

ISSN 1408-1741 / letnik XXVII / št. 2 / str. 1-83 / december 2023

# ONKOLOGIJA



strokovno-znanstveni časopis za zdravnike



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



## Uvodnik

6

**Uvodnik**  
Ožura David

---

Pregledni  
znanstveni  
članki

8

**Elektronske cigarete, ogrevani tobačni izdelki, nikotinske vrečke in brezdimni tobačni izdelki: kaj o teh izdelkih s tobakom ali nikotinom povedo raziskave? / *Electronic cigarettes, heated tobacco products, nicotine pouches and smokeless tobacco products: what does research say about these tobacco or nicotine products?***

Koprivnikar Helena, Farkaš Lainščak Jerneja

26

**Povezanost med rakom in onesnaževali, ki nastanejo v procesih sežiga in sosežiga odpadkov: krovni pregled literature / *Correlation between cancer and pollutants formed from waste incineration and co-incineration processes: an umbrella review***

Oblak Teja, Carli Tanja, Zadnik Vesna, Samec Niko, Kukec Andreja

---

Kratki  
znanstveni  
članki

40

**Protibolečinsko obsevanje kostnih zasevkov / *Radiation therapy for painful bone metastases***

Pribožič Eva, Ratoša Ivica, But-Hadžić Jasna

---

Pregledni  
strokovni  
članki

48

**Incidenca raka v prvem letu epidemije covid-19 / *Cancer incidence in the first year of COVID-19 epidemic***

Zadnik Vesna, Žagar Tina, Bric Nika, Birk Mojca, Duratović Konjević Amela, Mihor Ana, Lokar Katarina, Tomšič Sonja

## Prikazi primerov

- 56 **Stereotaktična radioterapija za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije: prikaz primerov / *A series of case reports on stereotactic body radiation for the treatment of refractory ventricular tachycardia***  
Jarm Tamara, Knap Krištof, Antolič Bor, Berlot Boštjan, Hudej Rihard, Jenko Aljaša, Šečerov Ermenc Ajra, But-Hadžić Jasna, Ratoša Ivica
- 62 **Maligna utesnitev hrbtenjače: klinični primer s pregledom področja / *Malignant spinal cord compression: a case report with general review***  
Šešek Ana, Šegedin Barbara
- 72 **Uporaba deksmedetomidina za paliativno sedacijo: prikaz primera / *Dexmedetomidine use for palliative sedation: a case report***  
Potočnik Iztok, Stražišar Branka
- 

## Navodila avtorjem

- 80 **Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov**

**ONKOLOGIJA: STROKOVNO-ZNANSTVENI ČASOPIS ZA ZDRAVNIKE**

Dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno, je bila ustanovljena leta 1997. Revija objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila ter klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Kot multidisciplinaren časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih, pa tudi socialne in etične probleme. S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Tako omogoča globlje razumevanje in boljšo prakso na ravni vsakodnevnega strokovnega zdravniškega dela. Z izdajo člankov v slovenskem jeziku ima revija ključno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije.

Onkologija upošteva enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah. Navodila avtorjem so v slovenskem in angleškem jeziku objavljena na uradnih spletnih straneh revije. Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS).

Onkologijo indeksirajo in abstrahirajo: Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), Ifindr (Iscience), COBISS, Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS), Digitalna knjižnica Slovenije (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, WorldCat (OCLC), CORE, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

**ONKOLOGIJA: A MEDICAL-SCIENTIFIC JOURNAL**

*Established in 1997, the double-blind peer reviewed medical journal Onkologija is published on a semi-annual basis. The journal publishes original scientific, review, and professional articles, clinical case presentations, and clinical guidelines written in the Slovene language. The titles, abstracts, and keywords are translated to English.*

*With the aim of facilitating a rapid movement of knowledge within the framework of everyday oncology practice, the multidisciplinary journal deals with all the theoretical and practical aspects of oncology – from primary and secondary prevention and treatment of malignancies, their early detection and treatment, and the rehabilitation and palliation of cancer patients, to various social and ethical problems. By means of professionally reviewed articles, the journal provides clinicians with the latest information and essential guidelines for the development of their profession, enabling a better understanding and an improved practice within the scope of their professional daily work. By publishing articles in the Slovene language, the journal plays an essential role in the development and enrichment of the Slovene medical terminology.*

*Onkologija follows the guidelines and recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals (ICMJE, WAME, COPE and DOAJ). Instructions for authors are available on journal's website. Onkologija is an open-access journal, published under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. The journal uses the Open Journal Systems software (OJS) for editorial work and open-access publishing support.*

*Onkologija is indexed and abstracted by Web of Science Emerging Sources Citation Index (ESCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), OpenAIRE, Sherpa Romeo (JISC), Ifindr (Iscience), COBISS.si, Digital repository of Slovenian research organizations (DIRROS), The Digital Library of Slovenia (dLib.si), Ulrichweb (ProQuest), DataCite.org, WorldCat (OCLC), CORE, Bielefeld Academic Search Engine (BASE).*

**Izdajatelj / Publisher**

Onkološki inštitut Ljubljana / Institute of Oncology Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

