v 3 primerih je bil povzročitelj *Staphylococcus epidermidis*, v 1 primeru *Pseudomonas aeruginosa* in *Klebsiella pneumoniae* ESBL), pri 5 bolnikih pa je šlo za kolonizacijo centralnega venskega katetra ob sistemski okužbi drugega izvora ali kolonizaciji kože (v dveh primerih je bil povzročitelj *Staphylococcus aureus*, v enem primeru *Stenotrophomonas maltophilia*, v enem primeru *Enterococcus faecalis*, v enem primeru pa je bil kateter odstranjen v drugi ustanovi, podatka o povzročitelju nimamo). V vseh opisanih primerih katetrške sepse in kolonizacij katetra smo predhodni kateter zamenjali, pri okužbah tunela katetra pa smo zamenjali zunanje krake katetra in okužbo tunela zdravili lokalno.

Incidenca katetrške sepse je bila 0,018/1000 katetrskih dni.

## RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Katetrška sepsa je pomemben zaplet tuneliziranih centralnih venskih katetrov, ki poveča obolevnost in umrljivost hemodializnih bolnikov (12). Incidenca katetrške sepse v našem vzorcu bolnikov je bila manjša kot je opisano v literaturi (4–7). Obe katetrski sepsi smo obravnavali pri bolnikih z napredovalo demenco, kjer je bil najverjetnejši vzrok za okužbo bolnikova manipulacija s katetrom, kar potrjuje tudi izolacija bakterij kožne (MRSA) in fekalne flore (*Enterobacter cloacae* complex). Razlog za sicer nizko incidenco katetrskih seps je najverjetneje uporaba protokola preventivnih ukrepov pri vstavitvi in negi tuneliziranega centralnega katetra. Pri vseh bolnikih smo spodbujali redno intermitentno uporabo baktericidnih polnilnih raztopin v kombinacijah s trombolitiki za preprečevanje nastajanja biofilma in antibakterijskih zamaškov, ki so se v raziskavah izkazale za učinkovite pri zniževanju incidence katetrskih seps (9–11).

Tveganje za razvoj katetrške sepse je večje pri dolgotrajni uporabi (več kot 6 mesecev) katetrškega dializnega pristopa in redka v prvih treh mesecih po vstavitvi (7). Tudi v obeh primerih naše opazovane populacije smo katetrško seps opazovali najmanj 13 mesecev po vstavitvi.

Pomanjkljivosti naše raziskave sta retrospektivnost in monocentričnost. Prav tako nismo primerjali incidence katetrskih seps pri tuneliziranih centralnih venskih katetrih z incidenco katetrskih seps pri netuneliziranih katetrih. Glede na nizko incidenco (zgolj dva primera v preučevanem vzorcu) nismo mogli analizirati napovednih dejavnikov za katetrško seps temveč smo lahko zgolj primerjali rezultate z literaturo.

## REFERENCE

1. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. DOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4 Suppl 2):S1.
2. Parvulescu F, Oliver MJ, Reyna ME, Pugash R, David E. Factors Affecting Cuff Extrusion of Tunneled Hemodialysis Catheters. *Can Assoc Radiol J.* 2022;73:410-8.
3. Bagul A, Brook NR, Kaushik M, Nicholson ML. Tunnelled Catheters for the Haemodialysis Patient. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:105-12.
4. Shahar S, Mustafar R, Kamaruzaman L, Periyasamy P, Pau KB, Ramli R. Catheter-related bloodstream infection and catheter colonization among haemodialysis patients: prevalence, risk factors, and outcomes. *Int J Nephrol.* 2021;2021:5562690.
5. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1997;127:275-80.
6. Beathard G, Urbanes A. Infection associated with tunneled hemodialysis catheters. *Semin Dial.* 2008;21:528-38.
7. Vanegas JM, Salazar-Ospina L, Roncancio GE, Jimenez JN. *Staphylococcus aureus* colonization increases the risk of bacteremia in hemodialysis patients: a molecular epidemiology approach with time-dependent analysis. *Am J Infect Control.* 2021;49:215-23.
8. Johansen KL, Gilbertson DT, Wetmore JB, Peng Y, Liu J, Weinhandl ED. Catheter-Associated Bloodstream Infections among Patients on Hemodialysis: Progress before and during the COVID-19 Pandemic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:429-33.
9. Hymes JL, Mooney A, Van Zandt C, Lynch L, Ziebol R, Killion D. Dialysis Catheter-Related Bloodstream Infections: A Cluster-Randomized Trial of the ClearGuard HD Antimicrobial Barrier Cap. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:220-7.
10. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med.* 2011;364:303-12.
11. Agarwal AK, Roy-Chaudhury P, Mounts P, Hurlburt E, Pfaffle A, Poggio EC. Taurolidine/Heparin Lock Solution and Catheter-Related Bloodstream Infection in Hemodialysis: A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18:1446-55.
12. Farrington CA, Allon MD. Complications of hemodialysis catheter bloodstream infections: impact of infecting organism. *Am J Nephrol.* 2019;50:126-32.

# OD DAROVANJA DO ZDRAVLJENJA – PLAZMAFEREZA

## FROM DONATION TO TREATMENT – PLASMAPHERESIS

**Tadej Babič<sup>1</sup>, Janja Fridrih<sup>1</sup>, Erika Petrovič<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

### IZVLEČEK

Membranska plazmafereza se izvaja pri nevroloških, hematoloških, presnovnih, dermatoloških, revmatoloških in ledvičnih boleznih. V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor smo prvo terapevtsko membransko plazmaferezo izvedli 14. januarja 2011. V prispevku bomo predstavili zgodovino plazmafereze, teoretične osnove, naše rezultate in izkušnje z izvedbo membranske plazmafereze v našem centru v obdobju med 2019 in 2023.

**Ključne besede:** membranska plazmafereza; sveža zmrznjena plazma; humani albumini; antikoagulantna terapija; kri;

### ABSTRACT

Membrane plasmapheresis is performed for neurological, hematological, metabolic, dermatological, rheumatological and renal diseases. We performed the first therapeutic membrane plasmapheresis at the University Medical Centre Maribor on January 14, 2011. In this article, we will present the history of plasmapheresis, the theoretical basis, our results and experience with performing membrane plasmapheresis in our center in the period from 2019 to 2023.

**Keywords:** membrane plasmapheresis; fresh frozen plasma; human albumins; anticoagulant therapy; blood;

## ZGODOVINA PLAZMAFEREZE

Že tisočletja so različne kulture poznale kri in verjele v zdravilen vpliv krvi na celoten organizem. Egipčani so več tisoč let pred našim štetjem poznali kopeli v krvi in verjeli, da povrne zdravje in pomlajuje. Prav tako pa so poznali puščanje krvi, ki so ga opazili pri živalih, ki so se namerno drgnile ob drevesa do krvi in si to razlagali kot puščanje odvečne krvi, ki na žival deluje blagodejno, zato so to začeli izvajati tudi sami. Torej je šlo za prve poskuse zdravljenja s krvjo, čeprav za razliko od plazmafereze izvira iz empiričnih in ne znanstvenih metod. Puščanje krvi sta opisovala in podpirala tudi antična velikana, grški Hipokrat in rimski Galen, saj sta verjela, da s puščanjem krvi odstranjuješ tudi snovi, ki povzročajo bolezni. S tem so se zdravile praktično vse takrat znane bolezni, tudi psihične. Kljub temu, da je bilo puščanje krvi zelo kontroverzna metoda zdravljenja, ki je že od začetka imela tudi svoje nasprotnike, se je obdržala zelo dolgo, saj je bila ob takratnem razpoložljivem znanju o delovanju človeškega telesa praktično edino zdravilo za marsikatero bolezen. Vrhunec uporabe te metode je bil dosežen v 18. stoletju, ko so to metodo izvajali kirurgi in brivci - kirurgi, ne samo z delanjem rezov, ampak tudi s pijavkami, ki so sesale kri. Z razvojem anatomije in hematologije je ta metoda zdravljenja v drugi polovici 19. stoletja začela izgubljati veljavo na Zahodu (1).

Obenem je veljavo že začela dobivati transfuzija, ki je sicer bila še zelo v povojih. Prvi poskusi transfuzije segajo že v 17. stoletje. Kljub Harveyevim odkritjem cirkulacije krvi so se poskusi velikokrat končali s smrtjo, razcvet je doživela v začetku 20. stoletja z Landsteinerjevim odkritjem krvnih skupin (1). Drew je tik pred pričetkom 2. svetovne vojne razvil tehnike dolgotrajnejšega shranjevanja krvi in krvnih pripravkov ter organiziral zbiranje krvi v t.i. krvnih bankah (2). Černič je 1927 zapisal, da je prvo uspešno transfuzijo v Mariboru tega leta opravil dr. Adolf Ramšak (3).

Beseda plazmafereza izhaja iz grščine in pomeni »odvzeti s silo«. Prvi so to besedo uporabili Abel, Rowntree in Turner julija 1914 v članku z naslovom »Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)«, ko so naredili poskus na psu (1, 4). Že nekoliko prej, leta 1913 sta v Rusiji podoben poskus naredila Yurevich in Rosenberg, tokrat na zajcih, vendar ga nista poimenovala (1). Prvo terapevtsko plazmaferezo pri človeku pa sta 1961 pri dveh bolnikih z makroglobulinemijo izvedla Fahey in Schwab (4). V Mariboru smo prvo terapevtsko plazmaferezo izvedli 14. januarja 2011 pri pacientki z miastenijo gravis, tako da je sedaj za nami že več kot 13 let izkušenj s tovrstno proceduro. S podporo osebja Kliničnega oddelka za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana so se o proceduri izobrazili zdravniki nefrologi in 4 dializne sestre, ki so v kasnejših letih znanje prenašali še na druge. Danes to proceduro opravlja 12 dializnih sester z aparati Fresenius Multifiltrat s posebnim kitom za plazmaferezo. Procedure opravljamo preko jugularnih ali femoralnih katetrov. V vseh teh letih smo doslej skupno opravili 752 procedur membranske plazmafereze.

## TERAPEVTSKA MEMBRANSKA PLAZMAFEREZA

Izraz "afereza" označuje zunajtelesno terapijo, ki omogoča selektivno zbiranje ene ali več komponent krvi (citaferaza) in odstranitev patogenih elementov z visoko molekularno maso kot so imunoglobulini, imunski kompleksi ali vnetni mediatorji iz plazme. Terapevtska plazmafereza (TP) se uporablja za zdravljenje avtoimunskih bolezni, nekaterih zastrupitev in/ali vseh tistih patoloških stanj, pri katerih je potrebno hitro odstraniti toksine iz plazme. Učinki TP so imunomodulacija, ki je posledica aktivacije retikuloendotelnega sistema in stimulacije klonov limfocitov po odstranitvi krožečih patogenih topljencev. Hkrati afereza omogoča zamenjavo velikih količin plazme, ne da bi povzročila preobremenitev krvnega obtoka (5).

Uporaba TP, pri kateri se plazma in njene topne sestavine odstranijo iz telesa v zameno za nadomestno tekočino, lahko rešuje organe in življenja pri številnih boleznih. Glede na opazne podobnosti med TP in hemodializo je nefrolog pogosto odgovoren za zdravljenje TP. Zato je potrebno poznati tehnologijo, pristop k terapiji, indikacije za uporabo in zaplete. TP uporablja tehnologijo membranske separacije, pri čemer se slednja lahko izvaja z določenimi hemodializnimi aparati. Poleg tega so nekatere primarne bolezni ledvic, kot je bolezen antiglomerulne bazalne membrane, pogosto povezane z avtoprotitelesi, zaradi česar so ti bolniki primerni kandidati za TP (6).

Tehnično se polna kri iz bolnikovega žilnega dostopa črpa do plazemskega separatorja, imenovanega tudi primarni ali visoki odrezni filter (pore velikosti od 0,3 do 0,5 mikronov). Zaradi večjih dimenzij bele ter rdeče krvne celice in trombociti ne morejo prečkati membrane, zato se po mešanju z nadomestno raztopino vrnejo bolniku. Tekoča frakcija krvi in molekule v raztopini in suspenziji, ki so manjše od por pa prehajajo skozi njih in tvorijo odpadno plazmo. Hkrati z ekstrakcijo odpadne plazme je nadomestna

raztopina izovolemična, kar zagotavlja hemodinamično stabilnost. Zamenjavo plazme je potrebno izvesti s sterilnimi, nepirogenimi, izotoničnimi raztopinami brez alergenov. Nadomestne raztopine so kristaloidna raztopina (fiziološka ali elektrolitska raztopina) in koloidi (albumin, sveža zamrznjena plazma). Obseg izmenjave in število zdravljenj s TP sta spremenljiva in subjektivna glede na bolezen in klinične značilnosti bolnika. Koagulacijski faktorji se po ponavljajočih se TP z uporabo raztopine albumina kot nadomestne tekočine pogosto zmanjšajo. Če fibrinogen doseže koncentracijo pod 100 mg/dl, je treba namesto drugih nadomestnih raztopin uporabiti svežo zamrznjeno plazmo (5).

## INDIKACIJE ZA PLAZMAFEREZO

Membranska plazmafereza se izvaja za zdravljenje različnih nevroloških, hematoloških, presnovnih, dermatoloških, revmatoloških in ledvičnih bolezni (7). Podrobnosti so navedene v Tabeli 1.

*Tabela 1. Indikacije za izvajanje plazmafereze*

<b>Nevrološke bolezni</b>	Guillain-Barre sindrom, Myasthenia gravis, Kronična vnetna demielinizirajoča polinevropatija, multipla skleroza, Stiffman sindrom;
<b>Hematološke bolezni</b>	Sindrom hiperviskoznosti, diseminirani plazmocitom, krioglobulinemija, trombotična trombocitopenična purpura, hemolitični uremični sindrom;
<b>Presnovne motnje/ bolezni</b>	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, pruritus, povezan s holestazo, Gravesova bolezen;
<b>Dermatološke bolezni</b>	Toksična epidermalna nekroliza
<b>Revmatološke bolezni</b>	Sistemski eritematozni lupus, antifosfolipidni sindrom, revmatoidni artritis/revmatoidni vaskulitis
<b>Ledvične bolezni</b>	Hitro napredujoči glomerulonefritis
<b>Indikacije za TP v enotah za intenzivno nego</b>	Fulminantna sistemska meningokokemija, endotoksemija, virus humane imunske pomanjkljivosti, periferna nevropatija;

## ŽILNI PRISTOPI ZA IZVEDBO PLAZMAFEREZE

V akutnih procesih so najpogosteje uporabljeni dostopi začasni centralni venski katetri, ki zagotavljajo pretok krvi vsaj 70 ml na minuto, kar omogoča dokončanje postopka v 3 do 4 urah. V primerih, ki zahtevajo kronično zdravljenje s plazmaferezo, se za stalni žilni dostop lahko uporabi arteriovenska fistula. Pri kritično bolnih, ki imajo lahko tudi odpovedovanje drugih organov, so prva izbira za venski dostop centralni venski katetri z dvema lumnoma (8).

## ANTIKOAGULACIJA MED IZVEDBO PLAZMAFEREZE

Uporaba antikoagulantov je bistvena za zmanjšanje koagulacije krvi v zunajtelesnem sistemu. Kot antikoagulant se lahko uporabljata heparin ali citrat. Odmerek določimo na podlagi parametrov koagulacije in ioniziranega kalcija (v primeru citratne antikoagulacije), pa tudi na podlagi telesne mase bolnika in vrste izvedene plazmafereze (5).

## ZAPLETI MED IZVEDBO MEMBRANSKE PLAZMAFEREZE

Med in po izvajanju TP lahko pride do zapletov, ki so omenjeni v tabeli 1. Še en pomemben vidik za varno izvajanje TP in zmanjšanje možnosti krvavitve je skrbno vrednotenje pacientove koagulacijske strukture pred, med in po vsakem zdravljenju. Večina zapletov med TP je blagih. Največkrat se pojavi pruritus in urtikarija (7,9).

Tabela 2. Zapleti med izvedbo plazmafereze

<b>Žilni dostop</b>	Hematomi, krvavitve, okužbe, punkcije arterij, tromboza
<b>Težave z aparatom</b>	Koagulacija zunajtelesnega obtoka, prisotnost zračnih mehurčkov, poškodba membrane
<b>Hemodinamični zapleti</b>	Hipotenzija, hipovolemija, sinkopa, slabost, bruhanje, aritmije
<b>Koagulacijske nepravilnosti</b>	hipofibrinogenemija, izčrpanost koagulacijskih faktorjev, krvavitve, anemija, tromboza
<b>Anafilaktične reakcije</b>	Urtikarija, na plazmo ali albumin ali nadomestne raztopine, etilenoksid, anafilaktoidna reakcija
<b>Elektrolitske in kislinke bazične nepravilnosti</b>	Hipokalcemija in alkalozna, povzročena s citratom, hipokaliemija, povzročena z albuminom
<b>Drugi dogodki</b>	Hemoliza, apneja, krči, spremembe telesne temperature, mrzlica, mravljinčenje
<b>Smrt</b>	Zaradi kardiovaskularnih, dihalnih, anafilaktičnih vzrokov

## PRIKAZ LASTNIH REZULTATOV

V našem prispevku smo statistično zajeli podatke o opravljenih plazmaferezah v obdobju od leta 2019 do 2023. V tem času smo opravili 336 procedur, od tega je bilo 194 procedur opravljenih na Oddelku za dializo, 142 pa v enotah intenzivne terapije. Procedure smo opravili pri 40 pacientih, od tega tudi pri dveh fantih ter pri 31 pacientkah.

V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor izvajamo TP s sveže zamrznjeno plazmo, humanimi albumini ali pa kombiniramo obe nadomestni tekočini. Največkrat smo uporabili 20 % humane albumine (267 procedur), s sveže zamrznjeno plazmo smo izvedli 36 procedur, kombinacijo obeh nadomestnih tekočin pa smo uporabili pri 39 procedurah. Za antikoagulantno terapijo med TP smo uporabljali heparin ali 4% natrijev citrat. Med letoma 2019 in 2023 smo 155 procedur opravili s heparinom ter 181 procedur s 4% natrijevim citratom. Podrobnosti so prikazane v tabeli 3. V tabeli 4 pa so prikazane bolezni, ki smo jih pri nas največkrat zdravili s TP.

Tabela 3: Število plazmaferez opravljenih med letom 2019 in 2023

	Število procedur	Humani albumini	SZP	Kombinirano	Heparin	Natrijev citrat	Moški	ženske
<b>2019</b>	73	53	18	7	34	39	6	9
<b>2020</b>	67	40	5	22	30	37	9	7
<b>2021</b>	38	32	0	6	34	4	4	3
<b>2022</b>	84	73	11	0	35	49	12	7
<b>2023</b>	74	69	2	3	22	52	9	5

Kot smo že navedli, lahko med proceduro TP pride do raznovrstnih zapletov. Tudi med izvedbo TP je pri naših pacientih prišlo do nekaj zapletov, a ti so bili v večini primerov bolj blagi, kot so zapleti z žilnim pristopom in posledičnim »pocukavanjem« katetra, blaga hemoliza, naraščanje transmembranskega pritiska (TMP), kar je lahko posledica koagulacije, ki pa je eden izmed pogostejših zapletov. Pojavile so se tudi urtikarija, srbečica, tahikardija in nižje vrednosti kalija v krvi. Med letoma 2019 in 2023 pa smo med pregledom naših procedur žal zasledili tudi hujši zaplet, ko je prišlo do zastoja dihanja in posledično reanimacije pacienta.

Letos, smo do dneva oddaje tega članka v mesecu februarju opravil 15 procedur, vse pa so bile opravljene v enotah intenzivne terapije, s 4% natrijevim citratom kot antikoagulacijsko terapijo.



Tabela 4. Kronološki prikaz bolezni, ki smo jih zdravili z membransko plazmaferezo

2019	2020	2021	2022	2023
Miastenia gravis	ANCA vaskulitis	Vaskulitis	Guillian Barre sy.	ANCA vaskulitis
antiGBM	Anti GBM	Miastenia gravis, Covid pljučnica	TTP	Guillian Barre sy.
pankreatitis	TTP	Guillian Barre sy.	Miastenia gravis	Miastenia gravis
krioglobulinemija	Guillain-Barre sy.	AMAN	hiperlipidemija	Multipla skleroza
Waldenstrom makroglobulinemija	Akutni pankreatitis	ADEM	pankreatitis	Transverzni mielit
hiperlipidemija	nevromielitis		ANCA vaskulitis	Avtoimuni encefalitis
	Miastenia gravis			polinevropatija
	Wegenerjeva granulomatoza			TTP
	Lupus			
	COVID vaskulitis			
	COVID glomerulonefritis			

## ZAKLJUČEK

Dializna sestra pri tej proceduri izkorišča svoje znanje iz poznavanja zunajtelesnega krvnega obtoka ter aparata za izvedbo postopka, obenem pa s tovrstnim zdravljenjem širokega spektra različnih bolezni sega daleč izven svojega siceršnjega področja dela. Zdravi tudi bolnike, katerim se stanje izboljša že tekom zdravljenja in mnogokrat sčasoma popolnoma okreva, kar je drugače kot pri dializnih bolnikih, to pa nam vsekakor daje dodaten zagon za nadaljevanje dela na tem področju.

## LITERATURA

1. Kambic HE, Nosé Y. Historical Perspective on Plasmapheresis. *Ther Apher*. 1997; 83- 108.
2. Reed J. It Happened Here: dr. Charles Drew [Internet]. NewYork-Presbyterian. NewYork-Presbyterian; 2019. Dostopno na: <https://healthmatters.nyp.org/it-happened-here-dr-charles-drew/>
3. Kvržič Z. Pomembni utrinki iz zgodovine krvodajalstva v Sloveniji s poslanstvom tima zdravstvene nege v transfuziologiji. Ažman M, editor. *Utrip* [Internet]. 2022 Feb [cited 2024 Feb 14];30(1):46–8. Dostopno na: [https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2022/02/UTRIP\\_Februar-marec\\_2022\\_splet.pdf](https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2022/02/UTRIP_Februar-marec_2022_splet.pdf)
4. Ekart R. Terapevtska afereza - indikacije, predpisovanje, zapleti = Therapeutic apheresis - indications, prescription, complications. V Univerzitetni klinični center Maribor; 2011. str. 95–105.
5. Altobelli C, Anastasio P, Cerrone A, Signoriello E, Lus G, Pluvio C, et al. Therapeutic Plasmapheresis: A Revision of Literature. *Kidney Blood Press Res*. 2023;48(1):66–78.
6. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(4):475–92.
7. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1180–96.
8. Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Med Intensiva* [Internet]. 2017;41(3):174–87. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569116302455>
9. Lu J, Zhang L, Xia C, Tao Y. Complications of therapeutic plasma exchange: A retrospective study of 1201 procedures in 435 children. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18308.