**Naslov uredništva / Editorial office**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija  
Email: vvelenik@onko-i.si  
Tel: +386 1 5879 297

**Glavna urednica / Editor-in-Chief**

Vaneja Velenik

**Uredniki / Editors**

Jasna But-Hadžić, David Ožura, Vesna Zadnik

**Uredniški odbor / Editorial board**

Nina Boc, Maja Čemažar, Cvetka Grašič Kuhar, Jasenka Gugić, Veronika Kloboves Prevodnik, Viljem Kovač, Janja Ocvirk, Barbara Perić, Gašper Pilko, Ivica Ratoša, Primož Strojjan

**Prevajalec in lektor angleškega jezika / Translator and proofreader of English version:**

Jezikovna zadruga Soglasnik

**Oblikovanje in priprava za tisk / Design and prepress**

Skalnato gorovje, Miha Žerovnik s.p.

**Tisk / Printing**

Tisk Znidarič d.o.o.

**Recenzija / Review**

Dvojno slepa zunanja recenzija.  
Double blind external peer review.

**Spletno mesto / Website**

<https://revijaonkologija.si/>  
[www.onko-i.si/onkologija/](http://www.onko-i.si/onkologija/)  
[www.onko-i.si/eng/onkologija/](http://www.onko-i.si/eng/onkologija/)

Revija je odprtodostopna - diamantni odprti dostop.  
Open access journal - diamond open access.

Revija je natisnjena na brez kislini papir.  
The journal is printed on acid-free paper.

Revija izhaja dvakrat letno v nakladi 4.000 izvodov.  
The journal is published twice a year in 4.000 copies.

Izdajanje revije finančno podpira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS).  
The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research And Innovation Agency (ARIS).

ISSN 1408-1741 (Print)  
ISSN 1581-3215 (Online)

CODEN ONKOCZ  
UDC 616-006  
DDC 616.99



©Set of multicolor disposable electronic cigarettes on a pink background. The concept of modern smoking, vaping and nicotine.  
Ilustracija na naslovnici objavljena z dovoljenjem Shutterstock  
Reprinted as a cover illustration with Shutterstock permission  
(Stock Photo ID: 2319639603 - shutterstock.com).

# Uvodnik

David Ožura, urednik revije *Onkologija* in vodja Strokovne knjižnice za onkologijo

Letos mineva 27 let, odkar je revija *Onkologija* začela izhajati. Ob njeni jubilejni 20. obletnici leta 2017 je urednikovanje strokovno-znanstvenega časopisa za zdravnike prevzelo novo uredništvo. Za glavnega urednika je bila imenovana Vaneja Velenik, poleg nje pa dve urednici, Jasna But Hadžič in Vesna Zadnik, ter David Ožura, sprva kot tehnični urednik, od leta 2022 kot urednik.

Novo uredništvo je nadaljevalo osnovno poslanstvo revije svojih predhodnikov<sup>1</sup>: redno objavljane strokovnih prispevkov, s katerimi bo revija pomagala zdravnikom, da bodo kar najhitreje dobili nove informacije in se seznanili s pomembnimi smerni razvoja stroke, posebej tistimi, ki jih potrebujejo za razumevanje in prakso pri svojem strokovnem delu<sup>2</sup>. Hkrati pa si je zadalo nekaj novih nalog: sodobno oblikovno prenovu revije in spletno prenovu revije, odprtodostopno publiciranje rezultatov raziskav v skladu z načeli odprte znanosti, zagotovitev dodatnega (so)financiranja izhajanja revije ter uvrstitev/indeksiranje revije v mednarodne bibliografske zbirke.

V letu 2017 je bila prenovljena celostna grafična podoba revije, leto pozneje tudi spletne strani revije (<https://revijaonkologija.si>), na katerih so podrobneje predstavljeni namen in cilji revije, uredništvo in uredniški odbor, recenzentski postopek, uredniška politika, etični standardi ter navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov. Uredniška politika revije pri svojem delu sledi priporočilom in standardom Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE), Odbora za etiko objavljanja (COPE) in Odbora za etiko objavljanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij (WAME). Pred objavo so vsi prispevki strokovno pregledani v postopku dvojno slepe zunanje recenzije.

Novo uredništvo sledi priporočilom in zahtevam slovenskih in evropskih raziskovalnih politik glede priprave znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov<sup>3</sup>. Revija *Onkologija* je za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje konec leta 2018 začela uporabljati programsko opremo Open Journal System (OJS). Revija je zasnovana kot odprtodostopna revija, ki izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC-BY 4.0 (priznanje avtorstva). Članki so z dnem objave brezplačno dostopni na njeni spletni strani in trajno arhivirani v Digitalnem repozitoriju raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS) in re-

pozitoriju Digitalne knjižnice Slovenije (dLib.si). Vsak prispevek je opremljen z DOI, tj. alfanumerično oznako v mednarodnem sistemu za identifikacijo elektronskih publikacij in njihovih sestavnih delov. Z odprtim dostopom do celotnih besedil spodbuja revija prosto dostopnost raziskav in pospešuje globalno izmenjavo znanja. Izdaja revije v slovenskem jeziku ima pomembno vlogo pri razvoju in bogatitvi slovenske medicinske terminologije. Kolofon, kazalo, naslovi prispevkov, povzetki in ključne besede so prevedeni v angleščino. Revija *Onkologija* podpira tudi odprt dostop do raziskovalnih podatkov – shranitev podatkov v repozitorij in »odprt dostop, kolikor je mogoče, in zaprt dostop, kolikor je nujno, do raziskovalnih podatkov prek repozitorija.