# UPORABA TEORIJE ZDRAVSTVENE NEGE PRI OBRAVNAVI DIALIZNE BOLNICE Z DIABETESOM

## APPLYING NURSING THEORY TO THE MANAGEMENT OF A DIALYSIS PATIENT WITH DIABETES

**Maja Kreže**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dializni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9, 1420 Trbovlje, Slovenija

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Namen raziskave je bil ugotoviti v kolikšni meri lahko medicinske sestre uporabljajo teorije zdravstvene nege v praksi.

**Metode:** V teoretičnem delu smo uporabili kvalitativni pristop z deskriptivno metodo dela. V empiričnem delu smo s pomočjo študije primera in poglobljenega razgovora opravili oceno stanja bolnice.

**Rezultati:** V vseh štirih konceptih in z negovalnimi diagnozami po klasifikaciji NANDA International smo prišli do rezultatov, da je teorija zdravstvene nege v praksi uporabna.

**Zaključek:** Medicinska sestra mora vzpostaviti z bolnikom povezanost, ki izhaja iz zaupanja, visokih etičnih standardov, odgovornosti ter empatije in sočutja. Pomagati mu mora prilagoditi se novi vlogi v življenju. Njena naloga je zagotoviti bolniku kakovostno oskrbo ne samo pri izvajanju in vodenju hemodializnega postopka, temveč tudi pri ohranjanju zdravja. Njena osrednja naloga je izboljšati kakovost življenja bolnikov s svojim strokovnim znanjem, pri čemer se nenehno izobražuje in izpopolnjuje. Kakovostno življenje bolnika s kronično boleznijo ni le njegovo delo temveč je delo ekipe, tima. V njem morajo sodelovati vsi, bolnik in njegovi svojci, zdravnik in medicinske sestre, ki z nenehnim izobraževanjem in vključevanjem teorije v prakso lahko dvignejo kvaliteto življenja bolnikov z nadomestnim zdravljenjem.

**Ključne besede:** hemodializa; medicinska sestra; teorije zdravstvene nege;

### ABSTRACT

**Background:** The aim of the study was to determine the extent to which nurses can apply nursing theories in practice.

**Methods:** In the theoretical work, we used a qualitative approach with a descriptive working method. In the empirical work, we assessed the patient's condition using a case study and an in-depth interview.

**Results:** For all four concepts and for nursing diagnoses according to the international NANDA classification, we concluded that nursing theory is useful in practice.

**Conclusion:** The nurse must build a relationship with the patient based on trust, high ethical standards, responsibility, empathy and compassion. They must help them to adjust to their new role in life. Your role is to provide quality care to the patient not only in the delivery and management of the hemodialysis procedure, but also in the maintenance of health. Her main task is to use her expertise to improve the patient's quality of life, with continuous training and improvement. The quality of life of a patient with a chronic illness is not just their work, but the work of the whole team. Everyone must play their part, the patient and their family, the doctor and the nurses, who can improve the quality of life of patients with substitute treatment through continuous training and the integration of theory into practice.

**Keywords:** haemodialysis; nurse; nursing theories;

## UVOD

Dializa je v bistvu zgodba bolnikov, saj je vsak bolnik individuuum in zgodba zase. Za vsakega posebej pomeni dializa veliko spremembo v življenju. Obremenitev tako bolnika samega kot njegovih bližnjih je velika. Poleg odpovedi ledvic je lahko prisotno še več pridruženih bolezni, s katerimi je bolnik obremenjen tako fizično kot psihično (1). Kronične bolezni, kot so sladkorna bolezen in končna ledvična odpoved (KLO) na nadomestnem zdravljenju s hemodializo so zaradi razširjenosti, zahtevnosti in kompleksne obravnave ter pogostimi zapleti in hospitalizacijami velik zdravstveni izziv za vso družbo. Kronične bolezni predstavljajo veliko breme za bolnika in njegove bližnje, ki imajo lahko posledično zelo okrnjeno kakovost življenja (2). Bolniki s KLO se morajo zaradi bolezni in sprememb, ki jih bolezen prinese, soočiti z veliko prilagoditvami. Stresni dejavniki, s katerimi se po pričetku nadomestnega zdravljenja s hemodializo dnevno srečujejo negativno vplivajo nanje tako fizično kot psihično. Ti dejavniki so razdeljeni na tri skupine, fiziološki, psihosocialni in socialno-ekonomski. Zaradi njihovega vpliva na duševno zdravje večkrat pride tudi do duševnih motenj (3).

Zdravstvena nega bolnikov s KLO je v največji meri posvečena preprečevanju okužb, zdravstveni vzgoji bolnikov in njihovih družin, spodbujanju samooskrbe, nadzoru nad vnosom tekočin in pravilno prehrano ter ustvarjanju prijetnega okolja. Za izdelavo individualnega načrta zdravstvene nege, usmerjenega v bolnikove potrebe, je poznavanje teorij zdravstvene nege velikega pomena (4).

## TEORETIČNA IZHODIŠČA

### KONČNA LEDVIČNA ODPOVED IN HEMODIALIZA

Kronična ledvična bolezen (KLB) običajno napreduje počasi in je praviloma ireverzibilna. Z napredovalo medicino, zgodnjim odkrivanjem bolezni, rednimi kontrolami in sodelovanjem bolnikov, se napredovanje lahko le upočasni, včasih tudi do pozne starosti. Vzroki za KLO so neurejena sladkorna bolezen, visok krvni tlak, srčno-žilne bolezni, debelost, dedne in avtoimunske bolezni, bolezni glomerulov in tubulov, akutna ledvična okvara. K temu vsemu dodatno pripomorejo še dejavniki tveganja kot so kajenje, alkohol, jemanje nesteroidnih protibolečinskih zdravil, preiskave s kontrastom in starost (5). Ko pride do zmanjšanja ledvične funkcije na manj kot 15 % normalnega delovanja govorimo o ledvični odpovedi. Življenje bolnika z uremijo je brez nadomestnega zdravljenja ogroženo (6). Hemodializa je nadomestno zdravljenje KLO, kjer se s pomočjo dializnega monitorja, krvnih linij, dializatorja in dializne raztopine izvaja postopek prečiščevanja krvi, odstranjevanja odvečne tekočine ter uravnavanje elektrolitov in kislosti v telesu. Gre za zunajtelesni krvni obtok, kjer črpalka poganja kri skozi umetno ledvico in se izvajajo trije pomembni procesi (6). Med dializo z difuzijo odstranjujemo majhne molekule (sečnina, kreatinin, kalij) z ultrafiltracijo in konvekcijo pa odvečno vodo, srednje ter velike molekule (7). Osnovni pogoj za opravljanje hemodialize je dober žilni pristop, ki mora omogočati pretok krvi od 250 do 300 ml/min. Med štiri ure trajajočo terapijo se običajno prefiltrira okrog 60.000 ml krvi (60 litrov). Periferne žile tega pretoka navadno ne vzdržijo, zato je potrebno žilni pristop prilagoditi. Za potrebo izvedbe hemodialize je na voljo več različnih pristopov, ki so odvisni od zdravstvenega stanja vsakega posameznega bolnika in od kakovosti njegovih žil (8). Pomembno vlogo pri kakovosti in dolžini bolnikovega življenja ima prav gotovo žilni pristop. Zanj morajo skrbeti tako zdravniki kot medicinske sestre in tudi bolnik mora pri skrbi za ohranitev žilnega pristopa aktivno sodelovati. »...Brez arteriovenske fistule, grafta ali dializnih katetrov ni hemodialize. Fistule, grafti in katetri so njihova vez z življenjem...« (9).

### ZAPLETI MED HEMODIALIZO

Hemodializa je invazivni medicinski poseg z visokim tveganjem, saj gre pri tem tako za zunajtelesni krvni obtok kot za poseg v telo (punktiranje arteriovenske fistule (AVF)) in zato ne preseneča, da so tudi zapleti, ki spremljajo zdravljenje, pogosti in nevarni. Razdelimo jih lahko na akutne in kronične zaplete. Nekaj najbolj pogostih zapletov med hemodializo lahko razvrstimo po pogostosti. To so hipotenzija, krči, srčne aritmije, sindrom dializnega disekvilibracija, koagulacija krvi v zunajtelesnem obtoku, reakcija na membrane, akutna hemoliza, zračna embolija (10).

### **PRIPOROČILA BOLNIKOM NA HEMODIALIZI**

Za bolnike na hemodializi je nenehna zdravstvena vzgoja enako pomembna ravno toliko kot sama procedura oziroma sam potek hemodialize. Čeprav velja, da se s prihodom na dializo življenje začne na novo ter na drugačen način in ne konča, je to povezano z velikim psihičnim in fizičnim stresom tako za bolnika kot tudi za družino. Od takrat naprej so pravila življenja drugačna. Način, stil življenja se marsikomu obrne na glavo. Za to obdobje so značilne čustvene reakcije, ki so popolnoma naravne in normalne. Spekter občutkov, kot so zanikanje, sprejemanje, jeza, strah in krivda je nekaj običajnega. Začetne spremembe razpoloženja, kot so razdražljivost, nerazpoloženost, zmedenost, depresija, hitra utrujenost, motnje spomina, nespečnost so prehodne. Zdravstvena vzgoja bolnikov traja ves čas dializnega zdravljenja in z njo tudi priporočila. Sprva so usmerjena v sprejemanje bolezni in vzpostavitvi zaupanja med zdravnikom, medicinsko sestro in bolnikom. V prvi vrsti je potrebno bolnika poučiti o bolezni, saj znanje premaga strah. Spodbujati je potrebno komunikacijo z družinskimi člani, prijatelji in medicinskim osebjem, ohraniti smisel za humor in krepiti pozitiven odnos do bolezni in do zdravljenja (11).

Za bolnike, ki se zdravijo s hemodializo je priporočena redna telesna vadba za ohranjanje fizične kondicije kot tudi z vidika duševnega zdravja. Redno gibanje in aktivnosti pomagajo zniževati holesterol, nadzorovati telesno težo, zmanjševati stres in tesnobo, funkcija srca se ne slabša. Priporočajo se tudi potovanja, v kolikor to splošno zdravstveno stanje dopušča, saj le-ta dobro vplivajo na boljše počutje posameznika in motivacijo. Od vseh priporočil je najbolj pomembno in konstantno priporočilo glede prehrane in vnosa tekočin. Za bolnika je pomembno, da pozna dializno dieto in jo tudi dosledno upošteva (11).

### **SLADKORNA BOLEZEN**

Diabetes ali sladkorna bolezen je kronična, nenalezljiva presnovna bolezen. Zanj je značilno, da so vrednosti glukoze v krvi povišane, kar postopno vodi v resne okvare srca, ožilja, oči, ledvic in živcev (zlasti na spodnjih ekstremitetah). Najbolj pogosta je sladkorna bolezen tipa 2. Simptomi oziroma znaki za tip 1 in tip 2 bolezni so enaki, le da so pri tipu 2 manj izraziti. Značilni znaki so pogosto uriniranje, žeja, stalna lakota, spremembe vida, izguba telesne teže, utrujenost (2).

### **ZAPLETI SLADKORNE BOLEZNI**

Pri sladkorni bolezni se zapleti delijo na akutne in kronične. Akutni zapleti so navadno takoj vidni in imajo jasne znake. Najbolj znani akutni zapleti so hipoglikemija, diabetična ketoacidoza ter diabetični aketotični hipersmolarni sindrom (12). Povsem drugače je pri kroničnih zapletih, ki se razvijajo dolgo, tudi več let in ne potekajo hitro ter opazno na prvi pogled, zato jih bolniki nemalokrat niti ne opazijo. Zaradi stalno in dolgo povišanega krvnega sladkorja se razvijejo kronični zapleti, kot so diabetična retinopatija, diabetična nefropatija, diabetična nevropatija, ateroskleroza, srčno-žilni zapleti, diabetično stopalo (12).

### **PRIPOROČILA BOLNIKOM S SLADKORNO BOLEZNIJO**

Za zdravljenje sladkorne bolezni je na voljo veliko zdravil in metod, vendar je potrebno poleg individualnega pristopa pri farmakološkem zdravljenju upoštevati tudi zdravstveno-vzgojno delo, ki je ravno tako prilagojeno posamezniku. Določena priporočila veljajo za vse sladkorne bolnike. Upoštevati in poznati je potrebno pravilen vnos hranil v telo, izvajati redno fizično aktivnost, pregledovati stopala, dosledno meriti glukozo in jemati zdravila, skrbeti za telesno težo in se povezovati v društva, kjer si s pomočjo bolnikov z isto boleznijo večati znanje o bolezni, dvigovati motivacijo za življenje in lajšati skrbi, tesnobo s pogovori ter druženjem (13).

### **TEORIJE ZDRAVSTVENE NEGE**

Zdravstvena nega (ZN) je mlada znanstvena disciplina navkljub temu, da je nega in negovanje prisotno že od nastanka človeštva. Z leti se je pokazala potreba po razvoju te discipline, ki jo sestavljajo določene posebnosti, katere povezuje skrb za bolnika. Za razlago, nadzor in napovedovanje fenomenov potrebujemo teorije, načine razlaganja raziskovalnega dela. Sestavljene so iz niza stališč in idej (konceptov) ter pojmov. V ZN predstavljajo fenomen štirje koncepti. Človek, okolje, zdravje in ZN predstavljajo metaparadigmo ZN in jo opredeljujejo kot stroko. Metaparadigma, filozofije, konceptualni modeli in teorije so stopnje znanja v ZN. Teorije so nastale kot plod raziskovanja in jih uporabljamo kot smernice za pristop v praksi (14). Teorije prispevajo znanje za izboljšanje prakse. Teorij ZN je veliko, ker izhajajo iz specifičnih področij ZN in različne teorije so tudi različno uporabne v praksi. Za opredeljevanje bolnikov naj bi uporabljali tisto teorijo, ki je za bolnika najprimernejša (15).

### **MODEL SAMOOSKRBE - D. OREM**

Model samooskrbe je sestavljen iz večih teorij. Obravnava primanjkljaj v samooskrbi in opredeljuje ZN takrat, kadar posameznik ni v stanju zadovoljiti svojih potreb, naj si bodo to fiziološke, psihološke, razvojne ali socialne. Naloga oz. vloga medicinske sestre je, da je aktivna pri odkrivanju vzrokov za nezmožnost samooskrbe, da nudi pomoč pri ponovnem doseganju samooskrbe in skrbi za posameznika, dokler ni znova sposoben sam skrbeti zase (14).

### **PRILAGODITVENI MODEL - C. ROY**

Stalni vplivi zunanjega in notranjega okolja povzročajo, da se mora posameznik prilagajati zahtevam za zadovoljevanje osnovnih fizioloških potreb, razvijati samopodobo, dosegati ravnovesja med odvisnostjo in samostojnostjo. Osnovni koncept tega modela je torej prilagajanje. Kadar se posameznik ni sposoben prilagoditi, nastane problem, ki se kaže kot spremenjeno vedenje (14).

### **TEORIJA MEDOSEBNIH ODNOSOV - H.E. PEPLAU**

Teorija H.E.Peplau se največkrat uporablja v psihiatrični ZN. Je jasna in lahko razumljiva, ki bolnika postavlja v ospredje. Njegove potrebe in želje so, tako kot medosebni odnos z medicinsko sestro, bistvo te teorije. Teorija predlaga za prakso aktivnosti, ki so uporabne na vseh področjih, kjer je možno in potrebno vzpostaviti medosebni odnos, zaupanje in komunikacijo (16).

## **EMPIRIČNI DEL**

### **NAMEN IN CILJ**

Namen raziskave je bil preučiti bolnico s sladkorno boleznijo, vključeno v dializno zdravljenje, s pomočjo raziskave primera po teoretičnih modelih Caliste Roy, Dorotee Orem in Hildegard Peplau.

Cilj raziskave je bilo ugotoviti, v kolikšni meri teoretične modele vključujemo v prakso pri bolnici s sladkorno boleznijo na nadomestnem zdravljenju s hemodializo.

### **RAZISKOVALNA VPRAŠANJA**

Zastavili smo si vprašanje: »V kolikšni meri vključujemo teoretične modele pri obravnavi sladkorne bolnice vključene v hemodializno zdravljenje?«

### **RAZISKOVALNA METODOLOGIJA**

V teoretičnem delu smo uporabili kvalitativni pristop z deskriptivno metodo dela. V empiričnem delu smo s pomočjo študije primera in poglobljenega razgovora opravili oceno stanja bolnice.

### **OPIS INSTRUMENTA**

Poglobljeni razgovor s bolnico je potekal v matičnem dializnem centru, po opravljeni proceduri hemodialize.

### **OPIS VZORCA**

V raziskavi smo obravnavali 74-letno gospo s sladkorno boleznijo tipa 2 na nadomestnem zdravljenju s hemodializo.

### **OPIS ZBIRANJA IN OBDELAVA PODATKOV**

Predhodno smo pridobili soglasje za sodelovanje v raziskavi in uporabo podatkov. Seznanili smo jo s tem, da je raziskava anonimna, da služi namenom izobraževanja in da je prostovoljna, da lahko kadarkoli odstopi od raziskave. Pri raziskavi je bilo upoštevano načelo anonimnosti in druga etična načela Kodeksa etike v zdravstveni negi in oskrbi Slovenije.

Poglobljeni razgovor smo opravili po končani hemodializi in je trajal 45 minut. Pogovor smo povezovali s pomočjo vprašanj, ki smo si jih predhodno pripravili.

Pridobljene podatke smo analizirali ter jih razvrstili v 4 koncepte metaparadigme, ki so človek, zdravje, okolje in ZN. V konceptu ZN smo izpostavili kategorije in kode ter na podlagi njih postavili negovalne diagnoze, cilje in intervencije in jih dokumentirali z uporabo klasifikacije NANDA International.

## REZULTATI

### KONCEPT ČLOVEK

Gospa je upokojenka, ki stanuje v hiši s svojo mlajšo hčerjo in ima svoje gospodinjstvo. Nekaj let je delala v Nemčiji kot tajnica, nato se je vrnila domov, kjer je do upokojitve delala v Ljubljani kot bančna uslužbenka. Zaupa mi, z žalostjo v glasu, svojo zgodbo, kako se je v prvem zakonu trudila zanositi, ampak ni šlo in sta zato s prvim možem posvojila deklico, nato je ostala sama z njo. Po sedmih letih se je znova poročila in zanosila ter rodila deklico. Je enkrat ločena in sedaj že pet let vdova. Za bolnega moža je skrbela sama in še vedno ga pogreša. Gospa ne pije in ne kadi. Rada ima kavo in slaščice. Posebnih hobijev nima, za krajšanje časa gleda televizijo, uporablja računalnik in mobilni telefon, kjer je na družabnih omrežjih tudi aktivna. Je zelo razgledana in komunikativna. Kot pravi sama, je zelo zapečkarški tip človeka. Pogreša pa vožnjo z avtomobilom, saj je bila celo življenje neodvisna in je veliko prevozila zlasti v času, ko je še delala v Nemčiji. Gospa svojo bolezen zelo dobro pozna in jo sprejema, s potekom zdravljenja se strinja. Razmišlja zelo pozitivno, z nasmehom. Popolnoma zaupa medicinskim sestram in je zelo zadovoljna z oskrbo, na dializi se počuti varno in kot doma. Kot pravi sama, je to njen drugi dom. Z veseljem se pridruži aktivnostim na dializi v času pusta, prazničnem okraševanju oddelka in drugim veselim trenutkom. Izrazila je tudi pripravljenost na dodatno učenje glede svoje bolezni. Zdravila si pripravlja sama in je pri tem zelo dosledna. Pove tudi, da je, kljub temu, da ne hodi v cerkev redno, zelo verna in da moli vsak večer. Priznava, da ji trenutno primanjkuje motivacije za telovadbo, počuti se nemočno, ker ni neodvisna.

### KONCEPT ZDRAVJE

Gospa nima težav z dihanjem, je normalno hranjena, nima prekomerne telesne teže, apetit ima normalen, občasno se prekrši s slaščicami, čeprav ve, da ne sme, sicer dosledno upošteva dieto in omejitve tekočine. Na vodo gre bolj malo, približno 500 ml na dan. Odvaja redno, obstipacijo zanika, včasih ji preglavice povzročajo pregreta hrana in zato po njej tudi odvaja tekoče. Je delno pomična po padcu in zlomu sramnice. Če je potrebno prehoditi večje razdalje, rajši uporabi invalidski voziček, sicer pa hodi po hiši s hoduljo, ker je še oslabela v nogah. S spanjem nima težav, sama pravi, da spi kot polh. Pri oblačenju ne potrebuje pomoči. Umiva se sama, pri tuširanju in umivanju glave ji pomaga hčerka. Trenutno je bolj malo telesno aktivna, razen 2x tedensko po pol ure, ko ima telovadbo s fizioterapevtom na domu. Po MORSE-jevi lestvici za oceno padca je s 70-imi točkami visoko ogrožena.

Gospa ima od leta 2004 sladkorno bolezen tipa 2, zaradi česar je leta 2014, po amputaciji dveh prstov na nogi in vstavljenim srčnim spodbujevalnikom, pričela z rednimi pregledi v nefrološki ambulanti dvakrat letno. Konec leta 2021 je bila hospitalizirana zaradi poslabšanja akutnega bronhitisa. Med hospitalizacijo je prišlo do poslabšanja ledvične funkcije in posledično do odpovedi ledvic. 4.1.2022 je pričela z nadomestnim zdravljenjem ledvic s hemodializo. Gospa v redni terapiji prejema antihipertenzive, antikoagulate, terapijo za srčni ritem, terapijo za uravnavanje krvnega sladkorja v obliki tablet in dializno terapijo. Odkrito ima tudi psorizozo. Leta 2023 je padla in si zlomila sramno kost. Levo jugularno ima vstavljen tuneliziran CVK. Hemodializo ima 3x tedensko po 4 ure.

### KONCEPT OKOLJE

Ima dve hčeri in štiri vnuke, stare med osem in trinajst let. Živi v hiši, ki sta jo z možem preuredila in priredila za čas starosti v spodnjih prostorih. Mlajša hči z družino živi v zgornjem nadstropju. Obe hčerki in vnuki so z njeno boleznijo seznanjeni in jo sprejemajo. Ker je gospa začela z nadomestnim zdravljenjem v času COVID-a, ko so bili obiski v bolnišnicah prepovedani, aktivnosti predializnega izobraževanja pa ustavljene, so informacije o bolezni poiskale same doma preko interneta. Na predlog, če bi se vse skupaj dobile in bi jim bilo individualno predstavljeno vse v zvezi z boleznijo in zdravljenjem se strinja in pove, da bi se s tem strinjali tudi hčeri. Mlajša hči ji pomaga pri tuširanju, umivanju glave in občasno pri kuhanju ter pri nabavi živil v trgovini. Zanj pravi, da je precej realna in stvarna, medtem ko je starejša bolj panična in zaskrbljena ter da se ji mora javiti takoj, ko pride z dialize, sicer je že v skrbeh.

### ZDRAVSTVENA NEGA

Zdravstvena nega po C. Roy

**Negovalna diagnoza:** Previsok volumen tekočine – presežek vnosa in/ali retencija tekočine

CILJ: bolnica bo razumela pomen vnosa soli in tekočine v telo in ga bo upoštevala takoj

NAČRT: pripraviti individualno izobraževanje, razložiti posledice prevelikega vnosa, redno tehtati

IZVAJANJE: Sobna medicinska sestra med proceduro

VREDNOTENJE: bolnica je razumela pomen vnosa soli in tekočine v telo

Zdravstvena nega po D.Orem

**Negovalna diagnoza:** Primanjkljaj pri izvajanju osebne higijene – nezmožnost samostojne izvršitve aktivnosti umivanja

CILJ: bolnica bo osvojila znanje o negi katetra in v dveh mesecih pridobila na mišični masi in si bo lahko glavo umila sama

NAČRT: vsak dan telovaditi 15-30 min, ponuditi ji prehranske dodatke z veliko vsebnostjo beljakovin, urediti pogovor s fizioterapevtom, dietetikom in prehransko medicinsko sestro glede prehrane, podučiti jo o negi katetra

IZVAJANJE: fizioterapevt, dietetik, prehranska medicinska sestra, sobna medicinska sestra

VREDNOTENJE: bolnica je bila deležna izobraževanja o prehrani in telovadbi, prejela je prehranske dodatke in telovadila med proceduro v postelji, bolnica je bila podučena o negi trajnega dializnega katetra

Zdravstvena nega po H.Peplau

**Negovalna diagnoza:** Nemoč – osebna izkušnja pomanjkanja nadzora nad situacijo, vključno z zaznavanjem, da posameznikove aktivnosti nimajo pomembnega vpliva na izid

CILJ: bolnica bo v dveh mesecih pridobila na mišični moči in bo neodvisna pri vožnji avtomobila, predvsem pa se bo pomirila z dejanskim stanjem in si našla aktivnosti, ki jih bo lahko opravljala samostojno

NAČRT: spodbujati k telesni aktivnosti, pogovarjati se o občutkih in iskati aktivnosti, ki jih bo lahko opravljala samostojno, urediti srečanje s psihologom

IZVAJANJE: psiholog, sobna medicinska sestra

VREDNOTENJE: srečanje s psihologom je bilo organizirano in izvedeno, bolnica se po pogovoru s psihologom in sobno medicinsko sestro počuti bolje, skupaj so našli aktivnosti, kjer je bolj samostojna, bolnica je sprejela dejstva, da v nekaterih aktivnostih ne bo več samostojna in bo z veseljem sprejela pomoč.

### RAZPRAVA

V empiričnem delu nas je zanimalo, v kolikšni meri lahko vključimo teoretične modele v prakso. Na enem izmed srečanj Nefrološke sekcije je bil tudi predstavljen članek, kjer se avtorici sprašujeta, kakšno vlogo ima medicinska sestra v obravnavi bolnika s KLB. V njem sta med drugim izpostavili tudi psihične težave dializnih bolnikov in pomen vključevanja psihoterapevta v sklopu celostne obravnave dializnega bolnika. Ugotovili sta, da so psihične težave in depresija pogost zdravstveni problem in da je pogovor o tem in pomoč psihoterapevta še vedno tabu tema (17). Z našo raziskavo in postavljenim vprašanjem smo ugotovili, da so vsi trije predstavljeni modeli v praksi zelo uporabni in da je odziv bolnice na zastavljene cilje pozitiven. Ugotovili smo tudi, da ne glede na to, da je bil individualni razgovor opravljen v bolnišničnem okolju, vlada med bolnico in medicinsko sestro zaupanje ter sproščeno vzdušje, ki sta ga začeli graditi takoj ob prihodu bolnice na zdravljenje. Bolnica medicinskemu osebju zaupa in se je tudi sprijaznila z boleznijo, zdravljenjem in z optimizmom zre v prihodnost, se veseli življenja z vnuki in tudi aktivnosti na dializi. Zdravstveno delo medicinskih sester ocenjujemo kot učinkovito, saj se bolnica večino časa drži navodil glede prehrane in vnosa tekočine in je zelo dosledna pri jemanju predpisane terapije. Prav tako upošteva nasvete glede fizične aktivnosti in samooskrbe. Opravljena naloga nas je pripeljala tudi do ugotovitve, da se z uporabo primernih negovalnih teorij lahko preprečijo ali omilijo psihične težave v smislu adaptacije in medosebnih odnosov. Vloga teoretičnih modelov v praksi je vsekakor velikega pomena v smislu preprečevanja in lajšanja težav ob sprejemanju bolezni in nadomestnega zdravljenja.



Za dosledno izvajanje in poznavanje teoretičnih modelov, Oremove, Royeve in Peplau bi bilo smotrno le-te modele večkrat predstaviti na Nefroloških sekcijah v obliki raziskave primera ter s tem ozavestiti medicinske sestre, da povežejo prakso s teorijo.

## ZAKLJUČEK

Z odpovedjo ledvic in uporabo hemodialize kot nadomestnega zdravljenja, ki močno vplivata na bolnika in mu preobrneta življenje, bolnik izgubi hkrati svobodo in neodvisnost, ki ju je bil navajen. Novo okolje z vsemi omejitvami in vsemi zapleti je nadvse stresno, vendar se da s kakovostno zdravstveno nego in skrbnim načrtovanjem aktivnosti ZN doseči boljšo kakovost življenja. Medicinska sestra mora vzpostaviti z bolnikom povezanost, ki izhaja iz zaupanja, visokih etičnih standardov, odgovornosti, empatije in sočutja. Pomagati mu mora prilagoditi se novi vlogi v življenju. Njena naloga je zagotoviti bolniku kakovostno oskrbo ne samo pri izvajanju in vodenju hemodializnega postopka, temveč tudi pri ohranjanju zdravja. Pri izvajanju zdravstvene vzgoje deluje v popolni samostojnosti. Njena osrednja naloga je izboljšati kakovost življenja bolnikov s svojim strokovnim znanjem, pri čemer se nenehno izobražuje in izpopolnjuje. To vključuje tudi področje spodbujanja sodelovanja in pozitivne naravnosti bolnikov. Kakovostno življenje bolnika s kronično boleznijo ni le njegovo delo, temveč je delo ekipe, tima. V njem morajo sodelovati vsi, bolnik in njegovi svojci, zdravnik in medicinske sestre, ki z nenehnim izobraževanjem in vključevanjem teorije v prakso lahko dvignejo kvaliteto življenja bolnikov z nadomestnim hemodializnim zdravljenjem.

## LITERATURA

1. Adamlje, 2016, str.5, 30 let zdravljenja s hemodializo v Splošni Bolnišnici Trbovlje, Zbornik Zbornice-Zveze ob 30 obletnici dialize v SBT
2. NIJZ, 2023, Sladkorna bolezen. <https://nijz.si/nenalezljive-bolezni/sladkorna-bolezen/>
3. Brkič, 2017, Psihološka podpora bolniku s končno ledvično odpovedjo na nadomestnem zdravljenju s hemodializo s strani medicinske sestre. Pridobljeno 8.12.2023 s <https://repozitorij.uni-lj.si/lzpisGradiva.php?id=89164>
4. Lemes, Bachion, 2016, Hemodialysis nurses rate nursing diagnoses relevant to clinical practice, Acta Paul Enferm. 2016; 29(2):185-90, DOI <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600026>
5. Lindič, Kovač, Kveder i dr. , 2023, Komplement in bolezni ledvic, [https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/Komplement%20in%20bolezni%20ledvic\\_eOblika.pdf](https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/Komplement%20in%20bolezni%20ledvic_eOblika.pdf)
6. Lindič, Kovač, Kveder i dr. , 2014, Bolezni ledvic- tretja izdaja [https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/Bolezni\\_ledvic\\_2014\\_novo.pdf](https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/Bolezni_ledvic_2014_novo.pdf)
7. Kandus, 2004, str.76-78, Dializno zdravljenje. Pridobljeno 8.12.2023 s <https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/dial-z-dr.pdf>
8. Gubenšek i dr. , 2022, Žilni pristopi za hemodializo: priročnik za zdravnike in sestre na dializi. Pridobljeno 8.12.2023 s <https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/Knjiga-Zilni-pristopi-2022.pdf>
9. Ponikvar, 2022, Misli recenzenta Žilni pristopi za hemodializo – Priročnik za zdravnike in medicinske sestre na dializi, <https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/Knjiga-Zilni-pristopi-2022.pdf>
10. Lindič, Kovač, Kveder i dr. , 2014, Bolezni ledvic- tretja izdaja. Pridobljeno 8.12.2023 s [https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/Bolezni\\_ledvic\\_2014\\_novo.pdf](https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/Bolezni_ledvic_2014_novo.pdf)
11. Lindič, Kovač, 2021, Edukacija Kronična ledvična bolezen. Pridobljeno 8.12.2023 s [https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/skupine/Edukacija\\_KRONICNA\\_LEDVICNABOLEZEN.pdf](https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/skupine/Edukacija_KRONICNA_LEDVICNABOLEZEN.pdf)
12. Skvarča, 2009, Prvi sladki koraki, Povzetek pripravila Petrovčič. Pridobljeno 8.12.2023 s <https://zasrce.si/clanek/kronicni-zapleti-sladkorne-bolezni>
13. Vzajemna- Varuh zdravja, 2023, Kaj je sladkorna bolezen?., Pridobljeno 8.12.2023 s <https://www.vzajemna.si/varuj-zdravje/nasveti/nasvet/kaj-je-sladkorna-bolezen>
14. Šmitek, Hierarhija znanja v zdravstveni negi, Obzornik zdravstvene nege, 2001
15. Šmitek, 2000, Sistemi delitve dela v bolnišnični zdravstveni negi, Obzornik Zdravstvene Nege 2000;34, 177-184
16. Cilar, Pajnkirhar, 2020, , Opis, analiza in vrednotenje teorije medosebnih odnosov Hildegard E. Peplau v pediatrični zdravstveni negi, Obzornik zn, 54 pp. 64- 78
17. Prašnički, Krel, 2015, Vloga medicinske sestre v psihološki obravnavi bolnika s kronično ledvično boleznijo, Varovanje ožilja pri bolniku s kronično ledvično boleznijo z učnimi delavnicami. Pridobljeno 8.12.2023 s <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/10/VAROVANJE-O%C5%BDILJA-PRI-BOLNIKU-S-KRONI%C4%8CNO-LEDVI%C4%8CNO-BOLEZNIJO.pdf>



# DUŠEVNO ZDRAVJE PRI BOLNIKI S KONČNO LEDVIČNO ODPOVEDJO NA HEMODIALIZI

## MENTAL HEALTH IN PATIENTS WITH END END RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

**Ivana Banovšek**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za dializo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec; Gosposvetska cesta 3, 2380 Slovenj Gradec, Slovenija,

e-mail: ivanabanovsek08@gmail.com

### IZVLEČEK

**Teoretična izhodišča:** Končna ledvična odpoved je stanje, pri katerem se delovanje ledvic ne popravi nikoli več. Potrebno se je odločiti za nadomestno ledvično zdravljenje, katero omogoči nadaljnje življenje pacienta. Za pacienta predstavlja ta odločitev velik korak, saj izbira zdravljenja pomeni, kakšna bo kakovost preostanka življenja pacienta. Pri odločitvi izbire zdravljenja ima veliko vlogo medicinsko osebje. Če bo pacient dobro seznanjen in informiran o svoji bolezni, se bo lažje spoprijel z dano situacijo, lažje premagal stres in bo v tem primeru motiviran za nadomestno zdravljenje. Ob soočanju z dejstvom o končni ledvični odpovedi in izbiri nadomestnega zdravljenja pacienti občutijo strah, nemoč, jezo, kar pa ob nepravilni podpori medicinskega osebja lahko vodi v resnejše duševne motnje.

**Metode:** Za izvedbo raziskave smo uporabili kvantitativen raziskovalni pristop. Primarne podatke smo pridobili s pomočjo anketnega vprašalnika. Raziskava je temeljila na analizi domače in tuje relevantne literature iz obravnavanega področja. Uporabili smo podatkovni bazi Cobiss in Medline, iskali smo brezplačno dostope članke, objavljene med letom 2007 in 2024, pri čemer smo uporabili naslednje ključne besede: končna ledvična odpoved, hemodializa, vloga medicinske sestre, duševno zdravje, pacient.

**Rezultati:** Večina anketiranih ocenjuje sposobnost zaznavanja in razumevanja stanja lastnega duševnega zdravja kot dobro. Pri večini anketiranih je diagnoza končna ledvična odpoved vplivala na stanje njihovega duševnega stanja, prav tako so ob tem doživljali vrtilinec čustev. Ob težavah se večina anketiranih obrne na svoje partnerje ali družinske člane, najpogostejši duševni motnji pri anketiranih sta depresija in anksioznost. Večina anketiranih se ne zdravi pri specialistu za duševno zdravje in ne jemlje redne terapije za izboljšanje le-te. Večina anketiranih opredeljuje stanje trenutnega duševnega zdravja kot zadovoljivo.

**Zaključek:** Za ohranjanje duševnega zdravja pacientov na hemodializi je ključnega pomena celostno pristopanje k njihovem zdravljenju. To vključuje podporo s strani vseh zdravstvenih delavcev. Pomembno je zgodnje odkrivanje duševnih težav pri pacientih, zato je bistvenega pomena vzpostavitev zaupnega odnosa med pacientom in medicinskim osebjem.

**Ključne besede:** končna ledvična odpoved; hemodializa; vloga medicinske sestre; duševno zdravje; pacient;

## ABSTRACT

**Theoretical background:** End-stage renal failure is a condition in which kidney function no longer recovers. It is necessary to opt for renal replacement therapy to enable the patient to continue living. For the patient, this decision is a big step, because the choice of treatment means for the patient what their quality of life will be like for the rest of their life. The medical staff play a major role in the decision for treatment. If the patient knows their disease well and is informed about it, they can deal with the given situation more easily, cope with the stress more easily and in this case are more motivated for an alternative treatment. Faced with the fact of end-stage renal failure and the choice of alternative treatment, patients feel anxiety, helplessness and anger, which, if not adequately supported by medical staff, can lead to more severe psychological disorders.

**Methods:** A quantitative research approach was used to write the seminar paper. We collected and analyzed primary data using a questionnaire. The research was based on the study of relevant domestic and foreign literature in the relevant field. We used the Cobiss and Medline databases and searched for open access articles published between 2007 and 2024 using the following keywords: end-stage renal disease, role of the nurse, mental health, patient.

**Results:** The majority of respondents rated their ability to perceive and understand the state of their own mental health as good. For the majority of respondents, the diagnosis of end-stage renal failure had an impact on their mental health and they experienced an emotional rollercoaster. Most respondents turn to their partners or family members when they have problems, and the most common mental disorders among respondents are depression and anxiety. The majority of respondents do not seek treatment from a mental health specialist and do not seek regular therapy to improve their mental health, but the majority of respondents describe their current mental health status as satisfactory.

**Conclusion:** To maintain the mental health of hemodialysis patients, a holistic approach to their treatment is crucial. This includes support from all healthcare professionals. Early identification of mental health problems in patients is important, so building a trusting relationship between the patient and healthcare professionals is essential.

**Keywords:** end-stage renal failure; hemodialysis; role of the nurse; mental health; patient;

## UVOD

Končna ledvična odpoved je stanje, pri katerem se delovanje ledvic ne popravi nikoli več. Potrebno se je odločiti za nadomestno ledvično zdravljenje, katero omogoči nadaljnje življenje pacienta. Za pacienta predstavlja ta odločitev velik korak, saj izbira zdravljenja pomeni za pacienta kakšna bo njegova kakovost preostanka življenja (1). Pacienti imajo na izbiro tri vrste nadomestnega zdravljenja. Pri odločitvi izbire zdravljenja ima veliko vlogo medicinsko osebje pri predializnem izobraževanju pacientov. Zdravstvena vzgoja vključuje kombinacijo vzgojnih in izobraževalnih dejavnosti. Če bo pacient dobro seznanjen in informiran o svoji bolezni, se bo lažje spoprijel z dano situacijo, lažje premagal stres in v tem primeru bo motiviran za nadomestno zdravljenje. Pacienti, ki se kot vrsto nadomestnega zdravljenja odločijo za hemodializo, so primorani priti povprečno trikrat na teden v dializni center, kjer se dializirajo, saj jim to omogoči nadaljnje življenje. Pacienti morajo sprejeti nov način življenja. Pomembno je, da se počutijo sprejeti, varni ob medicinskem osebju in da se vzpostavi medsebojno zaupanje.

Ob soočanju z dejstvom o končni ledvični odpovedi in pri izbiranju nadomestnega zdravljenja pacienti občutijo strah, nemoč, jezo, kar pa ob nepravilni podpori medicinskega osebja lahko vodi v resnejše duševne motnje. Duševno zdravje se oblikuje v družinah, šolah, na ulicah in delovnih mestih in je rezultat tega, kako nas drugi obravnavajo, kako mi obravnavamo druge in sami sebe. Potreben je konvencionalni pristop, ki je zasnovan predvsem na zdravljenju duševnih bolezni, ki mora biti celovit, večdimenzionalni pristop in ni usmerjen samo k duševnim boleznim, temveč tudi k duševnemu zdravju in njegovi promociji (2).

Skrb za pacienta je naloga medicinske sestre, ki jo mora opravljati profesionalno in je tesno povezana z etiko. Skrb ne more biti neosebna, načelna, skrb zahteva razumevanje pacientovih potreb, povezovanje z njimi, ter individualno ukrepanje. Etična sestavina, ki pomaga medicinski sestri, da razume bolnika v njegovi situaciji, je empatija. Doživljanje razumevanja je najosnovnejša človekova potreba in preko razumevanja ter sprejemanja so se posamezniki sposobni spreminjati ter rasti. Za pacienta je pomembno, da ga nekdo razume in da z njim »čuti« (3). Čustva so del človekove zasebnosti, ki jih je pripravljen razkrivati le v intimnejših povezavah z drugimi in ob zaupanju, da ga bodo drugi razumeli. Naslednja etična sestavina skrbi je zaupanje.

Definicija Svetovne zdravstvene organizacije duševno zdravje opredeljuje kot stanje dobrega počutja, v katerem posameznik razvija svoje sposobnosti, se spoprijema s stresom v vsakdanjem življenju, je učinkovit na delovnem področju in samostojen (4). Pozitivno duševno zdravje vključuje:

- pozitiven odnos do sebe in drugih,
- optimizem in uspešno premagovanje težav,
- soočanje z izzivi,
- občutek moči,
- pozitivno samopodobo in
- visoko samospoštovanje (4).

Najpogostejše duševne motnje v Evropski uniji so:

- depresija,
- anksioznost in
- shizofrenija (5).

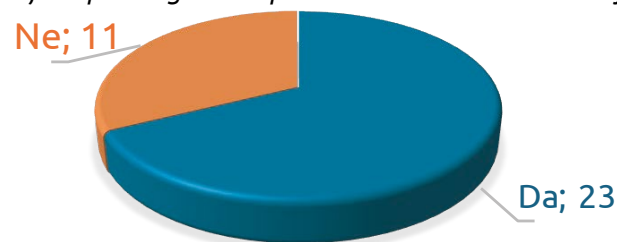
## METODE

V našem raziskovalnem delu smo uporabili kvantitativen raziskovalni pristop. Primarne podatke smo pridobili s pomočjo anketnega vprašalnika preko spletne strani 1.ka.si, jih analizirali ter predstavili v obliki grafov. Raziskava je temeljila na analizi domače in tuje relevantne literature iz obravnavanega področja. Uporabili smo podatkovni bazi Cobiss in Medline, iskali smo brezplačno dostopne članke, objavljene med leti 2007 in 2022.

## REZULTATI

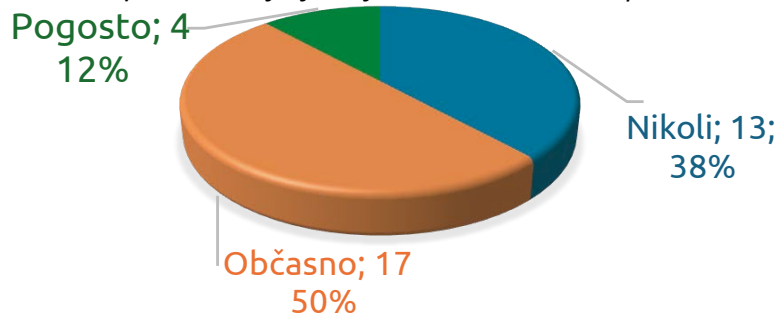
V raziskavi je sodelovalo 37 anketirancev, od tega so bili 3 anketni vprašalniki nepopolno izpolnjeni. V analizo smo vključili 34 popolno izpolnjenih anketnih vprašalnikov. Večina anketiranih je bila moškega spola (21), ženskega spola je bilo 13 anketiranih. Najstarejši anketiranec je bil star 84 let, najmlajši anketiranec je bil star 39 let, povprečna starost anketiranih je bila 56,7 let. Večina anketiranih je bila upokojena (81%), nezaposlenih je bilo 16% anketiranih, en anketiranec je bil samozaposlen. Večina anketiranih je imela srednjo-poklicno izobrazbo (53%), osnovnošolsko izobrazbo je imelo 38% anketiranih, 3% anketiranih pa višješolsko izobrazbo. Večina anketiranih (27) se je strinjala s trditvijo, da je sposobnost zaznavanja in razumevanja stanja njihovega lastnega duševnega zdravja dobra, 7 anketiranih je bilo mnenja, da ta trditev občasno drži. Ob soočanju z diagnozo odpovedi ledvic je večina anketiranih (16) najpogosteje občutila strah, 11 anketiranih je občutilo nemoč, 6 anketiranih je občutilo jezo, kot drugo so anketirani navedli zaskrbljenost, nervozo, razočaranje. Večina anketiranih (25) se je v stresnih situacijah in ob težavah pogovorila s partnerjem ali družinskim članom, 9 anketiranih se je pogovorilo z zdravstvenim osebjem, 5 anketiranih se je pogovorilo s prijatelji, dva anketirana pa sta težave potlačila v sebi.

Graf 1: Vpliv diagnoze odpovedi ledvic na duševno zdravje



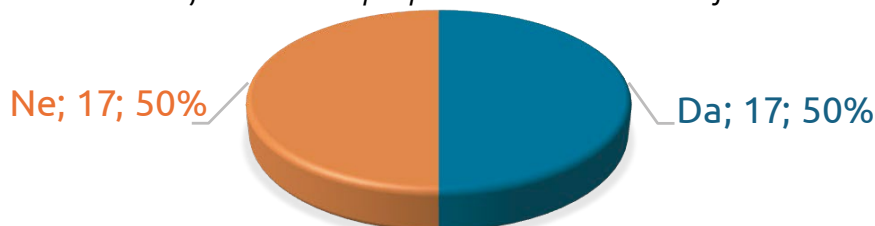
Iz grafa 1 je razvidno, da je vpliv diagnoza končna odpoved ledvic pri večini anketiranih (23) vplivala na stanje njihovega duševnega zdravja.

Graf 2: Zanemarjanje svojih telesnih in duševnih potreb



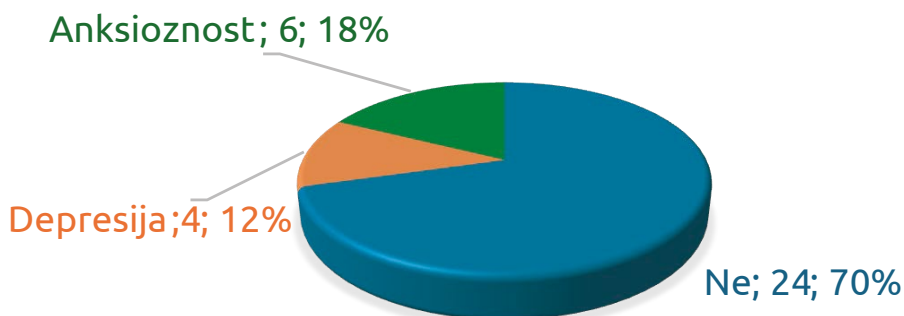
Iz grafa 2 je razvidno, da je večina anketiranih zaradi zdravljenja (hemodialize) občasno zanemarjala svoje telesne in duševne potrebe, nikoli jih ni zanemarjalo 38% anketiranih, pogosto pa jih je zanemarjalo 12% anketiranih.

Graf 3: Obravnava pri specialistu za duševno zdravje



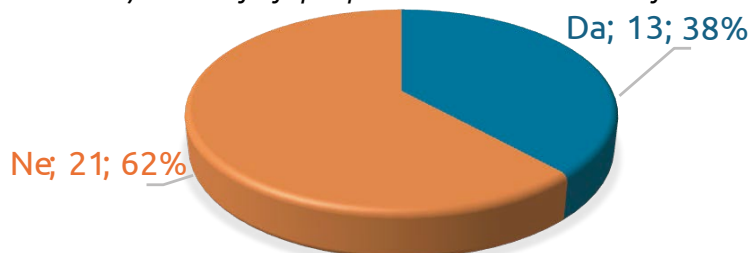
Iz grafa 3 je razvidno, da je polovica anketiranih bila obravnavana pri specialistu za duševno zdravje, prav tako polovica anketiranih še ni obiskala specialista za duševno zdravje.

Graf 4: Potrjene diagnoze:



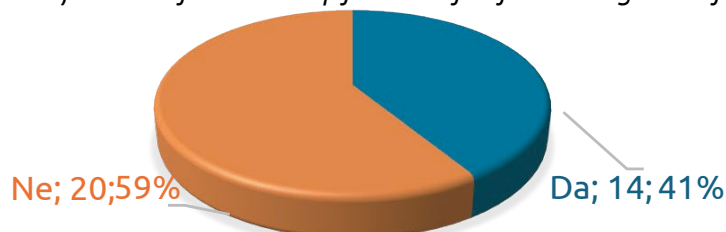
Iz grafa 4 je razvidno, da večina anketiranih (70%) nima potrjenih diagnoz s strani specialista za duševno zdravje, 6 anketiranih ima potrjeno diagnozo anksioznost, diagnozo depresija imajo potrjeno 4 anketirani.

Graf 5: Zdravljenje pri specialistu za duševno zdravje



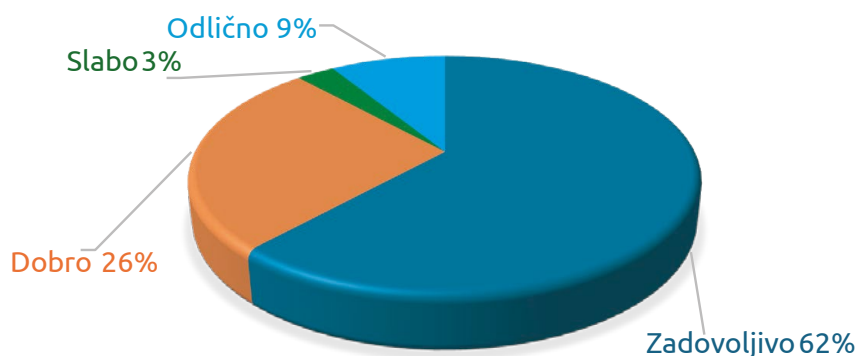
Iz grafa 5 je razvidno, da se večina anketiranih (62%) ne zdravi pri specialistu za duševno zdravje, 38% anketiranih se zdravi pri specialistu za duševno zdravje.

Graf 6: Uživanje redne terapije za izboljšanje duševnega zdravja



Iz grafa 6 je razvidno, da večina anketiranih (59%) ne uživa redne terapije za izboljšanje stanja njihovega duševnega zdravja, 41% anketiranih pa uživa redno terapijo za izboljšanje stanja njihovega duševnega zdravja.

Graf 7: Ocena trenutnega stanja duševnega zdravja



Iz grafa 7 je razvidno, da večina anketiranih (62%) ocenjuje stanje svojega duševnega zdravja kot zadovoljivo, 26% anketiranih ga ocenjuje kot dobro, 9% anketiranih kot odlično, 1 anketiran pa stanje svojega duševnega zdravja ocenjuje kot slabo.

## RAZPRAVA

Z našo raziskavo smo ugotovili, da pacienti ob soočanju z odpovedjo ledvic in pričetkom dializnega zdravljenja doživljajo vrtnec čustev, med katerimi so najpogostejši strah, nemoč, jeza in zaskrbljenost. Pri večini anketiranih je diagnoza odpoved ledvic vplivala na njihovo stanje duševnega zdravja, vendar kljub temu večina anketiranih ocenjuje zaznavanje in razumevanje stanja svojega duševnega zdravja kot dobro. Večina anketiranih občasno zaradi zdravljenja zanemarja svoje telesne in duševne potrebe. Pri premagovanju stresa, ki ga prinese nadomestno zdravljenje (hemodializa) so večini anketiranih v pomoč partnerji oziroma družinski člani. Večina anketiranih se ne zdravi pri specialistu za duševno zdravje, polovica anketiranih pa je že bila obravnavana pri specialistu za duševno zdravje. Večina anketiranih nima potrjenih diagnoz s strani specialista za duševno zdravje. Večina anketiranih ne jemlje redne terapije za izboljšanje stanja duševnega zdravja in ocenjuje stanje lastnega duševnega zdravja kot zadovoljivo.

## ZAKLJUČEK

Soočanje s končno ledvično odpovedjo predstavlja za bolnike izjemno zahteven izziv, ki močno vpliva na njihovo življenje. Pacienti se morajo sprijazniti, da ledvice ne opravljajo več osnovne funkcije filtracije krvi in odstranjevanja odpadnih snovi iz telesa. Prav tako se morajo pacienti sprijazniti z eno od vrst nadomestnega zdravljenja, soočanje pa lahko sproži različne čustvene, fizične in socialne izzive. Ob soočanju s končno ledvično odpovedjo se najpogosteje soočajo s strahom pred neznanim. Pri odločitvi o vrsti nadomestnega zdravljenja ima veliko vlogo medicinsko osebje z informiranjem pacienta, bistvenega pomena pa je podpora in vključitev najbližnjih pri zdravljenju. Za ohranjanje duševnega zdravja pacientov na hemodializi je ključnega pomena celostni pristop k njihovem zdravljenju. To vključuje podporo s strani vseh zdravstvenih delavcev. Pomembno je zgodnje odkrivanje duševnih težav pri pacientih, zato je bistvenega pomena vzpostavitev zaupnega odnosa med pacientom in medicinskim osebjem.

## LITERATURA

1. Avramovic MS, Stefanovic V. Health-related quality of life in different stages of renal failure. *Artificial Organs*. 2012; 36(7): 581-9.
2. Jeriček Klanšček H, Zorko M, Bajt M, Roškar S. Duševno zdravje v Sloveniji. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2009;52:3-60.
3. Mlinšek A. Etičnost razmišljanja in diskriminacija v zdravstveni negi. *Revija za univerzalno odličnost*. 2012;1(1): 20-9.
4. Turk E, Albreht T. Ekonomsko breme duševnih bolezni. *Zdrav Vestn*. 2010;79(7/8):531-6.



# PREHRANSKA OBRAVNAVA DIALIZNEGA BOLNIKA

## NUTRITIONAL CARE OF THE DIALYSIS PATIENT

**Natalija Kuharič<sup>1</sup>, Sanela Pečičnik<sup>1</sup>, Maja Potisek<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Dializni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9, 1420 Trbovlje, Slovenija

<sup>2</sup> Interni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9, 1420 Trbovlje, Slovenija

### IZVLEČEK

Pri vsaki bolezni se stanje presnove spremeni, kar vpliva na delovanje celic, tkiv in/ali organskih sistemov. Presnovne spremembe so lahko še poglobljene zaradi stresne terapije, kot je npr. hemodializa, kemoterapija, operativni posegi. Bolniki zato potrebujejo individualno prilagajanje prehrane presnovnim potrebam.

Pogoji za učinkovito prehransko terapijo so predvsem izdelani postopki za njeno vodenje, ovrednotenje ter široko izobraženi in izkušeni strokovnjaki na medicinskem in prehranjevalnem področju. Za ustrezno telesno podporo med boleznijo in zdravljenjem je torej potrebno poznavanje presnove, ki spremlja bolezensko dogajanje v telesu.

Podhranjenost in motnje hranjenja pri kronični ledvični bolezni so posledica zmanjšane apetita, prestroke diete, uremičnih toksinov, sindroma MIA (malnutricija, inflamacija, ateroskleroza), metabolne acidoze in endogenih dejavnikov (insulinska neodzivnost, sekundarni hiperparatiroidizem, povišana vrednost leptina in neugodni intestinalni dejavniki). Prehranska oskrba kroničnih ledvičnih bolnikov, še posebej pa tistih na nadomestnem zdravljenju, je tako prilagojena njihovim energetskim potrebam ter potrebam po makro- in mikrohranilih. Oskrba mora biti individualna glede na bolnikovo klinično stanje, način zdravljenja in rezultate sprotnega prehranskega presejanja.

**Ključne besede:** prehransko presejanje; prehranska ocena; ročni dinamometer; kronična ledvična bolezen; dializa;

### ABSTRACT

In every disease, the state of the metabolism changes, which affects the function of cells, tissues and/or organ systems. Metabolic changes can be exacerbated by stress therapies such as hemodialysis, chemotherapy and surgical interventions. Patients therefore need their diet to be individually adapted to their metabolic needs.

A prerequisite for effective nutritional therapy is first and foremost developed procedures for its implementation and evaluation as well as well-trained and experienced medical and nutritional specialists. Adequate physical support during illness and treatment therefore requires knowledge of the metabolism that accompanies the disease process in the body.

Malnutrition and eating disorders in chronic kidney disease are the result of decreased appetite, overly strict diets, uremic toxins, MIA syndrome (malnutrition, inflammation, atherosclerosis), metabolic acidosis and endogenous factors (insulin insensitivity, secondary hyperparathyroidism, elevated leptin and unfavorable gut factors). The diet of chronic kidney patients, especially patients receiving replacement therapy, is therefore adapted to their energy requirements and their need for macro- and micronutrients. Care must be individually tailored to the patient's clinical condition, the treatment method and the results of the current nutritional screening.

**Keywords:** nutritional screening; nutritional assessment; hand dynamometer; chronic kidney disease; dialysis;

## PREHRANSKO PRESEJANJE BOLNIKOV

Prehransko presejanje je pomembno orodje, ki omogoči hitro in enostavno oceno prehranskega stanja bolnika ter nas opozori na tiste posameznike, ki so že podhranjeni ali imajo za to visoko tveganje. Večina obstoječega orodja za tako presejanje zajema štiri osnovne parametre: nedavno izgubo telesne teže, vnos hrane v zadnjem obdobju, trenutni indeks telesne mase (ITM) in stopnjo obolelosti oziroma resnosti bolezni (1,2). Presejanju sledi prehranska obravnava (3).

Za ledvične bolnike je bolj primeren točkovnik MIS (Malnutrition Inflammation Score). Vprašalnik SARC-F (pettočkovni vprašalnik za oceno sarkopenije) nam pomaga oceniti posledice podhranjenosti – sarkopenijo (4,5).

Točkovnik MIS (Malnutrition-inflammation score)

Točkovnik MIS (Slika 1) vsebuje usmerjeno prehransko anamnezo, klinični pregled bolnika, antropometrične meritve in vrednosti serumskega albumina in serumskega TIBC. Možnih je od 0 do 30 točk:

- 0 do 5 točk: primerna prehranjenost,
- 5 do 9 točk: srednja prehranska ogroženost – potrebna dodatna prehranska obravnava,
- nad 9 točk: huda prehranska ogroženost – napotitev v prehransko ambulanto.

Bolnike, ki dosežejo pod 5 točk, presejamo na 6 mesecev, tiste z oceno MIS med 5 in 9 točk na 3 mesece, bolnike, ki dosežejo nad 9 točk, pa presejamo mesečno (6).

Pri presejanju prehranskega stanja bolnika se poleg rednih mesečnih izvidov dodatno spremlja še naslednje izvide: albumin, železo, transferin, feritin, TIBC, nasičenost transferina, HCO<sub>3</sub>, prealbumin.

Slika 1. Celovita ocena podhranjenosti in vnetja (MIS ocena). Povzeto po: Žulič H, 2016 (6).

(A) OSEBNA ANAMNEZA :			
1-Sprememba puste telesne mase ob koncu dialize (celokupna sprememba v preteklih 3-6 mesecih)			
0	1	2	3
Brez izgube puste telesne mase ali brez izgube telesne mase < 0,5 kg	Minimalna izguba telesne mase (od 0,5 kg do 1 kg)	Izguba več kot 1 kg vendar manj kot 5% telesne mase	Izguba telesne mase > 5%
2-Vnos hrane			
0	1	2	3
Dober apetit, brez motenj vnosa hrane	Občasno nezadosten vnos trde hrane	Značilno manjši vnos hrane, le tekoča hrana	Samo nizkokalorična tekočina, stradanje
3- Gastrointestinalni (GI) simptomi			
0	1	2	3
Brez simptomov, dober apetit	Blagi simptomi, slabši apetit in občasna slabost	Občasno bruhanje in blagi GI simptomi	Pogosti simptomi: driska ali bruhanje ali resna anoreksija
4- Zmanjšanje telesne zmogljivosti (kot posledica vnosa hrane)			
0	1	2	3
Normalna ali dobra kondicija, dobro počutje	Občasne težave pri osnovnih gibih, pogost občutek utrujenosti	Težave pri opravljanju samostojnih aktivnosti (npr. iti na stranišče)	Ležeči bolniki ali majhna do ničelna aktivnost
5- Komorbidnost in število let na dializi			
0	1	2	3
Na dializi manj kot eno leto, sicer zdrav	Dializa od 1-4 let ali blaga komorbidnost (brez MCC*)	Dializa >4 leta ali zmerna komorbidnost (prisoten eden parameter MCC*)	Vsako resnejše stanje, različne komorbidnosti (2 ali več parametrov MCC*)
(B) FIZIČNI PREGLED (PO KRITERIJIH SGA):			
6- Zmanjšanje maščobnih zalog ali izguba podkožnega maščevja (pod očmi, triceps, biceps, prsi)			
0	1	2	3
Normalno (brez sprememb)	Blago	Zmerno	Hudo
7- Znaki mišične oslabelosti (sence, ključnica, lopatica, rebra, kvadricepsi, kolena, interosealne mišice roke)			
0	1	2	3
Normalno (brez sprememb)	Blago	Zmerno	Hudo
(C) INDEKS TELESNE MASE:			
8- Indeks telesne mase: ITM = telesna masa(kg)/višina <sup>2</sup> (m)			
0	1	2	3
ITM ≥ 20 kg/m <sup>2</sup>	ITM: 18 - 19,99 kg/m <sup>2</sup>	ITM: 16 - 17,99 kg/m <sup>2</sup>	ITM < 16 kg/m <sup>2</sup>
(D) LABORATORIJSKI PARAMETRI:			
9- Serumski albumin:			
0	1	2	3
≥ 40 g/l	35 - 39 g/l	30 - 34 g/l	< 30 g/l
10- Serumski TIBC:			
0	1	2	3
≥ 44,75 μmol/l	35,8 - 44,6 μmol/l	26,8 - 35,7 μmol/l	< 26,8 μmol/l
SKUPNA VSOTA = VSOTA VSEH 10 PARAMETROV (0 - 30):			
MCC (ang. Major Comorbid Conditions – Večja komorbidnostna stanja) vključujejo: kronično srčno popuščanje razreda III ali IV, AIDS, hudo bolezen koronarnih arterij, resna do huda KOPB, večje nevrološke motnje, malignomi z metastazami ali nedavna kemoterapija.			

## OCENA PREHRANSKEGA STANJA

Zaradi pomena in prevalence podhranjenosti je potreben skrben nadzor prehrane in prehranskega stanja. Pregled je diagnostični proces, s katerim opredelimo stopnjo podhranjenosti in možnost s podhranjenostjo povezanih zapletov. Sestavljajo ga natančna anamneza, klinični pregled in laboratorijske preiskave. Vsebuje tudi oceno ali merjenje funkcijskih posledic podhranjenosti, kot so npr. mišična oslabelost, utrujenost in depresija (1, 2).

### Anamneza

Osnova prehranske ocene je natančna anamneza s poudarkom na prehranskih navadah in telesni aktivnosti. Posebej smo pozorni na spremembe telesne teže, apetita in prehranskih navad, funkcionalno sposobnost bolnika. Zanimajo nas pridružena bolezenska stanja (tako akutna kot kronična), razvade, uporaba zdravil. Pomembna je socialna in psihološka anamneza (1,2,7).k

### Fizikalni pregled

Glavni cilj je poiskati znake in simptome pomanjkanja hranil ter toleranco sedanjemu prehranski podpori. Fizikalni pregled vključuje:

- antropometrijo,
- oceno mišične mase in podkožnih zalog maščevja, vključno z oceno hidracije,
- inspekcijo, palpacijo, perkusijo – oteklina in ascites sta pomembna fizikalna znaka pomanjkanja visceralnih proteinov in insuficience jeter;
- preiskavo in oceno znakov hipovitaminoz (dermatitis, glositis, heiloza, živčno-mišična vzdražljivost) (1,7).

Antropometrične meritve, s katerimi se ugotavlja stanje prehranjenosti bolnikov, so relativno enostavne, hitre in poceni, točnost rezultatov pa je v največji meri odvisna od izvajalca meritev.

Telesna masa (TM), telesna višina (TV), indeks telesne mase (ITM): Tehtanje in merjenje telesne višine sta osnovni tehniki ocenjevanja stanja prehranjenosti bolnika, potrebni tudi za izračun ITM, ki kaže na stanje prehranjenosti. Izračuna se tako, da se določi razmerje med TM in TV (8, 9):

Bolniku se določi idealno TM. Če je TM pod 90% idealne, je verjetno podhranjen (7).

Debelina kožnih gub: Meritve debeline kožnih gub se izvajajo na različnih delih telesa s kaliperjem. Rezultati posameznih meritev odražajo količino telesnih maščob na posameznem delu telesa. Količina telesne maščobe je dober pokazatelj trajanja in stopnje neustreznosti prehrane pri bolniku, saj je ravno maščoba tisto tkivo, v katerem je shranjena večina energetskih zalog v telesu. Običajno se meri debelina kožne gube na štirih mestih: nad tricepsom, na stegnu, subskapularno in nad ilialno kisto. Meritve se opravijo na vsakem mestu trikrat, nato izračunamo povprečje rezultatov posameznih meritev. Količino telesne maščobe nato določimo z vsoto debeline vseh štirih gub in uporabo ustrezne tabele. Napake pri meritvah so običajno velike (lahko do 20 %), metoda je neuporabna pri zelo debelih bolnikih in pri tistih z zelo podajnim podkožnim tkivom (starejši) (10).

Obsegi delov telesa: Obsege delov telesa se meri z merilnim trakom in izraža v cm. Najpogosteje se meri obseg trebuha, ki odraža trebušno debelost, torej količino visceralnega maščevja. Izmerimo ga med spodnjim rebrnim lokom in črevnično kostjo, kar pomeni nekje okoli višine popka. Visceralno maščevje je povezano s povečanim tveganjem za smrt in sicer povečanje obsega trebuha za 10 cm pomeni 38 % večje tveganje za smrt, ne glede na vrednost ITM. Največjo smrtnost imajo bolniki z nizkim ITM in velikim obsegom trebuha. Povečano tveganje za bolezen imajo glede na obseg pasu: moški > 102 cm, ženske > 88 cm.

Obseg sredine nadlahti izmerimo z merilnim trakom v predelu sredinske točke med olekranonom in akromionom. Zaradi preprostosti izvedbe je to dobra metoda za oceno teže pri bolnikih, ki jih ne moremo tehtati; napaka pri meritvi je tudi pri manj izkušenih preiskovalcih majhna. Nizke vrednosti obsega sredine nadlahti dobro sovpadajo z umrljivostjo in obolevnostjo; pri starejših bolnikih se je vrednost obsega sredine nadlahti izkazala za boljši napovednik umrljivosti kot ITM (7,9,10).

Test moči stiska roke: Test moči stiska roke (»hand grip strength test«) nam pomaga izmeriti mišično moč in nam daje oceno bolnikovega funkcionalnega stanja. Izguba mišične mase in posledično funkcionalnosti namreč pomeni povečano tveganje za padce, krhkost pacientov in slabšo kakovost življenja. Meritev opravimo z dinamometrom. Referenčne vrednosti, pomembne pri prehranski obravnavi bolnikov, še niso jasno določene, velja pa konsenz, da o mišični šibkosti govorimo pri rezultatih pod 26-30 kg pri moških ter pod 16-20 kg pri ženskah (11).

Merjenje sestave telesa z bioimpedančno metodo z napravo Body Composition Monitor: Bioimpedančna metoda merjenja sestave telesa z napravo Body Composition Monitor (BCM) je neinvazivna in hitra (12). Za pravilno meritev je potrebna ustrezna priprava bolnika – opravljali naj bi jo v t.i. postabsorbtiivnem stanju (tešči več kot 8 ur), najbolje zjutraj po prvem jutranjem uriniranju in defekaciji. BCM določa natančno oceno zgradbe telesa in tekočinsko stanje. Zgradba telesa je skupni izraz, ki opisuje razmerje mase mišičnega tkiva (angl. »lean tissue mass« (LTM): predvsem v mišicah), mase maščobnega tkiva in odvečno tekočino (9).

Metoda temelji na razliki v prevodnosti različnih tkiv. Pusta telesna masa vsebuje skoraj vso telesno vodo in elektrolite, zato je prevodnost telesa odraz deleža puste telesne mase. Pri nizki frekvenci električni tok ne more skozi celično membrano, zato je upornost obratno sorazmerna z deležem zunajcelične tekočine. Pri višji frekvenci tok preide skozi celično membrano, izmerjena upornost pa je odsev deleža vse telesne vode. Izmerjene vrednosti upornosti pri nizki in visoki frekvenci električnega toka uporabimo pri izračunu deleža zunajcelične tekočine in vse telesne vode. Iz teh vrednosti lahko nato izračunamo delež mastnega in nemastnega tkiva. Slabost teh meritev je, da so nezanesljive pri akutno bolnih in pri bolnikih z otekljami, uspešnost je omejena tudi pri bolnikih z umetnimi sklepi in amputiranimi okončinami (10,12-14).

Referenčno bioimpedančno območje je bilo pridobljeno na podlagi 1000 zdravih oseb, starih med 18 in 75 let (ITM med 18-32 kg/m<sup>2</sup>). Referenčna območja so izračunana glede na starost in spol osebe, za katero izvajamo meritev, zaradi spreminjanja sestave telesa skozi življenje (12).

Bistvena parametra za oceno bolnikovega prehranskega statusa sta indeks mišičnega tkiva (angl. »lean tissue index« (LTI)) in indeks maščobnega tkiva (angl. »fat tissue index« (FTI)). LTI omogoča oceno mase aktivnih celic in tako daje informacije o možnem pomanjkljivem vnosu beljakovin. FTI predstavlja vsebnost maščobe v telesu in daje informacije o bolnikovih energijskih zalogah. S pomočjo omenjenih referenčnih območij izmerjene vrednosti obeh parametrov neposredno primerjamo z referenčno populacijo. Sama naprava BCM nam na ekrančku da podatke o trenutnem stanju, razširjena analiza in nadaljnje spremljanje sprememb v daljšem časovnem obdobju pa je možna s pomočjo računalniškega orodja FMT (»Fluid Management Tool«) (12).

Poleg podatkov o telesni sestavi lahko s pomočjo bioimpedančne analize pridobimo tudi podatke o hidraciji tkiv in celovitosti celičnih membran. Z analizo izmerjenih vrednosti lahko ugotovimo t.i. fazni kot, ki se uporablja kot splošni označevalec zdravja tkiv. Je nekakšen kazalec mase celic v telesu ter označevalec integritete celičnih membran in njihovega delovanja. Kadar se spremeni prepustnost membran (tudi ob nespremenjeni celični masi), se spremeni fazni kot. Uporabljamo ga kot prognostični označevalec pri več kliničnih stanjih, npr. sepsi, okužbah s HIV, malignih obolenjih, kronični jetrni in ledvični bolezni, po presaditvah organov, po kirurških posegih; koristen je tudi za oceno stanja prehranjenosti pri starejših bolnikih. Vrednosti faznega kota so večje pri moških, manjše pri starejših (10, 15). V splošnem naj bi se vrednosti faznega kota pri zdravi populaciji gibale med 5 in 7° (16).

Bolniki na hemodializi: Pri hemodializnem bolniku se telesna teža spreminja zaradi nabiranja tekočine in odstranjevanja med hemodializnim zdravljenjem. Zaradi večje tekočinske stabilnosti bolnika je priporočeno merjenje pred dializnim zdravljenjem. V primeru, da je BCM meritev potrebno izvesti po hemodializnem zdravljenju, je potrebno počakati najmanj 30 minut zaradi ponovne vzpostavitve tekočinskega ravnovesja ter zaradi zagotavljanja točnosti rezultatov.

Bolniki na peritonealni dializi: Pri bolnikih na peritonealni dializi se BCM meritev lahko izvaja ne glede na to, ali je peritonealna votlina polna ali prazna. Pomembno je, da se v aparat vnese teža bolnika s prazno peritonealno votlino (12).

## PREHRANSKO SVETOVANJE V PREHRANSKI AMBULANTI

Po začetnem pogovoru, kliničnem pregledu ter pregledu laboratorijskih izvidov se v prehranski ambulanti pogovorimo o prehranskem statusu, analiziramo bolnikov običajni vnos hranil, pripravimo prehranski načrt in podamo navodila glede ustrezne diete. Predpišemo tudi enteralne ali parenteralne prehranske dodatke, v kolikor so le-ti potrebni.

Pri svetovanju sodelujeta zdravnik in medicinska sestra z dodatnim/specialnim znanjem na področju prehrane in/ali dietetik.

## OCENA HRANILNEGA IN ENERGIJSKEGA VNOSA HRANIL

**Metode jedilnika prejšnjega dne:** Pri tej metodi raziskovalec prosi anketirano osebo, da po spominu opiše vsa živila in njihove količine, ki jih je zaužila v zadnjih 24 urah. Metoda temelji na spominu anketirane osebe o sestavi in količini zaužite hrane. Po končani metodi skupaj preverita vnesene podatke (18).

**Metoda zapisovanja ocenjene količine obroka:** Pri tej metodi se živil ne tehta, temveč se oceni njihova količina. Raziskovalec mora ocenjene vrednosti spremeniti v enote, s katerim lahko izračuna količino in sestavo zaužite hrane. Natančen opis posameznega živila in količine se zapisujejo v posebej pripravljen dnevnik (18).

**Metoda tehtanja:** Pri tej metodi posameznik tehta vsako živilo in pijačo pred zaužitjem. Zapisuje si tudi težo ostanka posameznega živila (17).

**Računalniški programi za spremljanje prehranskega vnosa:** Za analizo prehranskega vnosa se lahko uporabi program Prodi, ki je namenjen prehranskemu svetovanju in prehranski terapiji v bolnišnični in ambulantni obravnavi bolnika. Omogoča načrtovanje in izračun prehranskega vnosa ter individualno spremljanje bolnikov. Pri posameznem bolniku lahko spremljamo njegov prehranski vnos, spremembe v telesni teži in parametre tveganja za srčnožilne bolezni (LDL, HDL, trigliceridi, krvni tlak). Program prav tako omogoča pripravo individualno prilagojenih jedilnikov in izračun sestave receptov, dnevnih načrtov in prehrambenih protokolov. Na voljo je velika zbirka živil in že pripravljenih jedi z natančno analizirano sestavo makro- in mikrohranil.

OPKP (odprta platforma za klinično prehrano) je spletno orodje za spremljanje prehranskega vnosa, ki ga financirajo Ministrstvo za visoko šolstvo, znanost in tehnologijo in Evropska unija, Evropski sklad za regionalni razvoj. Ta platforma je nekoliko manj zanesljiv pripomoček kot Prodi (17).

## POSEBNOSTI PRI PACIENTU S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO (KLB)

Pri zdravljenju KLB veljajo smernice, ki priporočajo vnos 35 kcal/kg TT/dan pri mlajših od 60 let ter 30 kcal/kg TT/dan pri starejših. Vnos maščob lahko doprinese k virom energije, vendar naj ne presega 30 % celotnega kaloričnega vnosa, delež nasičenih maščob pa naj ne presega 10 % tega deleža. Kar se tiče vnosa beljakovin, se smernice razlikujejo glede na stopnjo ledvične bolezni. V obdobju pred dializo se priporoča 0,6-0,8 g proteinov/kg TT/dan, pri kroničnem nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi pa 1,2-1,4 g proteinov/kg TT/dan zaradi kronično povečanih potreb po proteinih in povečanega katabolizma, ki je povezan s samo ledvično odpovedjo in s katerokoli izmed metod nadomestnega zdravljenja. Polovico proteinov naj bi bolniki zaužili v obliki beljakovin visoke biološke vrednosti (meso, ribe, mlečni izdelki, jajca); beljakovine naj bi bile čim bolj enakomerno razporejene med obroki (17). Pri peritonealni dializi je potrebno upoštevati, da se dnevno resorbira iz peritonealne raztopine 60-80 % glukoze, torej dodatnih 700 kcal dnevno (7).

Problem visokobeljakovinske prehrane je obremenitev s fosfati in kalijem. Pri uživanju 1,2-1,3 g beljakovin dnevno bolniki namreč zaužijejo od 1000 do 1500 mg fosfatov dnevno, v času ene hemodialize pa se jih odstrani iz telesa le 500-800 mg (v primeru peritonealne dialize 300 mg dnevno). Nujno je ustrezno prehransko svetovanje glede ustrezne prehrane z nižjo vsebnostjo fosfatov, predpisujemo tudi fosfatne vezalce. Kar se tiče vnosa kalija, velja, da pri zaužitju 70 g beljakovin vnesemo v telo 60 mmol kalija. Predvsem pri anuričnih bolnikih je tako bistvenega pomena, da omejimo vnos hranil, ki vsebujejo veliko kalija. Omejevanje vnosa kalija je manj pogosto potrebno pri bolnikih na peritonealni dializi (7).

Poleg povečanih potreb po proteinih se pri dializnih bolnikih pojavi še problem izgube mikrohranil. Pri kronični hemodializi se izrazi povečana potreba po folni kislini (1 mg/dan), piridoksinu (10-20 mg/dan), tiaminu (1-5 mg dnevno) in vitaminu C (30-60 mg/dan). Pogosto je pomanjkanje železa, ki se še poveča ob zdravljenju z epoetinom. Pomanjkanje mikroelementov je redko, lahko primanjkuje cinka in selena. Posebna in dodatna prehranska podpora je potrebna pri bolnikih z ITM < 20 kg/m<sup>2</sup> telesne površine, pri bolnikih, ki so izgubili več kakor 10 % teže v zadnjih šestih mesecih in pri bolnikih, ki imajo vrednost serumskih albuminov pod 35 g/l ali serumskih prealbuminov pod 300 mg/l. Pri teh bolnikih je vredno razmisliti tudi o intradializnem enteralnem ali parenteralnem dohranjevanju med hemodializo in peritonealno dializo (7,17).

**OSNOVNA NAVODILA GLEDE NA MIS TOČKOVNIK**

MIS točkovnik omogoča zadovoljivo prehransko presejanje bolnikov na dializi. Velik pomen imajo pravočasno odkrivanje podhranjenosti, prehransko svetovanje ter ustrezna prehranska podpora. Medicinske sestre s specialnimi znanji s področja prehrane imajo velik pomen pri odkrivanju prehransko ogroženih bolnikov ter pri načrtovanju primerne prehrane. Z bolniki na dializi se srečujejo dva – oziroma trikrat tedensko, kar je velika prednost pri vrednotenju rezultatov. Primerno hranjen bolnik ima boljše kakovost življenja, zmanjšano obolevnost in umrljivost. Priporočeni prehranski ukrepi pri bolnikih glede na MIS so predstavljeni v Tabeli 1 (6,7).

*Tabela 1. Vrednosti MIS točkovnika in prehranski ukrepi. Povzeto po Žulič H, 2016 (6)*

<b>Vrednost MIS točkovnika</b>	<b>Prehranski ukrepi</b>
MIS < 5	Prehransko svetovanje in priporočeno presejanje prehranskega stanja.
MIS 5-8	Enteralni prehranski dodatki in prehransko svetovanje.
MIS 9-15	Enteralni prehranski dodatki in/ali parenteralni (intradializni) prehranski dodatki (AK, maščobe, vitamini, elementi v sledovih) in prehransko svetovanje.
MIS > 15	Enteralni in parenteralni (intradializni) prehranski dodatki (AK, maščobe, vitamini, elementi v sledovih) ter prehransko svetovanje, premisliti glede potrebe po nazogastrični sondi.

*Pri vsakem bolniku je potrebno individualno presojanje glede prehranske podpore in ukrepov (glede na spontani vnos hrane). Vedno je potrebno urediti tudi neprehranske vzroke podhranjenosti (doza dialize, acidoza, anemija, kronična vnetja, kronične bolezni...).*

**PREHRANSKO SVETOVANJE**

Prehransko svetovanje naj izvaja izkušena nefrološka medicinska sestra z dodatnim/specialnim znanjem na področju prehrane in/ali dietetik. Potrebno je zdraviti vzroke podhranjenosti in prilagoditi dozo dialize (Kt/V vsaj 1,2) bolnikovi suhi telesni teži (TT). Zadostnost dialize je zelo pomembna za preprečevanje in zdravljenje podhranjenosti zaradi negativnega vpliva dušika in acidoze. Vsakodnevna dializa ali 3 x 8 urna dializa na teden izboljša apetit in vnos hranil pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi s hemodializo (18). V primeru blage podhranjenosti je potrebno povečati vnos beljakovin in energije s hrano glede na suho TT brez edemov. Pri izbiri hrane je nujno upoštevati celotne vire energije, maščobe in/ali ogljikove hidrate in/ali beljakovine. V primeru, da s prehranskim svetovanjem ne uspemo izboljšati prehranskega statusa bolnika, je potrebno razmisliti o oralnih prehranskih nadomestkih in parenteralni prehrani, ki lahko izboljšata prehranski status pacienta nanadomestnem zdravljenju s hemodializo in peritonealno dializo. V času dialize se ne sintetizirajo beljakovine in aminokislina, poveča se katabolizem, zaradi tega je potrebno pacienta hraniti (19). Kistler in soavtorji navajajo, da uživanje energijsko in proteinsko bogatega obroka med dializo zmanjša izgubo beljakovin, poveča sintezo proteinov in oksidacijo in s tem zmanjša katabolični učinek dialize, pri čemer se izgublja določen delež aminokislin in peptidov. Pozitivni učinek obroka med samo hemodializo naj bi zavrl ta katabolični proces (18).

**KDAJ NADOMEŠČATI PROTEINE PRI DIALIZNIH BOLNIKI?**

Hiter upad aminokislin v plazmi se pojavi na začetku postopka hemodialize, posledica je mišična proteoliza med samim postopkom hemodialize. Da bi se ohranila koncentracija aminokislin v plazmi in celicah, je potrebno hranjenje bolnikov med dializo. obroki morajo biti redni, lahko so tudi tekoči. Vnos beljakovin je odvisen od pogostosti dialize. V primeru pogostega nadomestnega zdravljenja z dializo (dnevna hemodializa) bi se moral dnevni vnos proteinov povečati za 40 % (19).

## **GIBANJE – TELESNA AKTIVNOST**

Mnogo razlogov za redno vadbo je tudi pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic in priporoča se, da začno vaditi že pri začetni stopnji ledvičnega odpovedovanja. Pri načrtovanju telesne vadbe pa treba najti pravo mero. Velja naj antično sporočilo: spoznaj samega sebe in upoštevaj zmernost v vsem. Pozitivni učinki telesne vadbe:

- zmanjša atrofijo mišic,
- ohranja zmogljivost srca in žilja,
- zmanjša pojavnost depresije,
- fitnes in aerobna vadba zmanjšata težave zaradi slabe prehranjenosti (20).

## **SPREMLJANJE PREHRANSKIH UKREPOV PRI DIALIZNIH BOLNIKI**

Glede pogostosti presejanja in spremljanja pri dializnih bolnikih je le malo z dokazi podprtih smernic. Vrsta in pogostnost spremljanja sta odvisni predvsem od stopnje bolnikove ogroženosti, preteklih izvidov in vrste prehranske podpore. V nadaljevanju so podana okvirna priporočila, ki jih je potrebno individualno prilagoditi.

K procesu spremljanja ne sodijo le laboratorijski parametri, pač pa tudi klinični pregled, ocena vnosa hranil ter teža in stanje tekočinskega ravnovesja.

Bolniki z MIS od 0-5 niso prehransko ogroženi in ne potrebujejo dodatnih ukrepov razen ocene MIS na 6 mesecev. Vsekakor pa je potrebno mesečno spremljanje osnovnih laboratorijskih preiskav po letnem planu, ki ga sprejmejo na posameznem dializnem oddelku in ustrezno svetovanje ter zdravljenje ob odstopanjih, predvsem ob visokih ali nizkih vrednostih kalija in fosfatov ter nekorrigirani metabolni acidozi v meddializnem obdobju. Vmesne ocene prehranjenosti so pri teh bolnikih potrebne le, če pride do akutnih sprememb v zdravstvenem stanju (akutne okužbe, operacije, nenadno nenamerno hujšanje, itd.).

Bolniki z MIS 6-10 sodijo med prehransko ogrožene bolnike, ki poleg svetovanja o zadostnem vnosu beljakovin, kalorij in drugih makro- in mikroelementov, potrebujejo dodatno spremljanje. Metode, ki jih uporabljamo za presejanje, izvajamo pogosteje. MIS ocenimo vsake 3 mesece ali še pogosteje glede na spremembo zdravstvenega stanja. S tem lahko spremljamo uspeh naših ukrepov, ki poleg svetovanja lahko zajemajo tudi prehranske dodatke. Ko ugotovimo, da je indicirana enteralna ali parenteralna prehranska podpora (ob začetku dializnega zdravljenja, premajhen vnos hranil, akutne okužbe in zapleti komorbidnosti, priprava na elektivne operativne posege ali pooperativno obdobje, nenamerno hujšanje itd.), dokumentiramo v bolnikovi prehranski mapi vzrok za uvedbo prehranskega dodatka ter naredimo načrt spremljanja učinkov zdravljenja ter čas ukinitve ob izboljšanju.

Bolniki z MIS >10 so močno prehransko ogroženi in običajno potrebujejo redno dodatno prehransko podporo, bodisi enteralno (eventuelno tudi po nazogastrični sondi) in/ali parenteralno. Spremljanje kliničnega stanja in laboratorijskih parametrov je v tem primeru pogostejše. Zlasti za intradializno prehransko podporo je potreben protokol v dializnem centru, ki opredeli indikacije za začetek, spremljanje in prenehanje le-te.

Vseskozi pa bolnike vzpodbujamo tudi k telesni aktivnosti, prilagojeni na njihove zmožnosti in sposobnosti (20).

**LITERATURA**

1. Rotovnik Kozjek N, Milošević M. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS; 2009.
2. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
3. Davisson Correia MIT. Nutrition Screening vs Nutrition Assessment: What's the Difference? *Nutr Clin Pract.* 2018;33(1):62-72.
4. Martins VS, Adragão T, Aguiar L, Pinto I, Dias C, Figueiredo R, et al. Prognostic Value of the Malnutrition-inflammation Score in Hospitalization and Mortality on Long-term Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2022;32(5):569-77.
5. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC<sup>FW</sup>: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(1):28-36.
6. Žulič H. Ocena stanja prehranjenosti s pomočjo MIS točkovnika. In: Rep M, ur. 1. Kongres nefrološke zdravstvene nege, Implementacija kakovostne in varne zdravstvene nege pri pacientu z boleznijo ledvic. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v nefrologiji, dializi in transplantaciji; 2016: 401–7.
7. Lindič J. Prehranjenost in dieta dializnega bolnika. In: Ponikvar R, Buturovič Ponikvar J, ur. Dializno zdravljenje. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center; 2004: pp. 345–54.
8. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995; 854: 1–452
9. Zupančič M. Tehnike ocenjevanja stanja prehranjenosti pacientov s kronično ledvično odpovedjo. In: Rep M, ur. Prehranska obravnavo pacienta z boleznijo ledvic. Ljubljana: Zbornica zdravstvene nege Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v nefrologiji, dializi in transplantaciji; 2014: p. 66–72.
10. Mrevlje Ž, Pokorn D. Telesna sestava pri zdravem in pri bolniku. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al, ur. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta, 2011. p. 738-41.
11. Whiting SJ, Cheng PC, Thorpe et al. Hand Grip Strength as A Potential Nutritional Assessment Tool in Long-Term Care Homes. *Journal of Aging Research And Healthcare*, 2016 1(2):1-11.
12. Žnidarko D. Predstavitev meritve Body Composition Monitor s poudarkom na oceni bolnikovega prehranskega statusa. In: Rep M, ur. 1. Kongres nefrološke zdravstvene nege, Implementacija kakovostne in varne zdravstvene nege pri pacientu z boleznijo ledvic. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v nefrologiji, dializi in transplantaciji; 2016: p. 391–401.
13. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM et al. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23:1226-43.
14. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004; 23:1430-53.
15. Mattiello R, Azambuja Amaral M, Mundstock E, Ziegelman PK. Reference values for the phase angle of electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. *Clin Nutr.* 2020; 39(5):1411-7.
16. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösby-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012; 31(6):854-61.
17. Knap B, Madronič M, Ferlinc, M. Prehranska obravnavo dializnega bolnika s spletnim orodjem omogoča natančnejšo diagnostiko in zdravljenje podhranjenosti. In: Rep M ur. Razvoj zdravstvene nege nadomestnega zdravljenja v Sloveniji skozi zgodovino do danes. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v nefrologiji, dializi in transplantaciji; 2018: 171–5.
18. Kistler BM, Benner D, Burrowes JD, Campbell KL, Fouque D, Garibotto G, et al. Eating During Hemodialysis Treatment: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018; 28(1): 4–12.
19. Bašič-Jukić N, Radić J, Klarić D, Jakić M, Vujičić B, Gulin M, et al. Preporuke za pračenje, prevenciju i liječenje proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. *Liječ Vjestnik.* 2015; 137: 1–8.
20. Knap B, Lavrinec, J. Prehrana in telesna vadba pri kronični ledvični bolezni. Ljubljana: Zveza društev ledvičnih bolnikov Slovenije; 2016: 45–50.



# IZOBRAŽEVANJE BOLNIKA Z LEDVIČNO ODPOVEDJO

## EDUCATION OF PATIENTS WITH KIDNEY FAILURE

**Katja Lužar<sup>1</sup>, Cvijeta Prodanović<sup>1</sup>, Brigita Rabuza<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Oddelek za bolezni ledvic in dializo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

### IZVLEČEK

Medicinska sestra lahko z izobraževanjem bolnika v predializnem obdobju veliko pripomore k nadzoru bolezni in upočasnitvi napredovanja le-te. Zaradi porasta števila bolnikov z ledvično odpovedjo bo potrebno povečati število medicinskih sester s posebnimi znanji iz predializnega izobraževanja.

Medicinska sestra edukatorka mora imeti poleg znanja zdravstvene nege še druga specialna znanja in izkušnje, da lahko svoje znanje predaja bolnikom in svojcem na strokoven, a še vedno razumljiv način. Bolnika mora obravnavati celostno in individualno, mu nuditi podporo, svetovati in pomagati pri spremembah življenjskega sloga. Predializno izobraževanje mora biti izvedeno strokovno, smiselno bi bilo, da tudi enotno po vsej Sloveniji.

**Ključne besede:** nadomestno zdravljenje; predializno izobraževanje; vloga dializne medicinske sestre; nefrološka ambulanta; preprečevanje zapletov;

### ABSTRACT

By educating the patient in the pre-dialysis period, the nurse can make a significant contribution to controlling the disease and slowing its progression. As the number of patients with kidney failure increases, the number of nurses with specialised knowledge in pre-dialysis education needs to be increased. In addition to nursing knowledge, an educator must have further specialised knowledge and experience so that they can pass on their knowledge to patients and relatives in a professional yet understandable manner. He or she must treat the patient holistically and individually, provide support and advice and help with lifestyle changes. Pre-dialysis education must be carried out professionally; it would make sense to standardise it throughout Slovenia.

**Keywords:** replacement therapy, predialysis education, role of dialysis nurse, nephrologic clinic, prevention of complications; of kidney disease

## LEDVIČNA ODPOVED

Kronična ledvična bolezen (KLB) in kronična ledvična odpoved (KLO) v svetu naraščata, posledično pa narašča tudi število bolnikov na nadomestnem zdravljenju. Z zgodnjim odkrivanjem teh bolnikov je mogoče vplivati na napredovanje bolezni ter zmanjšati nastanek ali napredovanje prizadetosti ostalih organskih sistemov (1). Največkrat odkrijemo ledvično bolezen slučajno pri preiskavah krvi in seča, redkeje zaradi simptoma, ki ga lahko povežemo z ledvično boleznijo (npr. motnje pri mikciji, makrohaturija, ledvene bolečine, otekline, arterijska hipertenzija, uremični simptomi) (2). Z napredovanjem KLB je postopoma vse bolj ogroženo bolnikovo življenje, zato mora na stopnji KLO pričeti z eno od metod nadomestnega zdravljenja - dializo ali transplantacijo (3,4).

Glavne funkcije ledvic so izločanje odvečnih snovi iz telesa, uravnavanje vode in elektrolitov v telesu, vzdrževanje kislinsko- bazičnega ravnotežja v krvi, endokrine funkcije in izločanje telesu tujih snovi (5). Dobro delovanje ledvic vzdržuje homeostazo, kar pomeni uravnoteženo in skladno delovanje telesa, ki omogoča vzdrževanje integritete telesa ter preživetje.

## AKUTNA LEDVIČNA ODPOVED, KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN IN KONČNA LEDVIČNA ODPOVED

Akutna ledvična odpoved (ALO) je nenadno hudo zmanjšanje delovanja ledvic zaradi najrazličnejših vzrokov. Navadno se kaže z oligurijo in anurijo, vedno pa s povečano koncentracijo kreatinina in sečnine v plazmi. ALO lahko npr. povzroči tudi huda izguba krvi po nesrečah (politravme) ali obsežnih operacijah, do nje lahko pride tudi zaradi obsežnih opeklin ali zastrupitev z drogami. V takih okoliščinah je zdravljenje nujno in če je ALO zdravljena takoj, se delovanje ledvic lahko normalizira v nekaj tednih. Lahko pa ALO preide tudi v nepopravljivo okvaro ledvic (3). Glavni vzroki za ALO so:

- preledvični (ob zmanjšanju krvnega pretoka skozi ledvice)
- ledvični (ledvice so okvarjene zaradi strupenih snovi ali slabe prekrvavitve)
- poledvični (zožene so odvodne poti, in sicer sečevoda, sečnica ali pa je zožitev v predelu sečnega mehurja) (6).

KLB je okvara ledvic, ki traja več kot 3 mesece in je opredeljena kot funkcijska ali morfološka okvara z zmanjšanjem ali brez zmanjšanja glomerularne filtracije ter se kaže s patološkimi spremembami in s pokazatelji ledvične prizadetosti v krvi, urinu ali s spremembami morfoloških diagnosticiranih metod (2). Z napredovanjem KLB pride do KLO, pogosti vzroki pa so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kronični glomerulonefritis, kronični pielonefritis, policistična degeneracija ledvic, analgetična nefropatija in številni drugi manj pogosti vzroki (6).

Potek KLB je običajno počasen, bolnik je brez opozorilnih znakov, ki bi kazali na slabše delovanje ledvic, zato je lahko bolezen dolgo časa neprepoznana. Delovanje ledvic postopno upada tudi več let. Bolnik s KLB lahko tudi dlje časa živi brez posebnih težav, vse dokler ni delovanje ledvic zmanjšano na 25 % glomerulne filtracije (4).

O KLO govorimo, ko ledvice prenehajo delovati ali pa je raven njihovega delovanja manjša od 10 %. V organizmu se prične kopičiti stranski presnovki metabolizma ter odvečna tekočina (7). Med klinične znake in simptome KLO sodijo splošna utrujenost, izguba teka, blede rumena koža, anemija, bruhanje, driska, bolečine v kosteh (1). Bolniki s KLB in KLO lahko tudi otekajo okoli oči, v gležnje in noge, imajo ledvene bolečine, ki niso povezane z dnevno aktivnostjo, krvav ali rjav obarvan seč, pekoč, dražič občutek ali bolečino med odvajanjem seča, pogostejše odvajanje seča, zlasti ponoči, zmanjšano odvajanje seča, ki ni sorazmerno s količino popite tekočine, žejo, motnje spanja, mišične krče, suho, srbečo kožo, glavobol (8).

## MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA KONČNE LEDVIČNE ODPOVEDI

Med metode nadomestnega zdravljenja KLO sodijo peritonealna dializa (PD), hemodializa (HD) in presaditev ledvice (TX) (9). Bolnike, ki pričnejo z nadomestnim zdravljenjem KLO, delimo v tri skupine:

- bolniki s planiranim pričetkom zdravljenja,
- znani bolniki z nenadnim poslabšanjem ledvične funkcije in
- neznani bolniki z nenadno potrebo po pričetku nadomestnega zdravljenja (10).

## PREDDIALIZNO IZOBRAŽEVANJE

Preddializno izobraževanje je program, ki vključuje več bolnikovih obiskov z namenom postopnega spoznavanja in razumevanja podane snovi. Vključuje tudi pogovor z bolnikom in njegovimi svojci. Z večkratnimi srečanji ne dajemo bolniku samo informacij, ki jih moramo, ampak vzpostavimo zaupanje, samozavest in pripadnost bolnika, da se lažje uči in sprejema odločitve. Pogosta srečanja z zdravstvenim timom bolniku in svojcem zagotavljajo zadostne informacije o napredovanju bolezni in omogočajo aktivno načrtovanje izbire nadomestnega zdravljenja KLO (10).

Za ustrezno izobraževanje je potreben ustrezno izobražen kader - motivirani zdravniki, medicinske sestre, psihologi, socialni delavci in dietetiki. Potreben je tudi prostor z ustrezno učno opremo. Zaželeno je, da so v izobraževanje vključeni tudi bolnikovi svojci. Z izobraževanjem je smiselno pričeti v zgodnejših stopnjah KLB, da ima bolnik dovolj časa za razmislek in pogovor s svojci, ki so mu v oporo. Z napredovanjem ledvične okvare se bolnik vse težje odloča, saj uremični toksini vplivajo tudi na sposobnost dojetanja in mišljenja. Nepopolno izobraževanje in prekratek čas za bolnikovo odločitev je tako eden od razlogov za majhno število bolnikov na PD (11).

Zaradi prenapoljenosti nefroloških ambulant in premalo ustreznega kadra, ki izvaja preddializno izobraževanje ta ni tako učinkovita kot bi morala biti. V Veliki Britaniji in Kanadi so v specializiranih nefroloških centrih vzpostavili mreže izobraževalnih ambulant. Tako izobraževanje vključuje tudi izobraževanje na domu, ki se je izkazalo za učinkovitejšega od bolnišničnega. Izobraževalni obiski se pričnejo vsaj dva meseca pred načrtovanim nadomestnim zdravljenjem in so popolnoma individualne narave (11). Z učinkovitim, dovolj zgodnjim preddializnim izobraževanjem lahko upočasnimo napredovanje KLB, povečamo kvaliteto bolnikovega življenja in zmanjšamo incidenco bolnikov, ki pričnejo nadomestno zdravljenje z dializo ter nenazadnje zmanjšamo umrljivost teh bolnikov (12).

## ZDRAVSTVENO VZGOJNO DELO IN VLOGA MEDICINSKE SESTRE

Ko posameznik izve, da ima bolezen, ki se je ne da ozdraviti, temveč le zdraviti, navadno pade v krizo, ki pomeni fizično, psihološko in socialno neravnovesje. Pri tem pogosto ugotovi pomanjkanje moči za spoprijemanje s problemi, ki izbruhnejo. Zaradi tega neredko občuti strah, tesnobo, kaotičnost in druga čustvena stanja (13). Pri dializnih bolnikih se pojavijo različni problemi, katere v osnovi delimo v 4 skupine (14):

- fizični - izguba energije, utrujenost, nespečnost, seksualna disfunkcija, neplodnost
- psihični - depresivnost, anksioznost, strah pred smrtjo, jeza, občutek krivde
- socialni - sprememba vloge v družini, družinskega življenja, socialnega življenja, prostega časa
- ekonomski - slabša možnost za nadaljevanje šolanja, napredovanje na delovnem mestu, krajši delovni čas, zmanjšanje dohodkov, nezaposlenost.

Človek se mora naučiti zdravje ohranjati, si ga po bolezni ali poškodbi ponovno pridobiti in živeti skladno s svojimi potrebami in možnostmi. Zato je potrebno v zdravstveno-vzgojnih akcijah doseči sodelovanje pedagogov, sociologov, ekonomistov, politikov in drugih strokovnjakov. Privzgojitev zdravstvene zavesti spada med temeljne kulturne vrednosti naroda in je enako pomembna kot sta pismenost in nacionalna zavest (15). Vloga medicinske sestre in namen izobraževanja bolnika je:

- zagotoviti dobro prehranjenost bolnika,
- povečati motiviranost bolnika in njegovih svojcev,
- zagotoviti, da bolnik pozna svojo bolezen,
- motivirati bolnika, da bo poznal svoja dietna načela,
- naučiti bolnika prilagajati dieto glede na izvide,
- zagotoviti bolnikovo dobro počutje,
- motivirati bolnika, da bo glede na ledvično funkcijo imel boljše izvide,
- zagotoviti boljšo psihofizično pripravo na nadomestno zdravljenje (16).

Vsak bolnik mora zaradi svoje bolezni spremeniti svoje življenjske navade. Bolezen ledvic vpliva na vse družinske člane, ki morajo prav tako kot bolnik sprejeti spremenjeni način življenjskega stila. Medicinska sestra kot učitelj in organizator učenja bolnika mora biti sposobna združitve znanj z več področij - poznavanje zdravstvene vzgoje, motivacija za učenje in vzgojo, komunikacija v zdravstveni vzgoji, metode in oblike dela pri zdravstveni vzgoji. Imeti mora znanje o anatomiji in delovanju ledvic, o KLB in KLO. Poznati mora vse metode nadomestnega zdravljenja KLO, ledvično dieto in medikamentozno zdravljenje. Bolniku mora znati

svetovati o spremenjenem načinu življenja in kako naj kljub spremembam ohranja kakovost življenja. Biti mora komunikativna oseba, ki temelji na sposobnosti poslušanja, empatije do drugega človeka. Biti mora sposobna vzdrževati kakovostno komunikacijo in razumeti bolnikove potrebe. Potrebna je psihična priprava bolnika, ki obsega več strokovnih ukrepov zdravstvene nege, ki temeljijo na razumevanju bolnikovega doživljanja bolezni in zdravljenja. Razbrati mora tudi bolnikovo nebesedno komunikacijo, vzpostaviti zaupanje. Z naravno in odkrito komunikacijo se sposobnost sprejemanja in razumevanja informacij veča. V izobraževanje so vključeni tudi bolnikovi svojci in bolniki, ki se že zdravijo z eno od oblik nadomestnega zdravljenja (17). Starostniki v programu nadomestnega zdravljenja so posebna populacija bolnikov, ki zahtevajo specifično obravnavo. Poleg KLB imajo pogosto še druge pridružene bolezni, ki so dodatno posredno ali neposredno povzročile fizično in psihično pešanje moči starejšega kroničnega dializnega bolnika. Problematika starostnikov so slabša gibljivost, spremenjeno vedenje zaradi bolezni, bolezni vezane na starost (degenerativne spremembe), kot so vid, sluh, komunikacija, pojav bolečine, od tega je 25 % starostnikov sladkornih bolnikov (18).

## CILJI ZDRAVSTVENE VZGOJE

Cilji načrtovanega predializnega izobraževanja, ki jih želimo doseči, so, da bo bolnik sodeloval pri zdravstveno vzgojnem delu, vzpostavil zaupanje z medicinsko sestro, ki vodi zdravstveno vzgojno delo, da bo več bolnikov pričelo planiran pričetek zdravljenja brez akutnih žilnih pristopov, da bo bolnik sprejel in razumel pomen spremenjenega življenjskega sloga in ga pričel postopoma spreminjati (16). Ko pri bolniku odkrijemo in potrdimo KLB, se le-ta sprašuje, kako bo to vplivalo na njegovo življenje. To ni odvisno samo od tega, kako huda je ledvična bolezen, ampak tudi od tega, kakšen odnos ima bolnik do svoje bolezni, s katero bo moral živeti v prihodnosti. Ob obisku bolnika v nefrološki ambulanti nefrolog opravi dodatne laboratorijske preiskave krvi in urina, ultrazvočni (UZ) pregled ledvic in verjetno še kakšno preiskavo, ki je pomembna za natančno opredelitev bolezni. Nefrolog opredeli vrsto, vzrok in stopnjo KLB, odkrije vzroke morebitnega poslabšanja ter izdelava načrt zdravljenja. Okvirno načrt zdravljenja opredelimo na štiri sklope:

- v zgodnji fazi bolezni izvajanje ukrepov za upočasnitev slabšanja ledvične funkcije (nadzor krvnega tlaka, urejenost krvnega sladkorja, zmanjševanje proteinurije)
- obvladovanje dejavnikov tveganja za razvoj srčno-žilnih zapletov, ki so najpogostejši vzrok za slabše preživetje bolnikov z zmanjšano ledvično funkcijo (zdravljenje slabokrvnosti, uravnavanje ravni maščob v krvi, ustrezna prehrana, prenehanje kajenja)
- uravnavanje ravni kalcija in fosforja v krvi (dodatek aktivnih oblik vitamina D, ustrezna prehrana,...) za preprečevanje okvare kosti
- v poznejših fazah bolezni pravočasno poučevanje o vseh treh oblikah nadomestnega zdravljenja KLO in ustrezna priprava bolnika nanje (zgodnja priprava žilnega pristopa za HD, vstavitve trebušnega katetra v primeru PD in preiskave za vključitev v čakalno listo pri odločitvi za TX) (19).

Ko nefrolog skupaj z bolnikom določi načrt in potek zdravljenja ledvične bolezni, se v naslednjem koraku bolnik sreča z medicinsko sestro. Pri delu z bolnikom ima medicinska sestra vlogo učiteljice in svetovalke, poleg tega pa iz izhajajočih potreb načrtuje obnavljanje znanja in podajanje novih informacij, ki jih bolnik potrebuje za uspešno zdravljenje. Pri učenju medicinska sestra uporablja učne pripomočke in izbere metodo dela. Izbira je odvisna od bolnikovih potreb, od medicinske sestre pa je odvisno, kako bo bolnika motivirala in ga uspela pritegniti k sodelovanju. Medicinska sestra mora bolnika opozoriti, da je poznavanje in spremljanje njegove bolezni ključno za uspešen potek zdravljenja (19).

Med ostalimi nalogami, ki jih opravlja medicinska sestra v nefrološki ambulanti, je tudi naloga poučevanja in seznanjanja bolnikov z najpomembnejšimi ukrepi, ki so povezani z zdravljenjem. Cilji zdravljenja so predvsem upočasnitev slabšanja ledvične funkcije, nadzor s tem povezanih presnovnih motenj ter zmanjšanje možnosti okvar na drugih organih (srce, žile, osrednji živčni sistem). Zato vzdrževanje ustreznega krvnega tlaka, ustrezna prehrana, vzdrževanje ustrezne ravni krvnega sladkorja in holesterola, preprečevanje bolezni kosti in zdravljenje anemije spadajo med najpomembnejše ukrepe zdravljenja, o katerih bolnika pouči medicinska sestra. Bolniki morajo vedeti, da so ledvice del srčno-žilnega sistema, zato velja pravilo, da vse, kar je koristno za srce in žile, je koristno tudi za ledvice (19).

Večji zapleti se lahko pričnejo že na 3. stopnji KLB. Načrtovanje in izvajanje zdravstvene nege na tej stopnji ima naslednje faze:

- varovanje perifernega venskega ožilja zgornjih okončin in krepitev mišičnih črpalk obeh zgornjih okončin
- načrtovanje in izvajanje individualnega in skupinskega izobraževalnega programa pred izbiro ene izmed metod nadomestnega zdravljenja s poudarkom na prehranskem svetovanju
- načrtovanje in organizacija pri aktivni imunizaciji proti hepatitisu B (20).

Skrb za kroničnega dializnega bolnika se začne z njegovim prihodom v dializni center in traja tako dolgo, dokler ga ne zapusti. V tem času je zanj odgovorno celotno zdravstveno osebje (21).

## **PREDSTAVITEV PREDDIALIZNEGA IZOBRAŽEVANJA NA DIALIZNEM ODDELKU SPLOŠNE BOLNIŠNICE CELJE**

Preddializno izobraževanje v Splošni bolnišnici Celje poteka v sklopu nefrološke ambulante, ki spada pod Oddelek za bolezni ledvic in dializo. V ambulanti, ki deluje vse dni v tednu, izmenično dela sedem zdravnikov in ena diplomirana medicinska sestra. Preddializno izobraževanje se izvaja pri bolnikih s 4. in 5. stopnjo KLB, lahko pa se izvede tudi pri bolnikih z 2. ali 3. stopnjo KLB, kadar medicinska sestra ugotovi potrebo po tem. Izobraževanje ni obvezno, zato ga lahko bolnik tudi zavrne.

V letu 2023 je bilo v sklopu preddializnega izobraževanja v nefrološki ambulanti Splošne bolnišnice Celje obravnavanih 39 bolnikov, 60 % je bilo moških, 40 % je bilo žensk. Dve bolnici sta imeli opravljeno tudi ponovno izobraževanje. Povprečna starost bolnikov na preddializnem izobraževanju je bila 65 let.

Izobraževanje ledvičnega bolnika poteka po izdelanem načrtu, ki vsebuje:

- predstavitev PD
- predstavitev HD
- predstavitev TX
- obisk enote za PD, razgovor s PD bolnikom
- razgovor z lečečim nefrologom 1. obisk
- predstavitev dializne enote in dializnega aparata
- 2. obisk.

Izobraževanje je skupinsko in individualno, izvaja ga diplomirana medicinska sestra. Na izobraževanje so povabljeni tudi svojci, ki prav tako potrebujejo znanje in navodila o KLO. Zaželeno je, da se bolnik skupaj s svojci odloči tudi glede metode nadomestnega zdravljenja.

Ko se bolnik odloči za metodo nadomestnega zdravljenja, se izvedejo naslednji postopki:

- PD - načrt za vstavev PD katetra
- HD - napotnica za UZ žilja pred konstrukcijo arteriovenske fistule (AVF), dogovor in datum za izvedbo UZ preiskave, dogovor o konstrukciji AVF
- TX - preiskave za presaditev ledvice.

Vsak načrt izobraževanja je skrbno izpolnjen, diplomirana medicinska sestra, ki ga izvaja, si nanj pripiše vse, kar je izvedla, vedno je zraven pripet tudi izvid pregleda pri specialistu.

Na izobraževanju se pregledajo laboratorijski izvidi, zanimajo nas predvsem vrednosti sečnine, kreatinina in kalija. Zabeleži se, kdo je na izobraževanju prisoten. Predstavi se delovanje ledvic, nadzor nad vnosom tekočin in hranilnih snovi, vaje za krepitev ožilja zgornjih okončin, metode nadomestnega zdravljenja KLO, izročitev literature. Zelo pomembno je izobraževanje o prehrani in prehranskem režimu, ki bi ga naj bolniki upoštevali. Bolnika in svojce je potrebno poučiti o varovanju perifernega venskega ožilja. Za ta namen je pripravljen osem-tedenski vadbeni program po tabeli, ki bolniku pomaga, da s fizično vadbo doseže večji krvni pretok skozi ožilje obeh zgornjih okončin. Bolnik mora vedeti, da na roki, kjer bo ali je že skonstruirana AVF, zaradi preprečitve poškodb žilnih sten ne sme dovoliti nobenih punkcij arterij ali ven. Diplomirana medicinska sestra mora pridobiti zaupanje bolnika, ki ga poučuje in pripravlja na nadaljnje postopke, ki ga čakajo tekom bolezni. Prav tako si mora pridobiti zaupanje svojcev. Dializni centri v Sloveniji olajšujejo življenje bolnikom, ki potrebujejo dializo. Ne samo diplomirana medicinska sestra edukatorica, vsi zaposleni, ki stopijo v kontakt z preddializnim in nato dializnim bolnikom, morajo z roko v roki bolniku pomagati na vseh korakih - najprej zaživeti z dializo, potem pa tudi hoditi skupaj.

## LITERATURA

1. Malovrh M. Kronična ledvična odpoved. In: Ponikvar R, Buturovič-Ponikvar J, eds. Dializno zdravljenje. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana; 2004: 23-9.
2. Lindič J. Laboratorijska diagnostika ledvičnih bolezni in merjenje ledvične funkcije. In: Kaplan\_Pavlovič S, Kovač D, eds. Bolezni ledvic in arterijska hipertenzija (izbrana poglavja). Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana, 2001: 9-19.
3. Chwatal-Lakič N, Buturovič-Ponikvar J, Ponikvar R. To je del mojega življenja: knjižica za paciente s končno odpovedjo ledvic in za paciente, ki se zdravijo s hemodializo. Ljubljana: Janssen-Cilag, Division of Johnson and Johnson, 2004.
4. Buturovič-Ponikvar J, Ponikvar R, Chwatal-Lakič N. To je del mojega življenja: knjižica za bolnike s končno odpovedjo ledvic in za bolnike, ki se zdravijo s hemodializo. Ljubljana: Janssen-Cilag, division Johnson and Johnson, 2010.
5. Malovrh M. Bolezni ledvic in arterijska hipertenzija II. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana, 2003: 120.
6. Pečovnik Balon B. Prizadetost ledvic pri izvenledvičnih boleznih. In: Krajnc I, Pečovnik Balon B. Interna medicina za Visoko zdravstveno šolo. Maribor: Visoka zdravstvena šola Maribor, 2000: 207-222.
7. Školiber A. Prednosti in slabosti nadomestnega zdravljenja pri bolnikih z diabetično nefropatijo. In: Čuček-Trifković K, Bohnec M. Zbornik predavanj: strokovni seminar, Ptuj 20.-21 april 2001. Ljubljana: Endokrinološka sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov Slovenije: 11.
8. Buturovič-Ponikvar J, Kaplan-Pavlovič S, Ponikvar R, Malovrh M, Hojs R, Varl J. Kronična ledvična bolezen in anemija- knjižica za bolnike. Ljubljana: Roche farmacevtska družba, 2007
9. Globokar M, Golob-Kosmina P, Furlan P. Pregled dejavnosti peritonealne dialize v dializnem centru Novo Mesto. Zdravniški vestnik.2004;73:899-903
10. Baxter Healthcare Corporation. Guidelines and Resources for Pre-ESRD Programes. Copyright, 2005. Dostopno na: <https://usrenalacute.baxter.com/renal-acute-education-resources> (12.2.2024).
11. Lindič J, Kovač D. Peritonealna dializa zdravljenje na domu. ISIS: Glasilo zdravniške zbornice Slovenije, 2015;15(4):33-6.
12. Ekart R, Bevc S. Pomen izobraževanja bolnika s kronično ledvično boleznijo- povezava med nefrološko ambulanto in oddelkom za dializo UKC Maribor. In: Rep M. Varovanje ožilja pri bolniku s kronično ledvično boleznijo: z učnimi delavnicami. Maribor, 23. april 2015. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor, 2015: 53-7.
13. Rakovec-Felser Z. Zdravstvena psihologija. Maribor: Visoka zdravstvena šola, 2002.
14. Logar B. Psihične posebnosti bolnika s kroničnim ledvičnim obolenjem. In: Krajnc M, Roškar I, Čalič M, Rep M. Zbornik: Ob 30 obletnici zdravstvene nege v dializnem centru Maribor 19.-20. november 2004. Ljubljana: Zbornica zdravstvene nege, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov nefrologije, dialize in transplantacije ledvic, 2004: 31-6.
15. Hoyer S. Pristopi in metode v zdravstveni vzgoji. Ljubljana: Visoka šola za zdravstvo, 2005: 1-5.
16. Podlesnik A, Obrovnik M. Prehransko svetovanje v predializnem obdobju. In: Parapot M. Zbornik: Strokovno srečanje ob 25. obletnici hemodialize in 10. obletnici zdravljenja s peritonealno dializo v dializnem centru Novo Mesto. 04.-05. november 2005. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije, Zveza društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov za področje nefrologije, dialize in transplantacije ledvic, 2006: 39-43.
17. Drain C B. Perianesthesia nursing: A critical care Approach. St. Louis: Saunders, 2003;4:581-589. Dostopno na: Perianesthesia Nursing: A Critical Care Approach: 9780721692579: Medicine & Health Science Books @ Amazon.com (23.01.2024).
18. Turk G. Priprava pacientov na učno delavnico o prehrani. In: Turk S. Zbornik: Strokovno srečanje, 10. in 11. oktober 2003, Nova Gorica. Nova Gorica: Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Dializa, 2003: 59-62.
19. Rep M. Poučevanje kroničnega ledvičnega pacienta v predializnem in dializnem obdobju [diplomsko delo]. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za zdravstvene vede: 2012.
20. Rabuza B. Zdravstvena vzgoja bolnika pri aktivnosti prehranjevanja na ambulantni kronični hemodializi. In: Drev D, Hren K, Plank D, Šket B, Trauner M, Vengušt M, Zelič A. Delovno okolje medicinske sestre, Celje: Splošna bolnišnica Celje, 2002: 32-34.
21. Simunič N. Vloga medicinske sestre pri priključitvi bolnika na dializni aparat [diplomsko delo]. Maribor: Univerza v Mariboru, Fakulteta za zdravstvene vede: 2009.

**K ORGANIZACIJI NAŠEGA DOGODKA SO S PRISPEVKI POMAGALI  
(KOT SPONZORJI, DONATORJI, RAZSTAVLJALCI, OGLAŠEVALCI):**

FRESENIUS MEDICAL CARE SLOVENIJA - GENERALNI POKROVITELJ SREČANJA

ASTRA ZENECA - ZLATI SPONZOR SREČANJA

SWIXX BioPharma

ASTELLAS PHARMA

BAYER

MEDIS

BOEHRINGER INGELHEIM

PFIZER

MEDINOVA

EWOPHARMA

STADA

BAXTER

MEDIPRO

AMGEN

TAKEDA PHARMACEUTICALS SLOVENIA

NOVARTIS PHARMA SERVICES

ROCHE

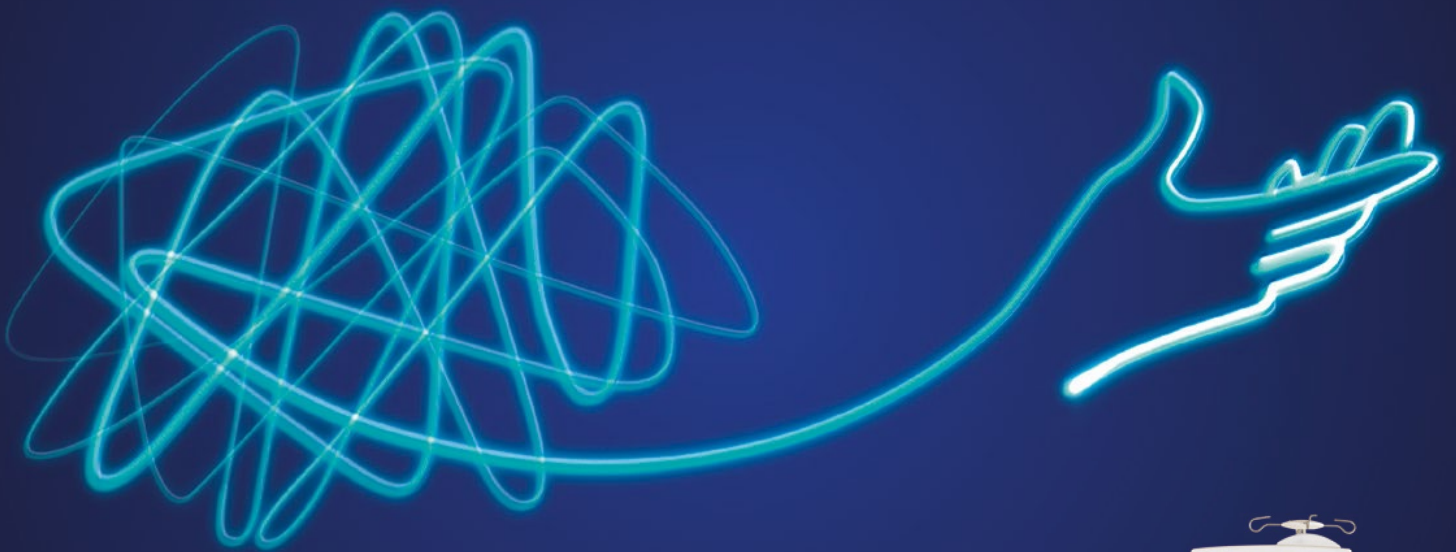
MEDITRINA

ABBOTT LABORATORIES

Cardioprotective Haemodialysis

## 6008 CAREsystem

More care. Less complexity.



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Slovenija d.o.o.

Trnovlje pri Celju, Gaji 28, 3000 Celje

Telefon: +386 3 757 11 40

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

[www.freseniusmedicalcare.com](http://www.freseniusmedicalcare.com)





# FORXIGA

je edini SGLT2i, ki  
**ZMANJŠA UMRLJIVOST bolnikov  
s KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO,  
s SB2 ali brez.**<sup>1, 5-7</sup>

Prvo zdravilo v zadnjih 20. letih,  
ki **PODALJŠA ŽIVLJENJE BOLNIKOM  
s KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO, s SB2 ali brez.**<sup>1-4</sup>

Smrt zaradi  
vseh vzrokov\*<sup>2</sup>

**31%**  
RRR

**2,1%**  
ARR

ROG 0,69  
(95 % IZ 0,53-0,88)

\* Raziskava DAPA-CKD je bila zaradi učinkovitosti ustavljena pred načrtovano analizo. Zaradi nenačrtovane predčasne ustavitve so sekundarni izidi upoštejavajo kot nominalni.  
**Slovarček:** **ARR:** zmanjšanje absolutnega tveganja; **DAPA-CKD:** Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease; **IZ:** interval zaupanja; **KLB:** kronična ledvična bolezen; **ROG:** razmerje ogroženosti; **RRR:** zmanjšanje relativnega tveganja; **SB2:** sladkorna bolezen tipa 2; **SGLT2i:** zaviralce natrij-glukoznega soprenašalca 2.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Forxiga 5 mg filmsko obložene tablete, Forxiga 10 mg filmsko obložene tablete

**Sestava:** Ena tableta vsebuje 5 mg ali 10 mg dapagliflozina. **Farmaceutska oblika:** filmsko obložena tableta. **Indikacije:** Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih in otrocih starih 10 let in več za zdravljenje nezadostno urejene sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek dieti in telesni dejavnosti ali kot samostojno zdravljenje (monoterapija), če metformin zaradi intolerance ni primeren ali kot dodatek drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja. Zdravilo Forxiga je indicirano za zdravljenje kronične ledvične bolezni. **Odmerjanje in način uporabe:** **Sladkorna bolezen tipa 2:** Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan. Kadar se dapagliflozin uporablja v kombinaciji z insulinom ali z zdravili, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, je za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije treba razmisliti o manjšem odmerku insulina oziroma zdravila, ki spodbuja izločanje insulina. **Srčno popuščanje:** Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan. **Kronična ledvična bolezen:** Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan. **Pediatrična populacija:** Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri otrocih, starih 10 let in več, prilagoditev odmerka ni potrebna. Za otroke mlajše od 10 let podatkov ni na voljo. Varnost in učinkovitost dapagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja ali za zdravljenje kronične ledvične bolezni pri otrocih, starih < 18 let še nista bili dokazani. Zdravilo Forxiga se jemlje peroralno, enkrat na dan, kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilo učinkovino ali katerokoli pomožni snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Okvara ledvic:** Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna. Zaradi omejenih izkušenj zdravljenja z dapagliflozinom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z GFR < 25 ml/min. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hitrostjo glomerularne filtracije (GFR-glomerular filtration rate) < 45 ml/min se učinkovitost dapagliflozina pri zniževanju glukoze zmanjša, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro pa verjetno ni učinkovit. Če torej GFR pade pod 45 ml/min in je potreben nadaljnji nadzor glikemije, je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje glukoze. **Okvara jeter:** Izpostavljenost dapagliflozinu je povečana pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato je priporočljiva uporaba začetnega odmerka 5 mg, ki se lahko poveča na 10 mg, če bolnik odmerka dobro prenaša. **Uporaba pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna in/ali hipotenzijo:** Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih bi z dapagliflozinom povzročil padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi ali pri starejših bolnikih. **Diabetična ketoacidoza:** Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj prenehati, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi. V primeru suma na DKA ali diagnosticirane DKA je treba zdravljenje z dapagliflozinom takoj prenehati. Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z dapagliflozinom je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira. Pred uvedbo dapagliflozina je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečevali nagnjenost h ketoacidozi. Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z majhno funkcijsko rezervno celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizkim C-peptidom ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA latent autoimmune diabetes in adults) ali bolniki po prebolelem pankreatitisu), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki, ki imajo povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih internističnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola. Zaviralce SGLT2 je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati. Bolnikom, ki so kdaj imeli DKA med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik. V študijah z dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 1 so o DKA poročali s pogostnostjo »pogostok«. Dapagliflozina se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. **Amputacije na spodnjih okončinah:** V dolgoročnih kliničnih študijah pri sladkorni bolezni z zaviralci SGLT2 so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Pomembno je, da bolnike s sladkorno boleznijo podučimo o rutinski preventivni negi stopal. **Laboratorijske preiskave urina:** Bolniki, ki jemljejo zdravilo Forxiga, bodo zaradi njegovega mehanizma delovanja pozitivni na preiskavi za prisotnost glukoze v urinu. **Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena):** Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Forxiga ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva). **Okužbe sečil:** Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil, zato je med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe dapagliflozina. **Srčno popuščanje:** Izkušnje z dapagliflozinom v razredu IV po NYHA je malo. **Infiltrativna kardiomiopatija:** Bolnikov z infiltrativno kardiomiopatijo niso preučevali **Kronična ledvična bolezen:** Izkušnje z uporabo dapagliflozina za zdravljenje kronične ledvične bolezni pri bolnikih brez sladkorne bolezni, ki nimajo albuminurije, ni. Bolniki z albuminurijo bodo morda imeli več koristi od zdravljenja z dapagliflozinom. **Laktoza:** Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktoko, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Nosečnost in dojenje:** Ko je ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z dapagliflozinom prekiniti, prav tako se ga ne sme uporabljati v obdobju dojenja. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Dapagliflozin lahko prispeva k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov ter diuretikov zanke in lahko poveča tveganje za pojav dehidracije ter hipotenzije. V kombinaciji z dapagliflozinom bo morda potreben manjši odmerek insulina ali zdravila, ki spodbuja izločanje insulina, da bi zmanjšali tveganje za pojav hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Dapagliflozin lahko poveča izločanje litija skozi ledvice, zato se lahko koncentracija litija v krvi zmanjša. Po uvedbi dapagliflozina in spremembi njegovega odmerka je treba koncentracijo litija v serumu pogosteje spremljati. **Neželeni učinki:** Kot zelo pogosti neželeni učinek se je pojavila hipoglikemija (pri sočasni uporabi s SU ali insulinom). Kot pogosti neželeni učinki so se pojavili: okužba sečil, vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil, izpuščaji, omotica, bolečine v hrbtu, disurija, poliurija, dislipidemija, povečan hematokrit in zmanjšan ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem. **Režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Datum zadnje revizije besedila:** 19.01.2024(SI-3704) **Imetnik dovoljenja za promet:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska **Dodatne informacije so na voljo pri:** AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. **Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

**LITERATURA:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Forxiga, januar 2024. 2. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kerendia. 4. Mende C.W. Adv. Ther. 2022;39:148-164. 5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Invokana. 6. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Jardiance. 7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Steglatro.

AstraZeneca

Datum priprave informacije: marec 2024. Samo za strokovno javnost. Koda: SI-3840.

forxiga.  
(dapagliflozin)

Njene ledvice so ranljive.



# OHRANITE, kar je dragoceno

Odkrijte, kako lahko zdravilo LUPKYNIS® (voklosporin) pomaga vašim bolnikom z lupusnim nefritom, ki so primerni za zdravljenje.<sup>1</sup>

Zdravilo LUPKYNIS je indicirano v kombinaciji z mofetilmikofenolatolom za zdravljenje odraslih bolnikov z lupusnim nefritom (LN) razreda aktivnosti III, IV ali V (vključno z mešanim razredom III/IV in IV/V).<sup>1</sup>

**Swix BioPharma**

Za več informacij se obrnite na:  
Swix BioPharma d.o.o., Pot k sejmšču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče  
T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swixbiopharma.com

**Lupkynis**<sup>®</sup>  
(voklosporin) kapsule 7,9 mg

Pomembni odzivi. Napredno zdravljenje.

**Otsuka**

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.  
REFERENCA: 1. Lupkynis SmPC, julij 2023  
Datum prijave: 3/2024, PM-SI-2024-3-1537

## Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Lupkynis (voklosporin) 7,9 mg mehke kapsule

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila.

### Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**Kakovostna in količinska sestava:** Ena mehka kapsula vsebuje 7,9 mg voklosporina. **Indikacije:** Zdravilo Lupkynis je indicirano v kombinaciji z mofetilmikofenolatolom za zdravljenje odraslih bolnikov z lupusnim nefritom (LN) razreda aktivnosti III, IV ali V (vključno z mešanim razredom III/V in IV/V). **Odmernik:** Priporočeni odmerek je 23,7 mg (tri mehke kapsule po 7,9 mg), dvakrat na dan. **Način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Lupkynis mora uvesti in nadzirati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem lupusnega nefritisa. Peroralna uporaba. Mehke kapsule je treba pogoltniti cele in jih je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Priporočljivo je, da bolnik zdravila Lupkynis ne jemlje z greniko ali grenikinim sokom. Zdravilo Lupkynis je treba uporabljati v kombinaciji z mofetilmikofenolatolom (MMF). Zdravniki morajo oceniti učinkovitost zdravljenja po najmanj 24 tednih in izvesti ustrezno analizo tveganja in koristi za nadaljevanje zdravljenja. **Prilagojanje odmerka na podlagi eGFR:** Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo oceniti hitrost glomerularne filtracije (estimated glomerular filtration rate – eGFR) v izhodišču in jo v prvem mesecu oceniti vsaka dva tedna, nadalje pa vsake štiri tedne. Če eGFR ostane  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, prilagojanje odmerka ni potrebno. Prilagojanje odmerka je potrebno pri tistih posameznikih, pri katerih je potrjena znižana eGFR (tj. z dvema zaporednima ocenama v 48 urah) in je njena vrednost nižja od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pri  $\geq 30$  % zmanjšanju eGFR glede na izhodiščno vrednost dajanje prekinite. Zdravljenje znova začnite po izboljšanju eGFR z odmerkom 7,9 mg (1 kapsula) dvakrat na dan, odmerek pa povečujte glede na prenašanje na podlagi delovanja ledvic. Pri  $> 20$  % in  $< 30$  % zmanjšanju odmerka zmanjšajte za 7,9 mg (1 kapsula) dvakrat na dan. Če dva tedna preiskavo ponovite; če se eGFR ni izboljšala, odmerek zmanjšajte za nadaljnjih 7,9 mg (eno kapsulo) dvakrat na dan. Pri  $\leq 20$  % zmanjšanju trenutni odmerek ohranite in bolnika spremljajte. Priporočljivo je, da se bolnike, ki potrebujejo zmanjšanje odmerka, čež dva tedna ponovno ocenijo glede izboljšanja eGFR. Pri bolnikih z odmerkom, zmanjšanim zaradi znižanja eGFR, je treba razmisliti o zvečanju odmerka za 7,9 mg dvakrat na dan pri vsaki meritvi eGFR, ki znaša  $\geq 80$  % izhodiščne vrednosti; začetnega odmerka ne smete prekoračiti. Pri **sočasni uporabi z zmernimi zaviralci citokroma P450 (CYP)3A4** (npr. verapamil, flukonazol, diliazem) je treba dnevni odmerek zmanjšati na 15,8 mg zjutraj in 7,9 mg zvečer. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter (razred A oziroma B po lestvici Child-Pugh) je priporočeni začetni odmerek 15,8 mg dvakrat na dan. Učinka zdravila Lupkynis pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po lestvici Child-Pugh) niso ocenili, uporaba zdravila Lupkynis pri tej populaciji bolnikov ni priporočljiva. **Okvara ledvic:** Priporočljivo je skrbno spremljanje delovanja ledvic. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo eGFR od 30 do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je uporaba zdravila Lupkynis priporočljiva le, če koristi odtehtajo tveganje, in pri začetnem odmerku 23,7 mg dvakrat na dan. Zdravila Lupkynis niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in se pri teh bolnikih ne priporoča, razen če koristi odtehtajo tveganje. V primeru uporabe je priporočeni začetni odmerek 15,8 mg dvakrat na dan. **Starejši:** Podatki pri bolnikih z LN, starejših od 65 let, so omejeni, pri bolnikih, starejših od 75 let, pa podatkov ni. Uporaba zdravila Lupkynis se pri bolnikih, starejših od 75 let ne priporoča. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila Lupkynis pri otrocih in mladostnikih, starih od 5 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Lupkynis ni namenjeno za uporabo pri otrocih z lupusnim nefritom, mlajših od 5 let. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Sočasno dajanje z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Imunosupresivi povečajo tveganje za razvoj **limfov in drugih malignih bolezni**, zlasti na koži. Bolniki naj se izogibajo nezasličenemu izpostavljanju sončni in ultravijolični svetlobi oziroma naj to omejijo. **Resne okužbe:** Imunosupresivi lahko povečajo tveganje za razvoj bakterijskih, virusnih, glivičnih in protozojskih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami, ki so lahko resne ali smrtno. Med zdravljenjem je treba bolnike skrbno spremljati glede okužb. Če pride do okužbe, je treba preloščiti koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja. **Toksičnost za ledvice:** Kot pri drugih zaviralcih kalcinevrina so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lupkynis, opazili neželene učinke akutnega poslabšanja ledvične funkcije ali znižanja eGFR. V prvih štirih tednih zdravljenja so opazili hemodinamska znižanja eGFR. To je mogoče obvladati s prilagajanjem odmerka. Priporočljivo je redno spremljanje eGFR. Pri bolnikih, zdravljenih z drugim zaviralcem kalcinevrina, so poročali o primerih **čiste aplazije rdečih krvnih celic** (pure red cell aplasia – PRCA). Vsi ti bolniki so imeli dejavnike tveganja za PRCA, kot so okužba s parvovirusom B19, osnovna bolezen ali sočasno zdravljenje, povezano s PRCA. Če je diagnosticirana PRCA, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lupkynis. Pri zaviralcih kalcinevrina, vključno z zdravilom Lupkynis, so poročali o **hiperkalemiji**, ki je lahko resna in zahteva zdravljenje. Sočasna uporaba zdravil, povezanih s hiperkalemijo (npr. diuretikov, ki varčujejo s kalijem, zaviralcev angiotenzinske konverzaze, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) lahko poveča tveganje za hiperkalemijo. Priporočljivo je, da bolnike med zdravljenjem redno spremljate glede ravni kalija v serumu. Zdravilo Lupkynis lahko povzroči ali poslabša sistemsko **hipertenzijo** Krvni tlak je treba v prvem mesecu po uvedbi zdravila Lupkynis spremljati vsaka dva tedna, nato pa v skladu s kliničnimi indikacijami. V primeru klinično pomembnega zvišanja krvnega tlaka je treba upoštevati priporočila za obvladovanje hipertenzije iz povzetka glavnih značilnosti zdravila. **Podaljšanje intervala QT:** Uporaba zdravila Lupkynis v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, lahko povzročijo klinično pomembno podaljšanje intervala QT. Nekateri okoliščine lahko povečajo tveganje za pojav torsade de pointes in/ali nenadne smrti, povezane z uporabo zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, in sicer med drugim bradikardija, hipokalemija ali hipomagnezija, sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, in prirojeno podaljšanje intervala QT. **Nevrotoksičnost:** Bolniki, ki prejemanju imunosupresivna zdravila, vključno z zdravilom Lupkynis, imajo večje tveganje za nevrotoksičnost. Bolnike je treba spremljati glede pojava novih ali poslabšanih obstoječih nevroloških simptomov. Če se pojavijo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lupkynis. **Cepljenje:** Imunosupresivi lahko vplivajo na odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem z zdravilom Lupkynis lahko manj učinkovito. Uporabi živih oslABLjenih cepiv se je treba izogibati. **Sočasna uporaba z drugimi zdravili:** Sočasna uporaba zdravila Lupkynis z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A4 ni priporočljiva. Varnost in učinkovitost zdravila Lupkynis v kombinaciji s ciklofosfamidom nista bili dokazani. **Pomožne snovi:** **Etanol:** To zdravilo vsebuje majhno količino alkohola, ki v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov. **Sorbitol:** To zdravilo vsebuje sorbitol. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zjavnih ali vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. **Sojini lecitini (mogoči ostanek iz proizvodne procesa):** To zdravilo lahko vsebuje sledove sojinega lecitina. Bolniki, ki so imeli anafilaktične reakcije na sojo ali arašide, tega zdravila ne smejo uporabljati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravilo Lupkynis se presnavlja s CYP3A4 ter je zaviralec P-glikoproteina (P-gp) in polipeptidnega prenašalca organskih anionov (organic-anion-transporting polypeptide – OATP) 1B1 in OATP1B3. **Možnost, da druga zdravila vplivajo na izpostavljenost zdravilu Lupkynis: Zaviralci CYP3A4:** Sočasna uporaba zdravila Lupkynis z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, klaritromicinom) je kontraindicirana. Ob sočasnem dajanju zdravila Lupkynis z zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. verapamilom, flukonazolom, eritromicinom, diliazemom, greniko in grenikinim sokom) odmerek zmanjšajte na 15,8 mg zjutraj in 7,9 mg zvečer. Blagi zaviralci CYP3A4 lahko povečajo izpostavljenost zdravilu Lupkynis, vendar študije in vivo niso bile izvedene. Pri sočasni uporabi zdravila Lupkynis z blagimi zaviralci CYP3A4 odmerka ni treba prilagajati, je pa na začetku zdravljenja z blagim zaviralcem CYP3A4 priporočljivo dodatno spremljanje eGFR. **Induktorji CYP3A4:** Močnih in zmernih induktorjev CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenobarbitala, rifampicina, šentjanževke, efavirenza) ni priporočljivo dajati sočasno z zdravilom Lupkynis. Blagi induktorji CYP3A4 lahko povzročijo zmanjšano izpostavljenost in morda zmanjšan učinek, vendar klinični pomen ni znan. **Možnost, da zdravilo Lupkynis vpliva na izpostavljenost drugim zdravilom: Substrati P-gp:** Zdravilo Lupkynis je zaviralec P-gp. Sočasna uporaba zdravila Lupkynis in več odmerkov digoksinja je povečala izpostavljenost digoksinu. Previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe zdravila Lupkynis z občutljivimi substrati P-gp, zlasti s tistimi z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksinom, dabigatran eteksilatolom, teksafenadnom), pri čemer je treba bolnike ustrezno spremljati, kot je opisano v navodilih zadevnega zdravila. **Substrati OATP1B1/OATP1B3:** Zdravilo Lupkynis je zaviralec prenašalca OATP1B1 in OATP1B3. Zdravilo Lupkynis je povečal izpostavljenost simvastatinu in aktivnemu presnovku simvastatinski kislini. Bolnike je v primeru sočasne uporabe substratov OATP1B1/OATP1B3 (npr. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) z zdravilom Lupkynis treba spremljati glede neželenih učinkov, kot sta miopatija in rabdomioliza. **Substrati BCRP:** Zdravilo Lupkynis zavira proteinsko odpornost pri raku dojke (breast cancer resistance protein – BCRP) in vitro. Klinično pomembnega zavrivanja črvesnega BCRP ni mogoče izključiti, zdravilo Lupkynis pa lahko povzroča koncentracijo teh substratov in vivo. V primeru sočasne uporabe z zdravilom Lupkynis spremljajte uporabo substratov BCRP, pri katerih lahko majhne spremembe koncentracije povzročijo resno toksičnost (npr. rosuvastatin). **MMF:** Sočasna uporaba zdravila Lupkynis in MMF ni imela klinično pomembnega vpliva na koncentracijo mikofenolne kisline v krvi. **Substrati CYP3A4:** Večkratno peroralno dajanje zdravila Lupkynis (0,4 mg/kg dvakrat na dan) ni imelo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko občutljivega substrata CYP3A4 midazolama. **Nosečnost:** Podatkov o uporabi zdravila Lupkynis pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Zdravilo Lupkynis ne uporabljajte med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. **Dojenje:** Ni znano, ali se zdravilo Lupkynis/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje zdravila Lupkynis/presnovkov v mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Lupkynis, pri čemer je treba preloščiti prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Plodnost:** Ni podatkov o vplivu zdravila Lupkynis na plodnost pri ljudeh. V študijah na živalih so opazili z zdravilom Lupkynis povezane spremembe v moškem reproductivnem traktu. **Povzetek varnostnega profila:** Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Lupkynis, sta znižana eGFR (26,2 % in hipertenzija [19,1 %]). Najpogostejši resni neželjeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Lupkynis, so bili okužbe (10,1 %), akutna poškodba ledvic (3 %) in hipertenzija (1,9 %). V prvih 4 tednih zdravljenja z zdravilom Lupkynis se pogosto pojavijo hemodinamska znižanja eGFR, ki se nato stabilizirajo kljub nadaljevanju zdravljenja. Neželeni učinki, ki so bili poročani v kliničnih preskušanjih, so naslednji, kjer so razvrščeni po pogostosti: zelo pogosti,  $\geq 1/10$ ; pogosti,  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ . **Zelo pogosti:** okužba zgornjih dihal, anemija, glavobol, hipertenzija, kašelj, driska, bolečina v trebuhu in zmanjšana hitrost glomerularne filtracije. **Pogosti:** gripa, herpes zoster, gastroenteritis, okužba sečil, hiperkalemija, zmanjšan apetit, konvulzije, tremor, navzea, hiperplazija dlesni, dispneja, alopecija, hipertenzivna, akutna ledvična bolezen in akutna poškodba ledvic. **Resni neželjeni učinki,** o katerih so poročali med kliničnimi preskušanjih, so bili pljučnica, gastroenteritis, okužbe sečil, resne oportunistične okužbe, okužbe s smrlnim izidom, toksičnost za ledvice (vključno z znižano eGFR, okvaro ledvic, akutno poškodbo ledvic, hiperkalemijo) in huda hipertenzija. Za informacije o drugih neželenih učinkih glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Preveliko odmerjanje:** Poročali so o primerih nenamernega prevelikega odmerjanja zdravila Lupkynis; simptomi so vključevali tremor in tahikardijo. Simptomi prevelikega odmerjanja pri drugih zaviralcih kalcinevrina (ki jih sicer pri zdravilu Lupkynis niso opazili) vključujejo glavobol, navzejo in bruhanje, okužbe, urtikarijo, letargijo, spremembe v ravnih elektrolitih in zvišanje vrednosti sečninskega dušika v krvi ter alanin-aminotransferaze. Specifičnega antidota za zdravljenje z zdravilom Lupkynis ni na voljo. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba izvesti splošne podpome ukrepe in simptomatsko zdravljenje, vključno z začasno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Lupkynis in preiskavo sečninskega dušika v krvi, serumске koncentracije kreatinina, eGFR in vrednosti alanin-aminotransferaze. **Način in režim izdaje zdravila:** Rp/Spec. **Številke dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/22/1678/001 (180 mehkih kapsul), EU/1/22/1678/002 (576 mehkih kapsul). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Heikerbergweg 292, 1101 CT Amsterdam, Nizozemska. **Datum prijave informacij:** Marec 2024, IE-LUP-2300001.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

ALI JE MOGOČE,  
DA ANEMIJA  
IZČRPAVA VAŠE  
BOLNIKE S KLB?



Anemija prizadene približno 20 % bolnikov s KLB, njena razširjenost pa narašča z napredovanjem ledvične bolezni.<sup>1</sup>

KLB - kronična ledvična bolezen

**Referenca:**

1. Dmitrieva O *et al.* *BMC Nephrol* 2013; 14:24.

NEPH\_2021\_0052\_AB

Astellas Pharma d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana  
Logotipa Astellas in letéča zvezda sta registrirani blagovni znamki podjetja Astellas Pharma Inc.

# En korak lahko spremeni izid

Ukrepajte zdaj in pri bolnikih s KLB in SB2 zmanjšajte srčno-ledvično tveganje.



Zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke



Upočasni napredovanje KLB

Kerendia je prvi in edini selektivni, nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptorjev, odobren za zdravljenje KLB pri SB2.

Ukrepajte zdaj in zaščitite svoje bolnike z zdravilom Kerendia.

KLB = kronična ledvična bolezen; SB2 = sladkorna bolezen tipa 2.

**Referenci:** 1. Kerendia (finerenon). Povzetek glavnih značilnosti zdravila (februar 2023). 2. FIDELITY Agarwal R, et al. *Eur Heart J* 2022;43:474–484.

**Indikacija:** Zdravilo Kerendia je indicirano za zdravljenje kronične ledvične bolezni (z albuminurijo), povezane s sladkorno boleznijo tipa 2, pri odraslih.

**Kerendia 10 mg / 20 mg filmsko obložene tablete**

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Kerendia poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (<http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>). Poročate lahko tudi podjetju Bayer d.o.o. preko e-pošte [pv.see@bayer.com](mailto:pv.see@bayer.com) ali telefona 01 58 14 476.

**KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg / 20 mg finerenona. Pomožne snovi: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza 2910, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, natrijev lavrilsulfat, smukec, titanov dioksid, rdeči železov oksid (E 172) (samo Kerendia 10 mg), rumeni železov oksid (E 172) (samo Kerendia 20 mg). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Kerendia je indicirano za zdravljenje kronične ledvične bolezni (z albuminurijo), povezane s sladkorno boleznijo tipa 2, pri odraslih. Za rezultate študije glede pojava ledvičnih in srčno-žilnih dogodkov, glejte poglavje 5.1 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Peroralna uporaba. Priporočeni ciljni odmerek je 20 mg finerenona enkrat na dan. Največji priporočeni odmerek je 20 mg finerenona enkrat na dan. Da se ugotovi, ali se zdravljenje s finerenonom lahko uvede, in za določitev začetnega odmerka je treba izmeriti vrednost kalija v serumu in oceniti glomerulno filtracijo (oGF, ocena glomerulne filtracije). Za informacije o priporočenem začetnem odmerku finerenona ter nadaljevanju zdravljenja s finerenonom in prilagajanju odmerka glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov; sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4; Addisonova bolezen. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pri bolnikih, zdravljenih s finerenonom, so opazili hiperkalemijo. Dejavniki tveganja vključujejo nizko oGF, večjo vrednost kalija v serumu in predhodne hiperkalemije. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju vrednosti kalija v serumu. Pri bolnikih z vrednostjo kalija v serumu > 5,0 mmol/l ali z oGF < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali s hudo okvaro jeter se zdravljenja s finerenonom ne sme uvesti. Če je vrednost kalija v serumu > 5,5 mmol/l, je treba zdravljenje s finerenonom začasno prekiniti. Ko je vrednost kalija v serumu ≤ 5,0 mmol/l, je mogoče zdravljenje s finerenonom ponovno začeti z odmerkom 10 mg enkrat na dan. Vrednost kalija v serumu in oGF je treba pri vseh bolnikih ponovno izmeriti 4 tedne po uvedbi zdravljenja, ponovnem začetku zdravljenja ali povečanju odmerka finerenona. Finerenona se ne sme uporabljati skupaj z diuretiki, ki varčujejo s kalijem in drugimi antagonistmi mineralokortikoidnih receptorjev ter z močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4. Med zdravljenjem s finerenonom se ne sme uživati grenivk ali soka grenivk. Finerenon je treba uporabljati previdno in spremljati vrednost kalija v serumu pri sočasnem jemanju s pripravki, ki vsebujejo kalij, s trimetoprimom ali kombinacijo trimetoprimoma in sulfametoksazola, z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4 in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Zaradi omejenih kliničnih podatkov, je treba zdravljenje s finerenonom prekiniti pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala v končno ledvično odpoved (oGF < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Finerenona se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen ob skrbni oceni koristi za mater in tveganja za plod. Ženskam je treba svetovati, naj med zdravljenjem s finerenonom ne dojijo. Zdravilo Kerendia vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI:** zelo pogosti: hiperkalemija; pogosti: hiponatriemija, hiperurikemija, hipotenzija, pruritus, zmanjšana hitrost glomerulne filtracije; občasni: zmanjšana vrednost hemoglobina. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Nemčija. **Datum zadnje revizije besedila:** 02/2023. Za nadaljnje informacije o zdravilu **Kerendia se lahko obrnete na:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana / [mi.slovenia@bayer.com](mailto:mi.slovenia@bayer.com) **Verzija:** EU/2 02.2023  
MA-M\_FIN-SI-0044-1 02.2023

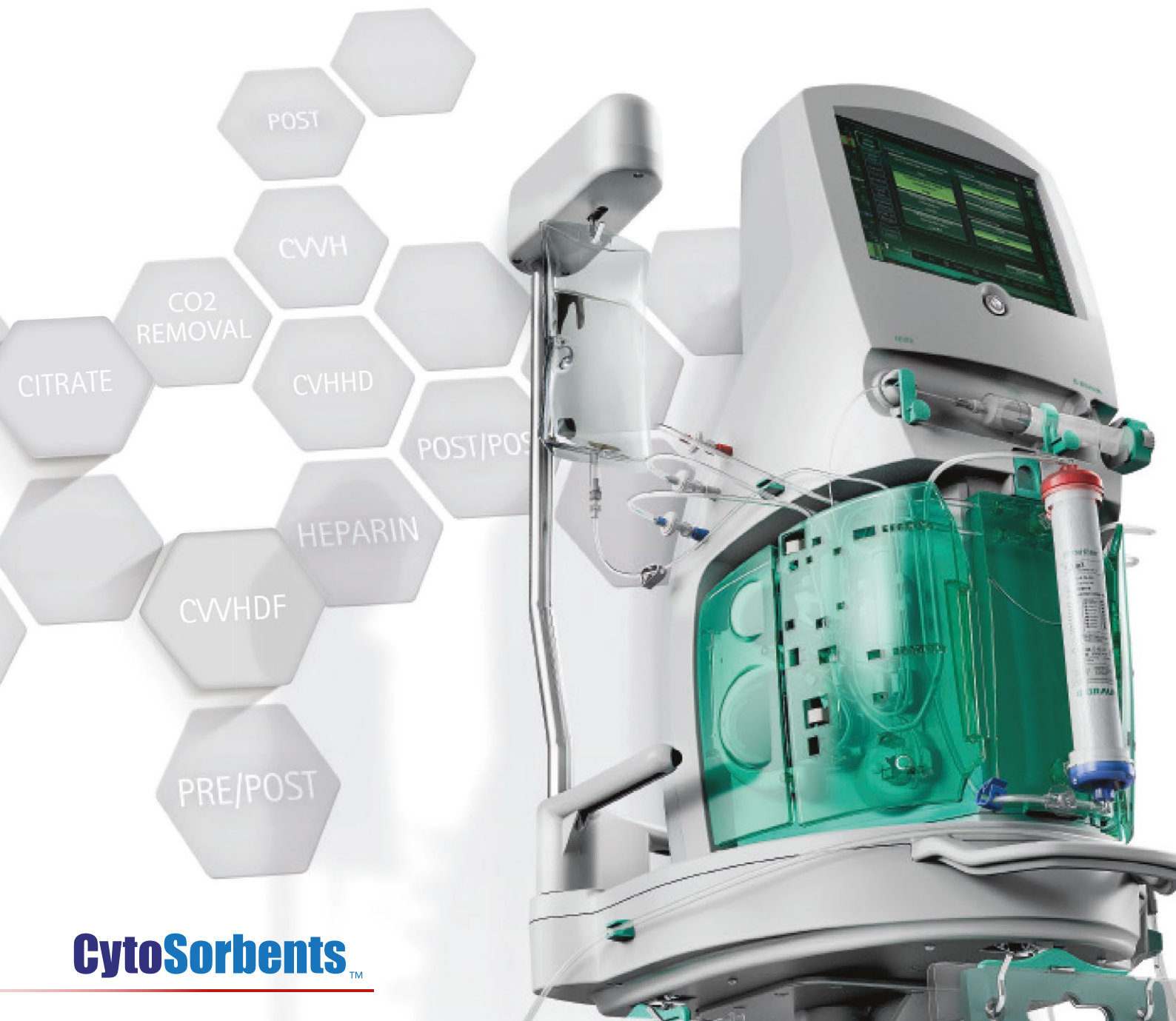
 **Kerendia**<sup>®</sup>  
finerenon

Samo za strokovno javnost.  
PP-KER-SI-0152-1\_10.2023



# OMNI<sup>®</sup>

ONE LIFE MEANS EVERYTHING



**CytoSorbents**<sup>™</sup>

# ZDRAVILO JARDIANCE SEDAJ ODOBRENO tudi za zdravljenje kronične ledvične bolezni<sup>1</sup>

## Indikacije zdravila Jardiance<sup>1</sup>



Sladkorna  
bolezen tipa 2<sup>1\*</sup>



Srčno  
popuščanje<sup>1\*\*</sup>



Kronična ledvična  
bolezen<sup>1\*\*\*</sup>

Odmerjanje zdravila JARDIANCE: 1 tableta enkrat na dan



**Jardiance® 10 mg**

Peroralno **1X** dnevno



ob katerikoli uri



s hrano ali brez nje



brez titracije



uvedba do **oGF  $\geq 20$**  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
za vse indikacije

**BREZ  
OMEJITVE  
PREDPISOVANJA**

S strani ZZS<sup>2</sup>  
Sprememba liste  
zdravil 12.2.2020

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prenašajo empagliflozin 10 mg odmerek, z oGF  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in pri katerih je potrebna boljša urejenost glikemije, lahko odmerek povečamo na 25 mg enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 25 mg.<sup>1</sup>

Pri bolnikih z oGF  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je dnevno odmerek empagliflozina 10 mg.<sup>1</sup>

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z oGF  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je učinkovitost empagliflozina pri zniževanju ravni glukoze zmanjšana, pri tistih z oGF  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pa verjetno odsotna. Zato je v primeru, da oGF pade pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, treba razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje ravni glukoze, v kolikor je to potrebno.<sup>1</sup>

Če se empagliflozin uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda potrebno zmanjšati odmerka sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije.<sup>1</sup>

**Jardiance®**  
(empagliflozin)

ZDRAVLJENJE CMV PO PRESADITVI

# ALI JE TEŽKO NAJTI PRAVO RAVNOVESJE?<sup>1,2</sup>



CMV, citomegalovirus


LITERATURA: 1. Kotton CN, et al. *Transplantation*. 2018;102:900-931.;  
2. Razonable RR, et al. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 4):93-106.

Takeda Pharmaceuticals d.o.o., Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Slovenija  
Tel.: +386 (0) 59082480  
E-pošta: info-si@takeda.com  
www.takeda.com

©2024 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Vse pravice pridržane. Ime Takeda in logotip Takeda sta blagovni znamki družbe Takeda Pharmaceutical Company Limited, ki se uporabljata na podlagi licence.

VV-MEDMAT-102663 | Marec 2024





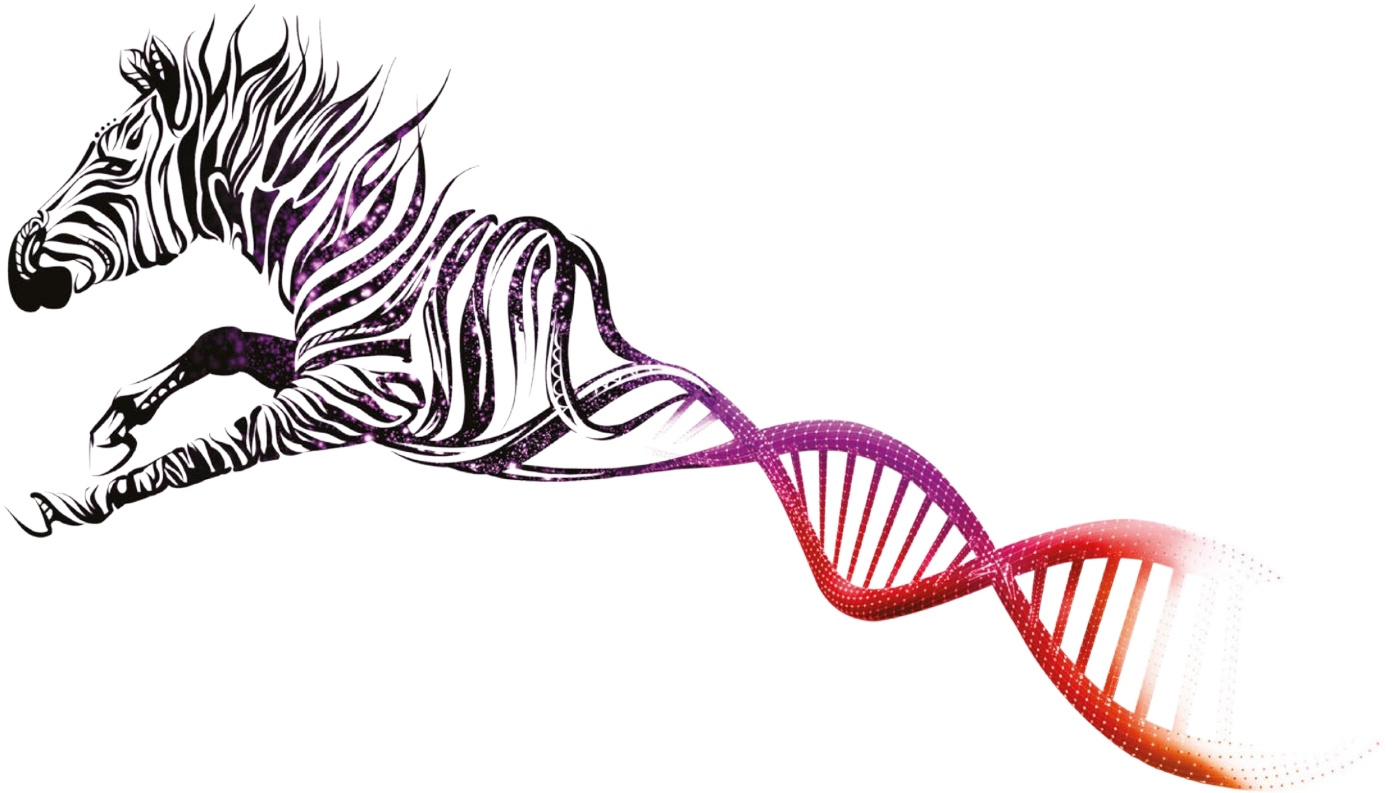
# Soustvarjamo medicino, skupaj.

V Novartisu uporabljamo moč inovacij v znanosti za iskanje rešitev nekaterih najzahtevnejših zdravstvenih izzivov sodobne družbe.

Naši raziskovalci premikajo meje znanosti, da bi izboljšali razumevanje bolezni in razvili nova zdravila na področjih z velikimi neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami.

Stremimo k odkrivanju novih poti do boljšega in daljšega življenja.






Sledimo znanosti za  
ustvarjanje inovativnih  
in učinkovitih rešitev.

Na področju redkih  
bolezni razvijamo  
inovativna zdravila.

 **medCOMP**  
**PRO PICC**



 **SONOSCANNER**  
Premium Diagnostic Ultrasound

**SONOSCANNER**



 **medCOMP**  
**HD KATETRI**