Izdajanje revije od leta 2019 finančno podpira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS)<sup>4</sup>. Izhajanje revije se financira tudi z oglaševanjem. Oglasi v reviji niso povezani z uredniškimi odločitvami in so ločeni od objavljene vsebine.

Novo uredništvo si je zastavilo tudi cilj uvrstitve revije v pomembnejše mednarodne bibliografske zbirke. Nekatere izmed teh bibliografskih zbirk vsebujejo tudi citatne indekse, ki se uporabljajo kot merila kvantitativnega vrednotenja znanstvene in strokovne uspešnosti.

- Zbirka Directory of Open Access Journals: uredništvo revije je v začetku leta 2019 prejelo pozitiven odgovor glede vključitve revije v mednarodno zbirko recenziranih odprtodostopnih znanstvenih revij Directory of Open Access Journals (DOAJ). Po metodologiji ARIS je revija *Onkologija* s tem postala uvrščena na seznam BIBLIO-A, objava znanstvenega prispevka v njej se uvršča v kategorijo C (revije, ki so vključene v mednarodne zbirke podatkov) in je vredna 30 točk. Za izvolitve v naziv (habilitacije) se objava znanstvenega prispevka uvršča v IV. skupino (ostale recenzirane revije) in je vredna 2 točki.
- Zbirka Emerging Sources Citation Index: Clarivate Analytics, ki vzdržuje informacijski servis Web of Science, je septembra 2019 uvrstil revijo *Onkologija* v mednarodno zbirko Emerging Sources Citation Index (ESCI). Zbirka ESCI je del zbirke Web of Science Core Collection ter vsebuje bibliografske podatke z izvlečki prispevkov revij lokalnega pomena in novo nastajajočih znanstvenih področij.

<sup>1</sup>Nekdanji odgovorni uredniki revije *Onkologija* so bili prof. dr. Rastko Golouh (1997–2001), prof. dr. Zvonimir Rudolf (2002–2009), prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj (2009–2012) in prof. dr. Zvonimir Rudolf (2012–2016), nekdanji uredniki revije pa prof. dr. Matej Bračko (1997–2001), prof. dr. Margareta Strojman Fležar (2002–2003), prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj (2004–2009) in prof. dr. Zvonimir Rudolf (2009–2012).

<sup>2</sup>Golouh R. Uvodnik. *Onkologija* 1997; 1(1): 3.

<sup>3</sup>Slovenska določila o odprti znanosti so v skladu z določili Evropske komisije, tj. z Evropskim raziskovalnim prostorom (European Research Area, ERA) ter vključujejo predvsem takojšen odprt dostop do rezultatov raziskav, odgovorno vrednotenje raziskovalnega dela v skladu z načeli odprte znanosti in vključevanje zainteresirane javnosti v znanstvenoraziskovalno delo. Upoštevanje načel odprte znanosti je vključeno v 6. poglavje Resolucije o znanstvenoraziskovalni in inovacijski strategiji Slovenije 2030 (ReZrIS30) in v Zakon o znanstvenoraziskovalni in inovacijski dejavnosti (ZZrID). Izvedbo in vzpostavitev ekosistema odprte znanosti pa podrobneje določata Uredba o izvajanju znanstvenoraziskovalnega dela v skladu z načeli odprte znanosti in Akcijski načrt za odprto znanost.

<sup>4</sup>42. člen ZZrIDa določa, da morajo znanstvene revije izdajatelj s sedežem v RS in zamejstvu, ki vsebujejo recenzirane članke in je njihovo izdajanje v celoti financirano iz državnih virov, zagotoviti odprt dostop do svojih vsebin.

- Pečat Directory of Open Access Journals: revija Onkologija je kot druga slovenska revija poleti 2020 dobila pečat Directory of Open Access Journals (DOAJ Seal). Pečat je podeljen revijam, ki se držijo najboljših praks pri objavljanju v odprtem dostopu. Za dodelitev pečata mora uredniška politika revije izpolnjevati pogoje glede dostopnosti, odprtosti, najdljivosti, trajnega hranjenja, ponovne uporabe in pravic avtorjev. S tem revija Onkologija zgledno izpolnjuje pogoje nacionalne strategije Republike Slovenije, ki govori o odprtem dostopu do znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov, ter sledi Načrtu S, katerega koordinator je Science Europe in ga je sprejela tudi Agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost RS.
- Zbirka Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature: revijo je leta 2020 začela indeksirati zbirka Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), ki jo redno vzdržuje EBSCO Information Services. CINAHL je največja in najpomembnejša zbirka strokovnih in znanstvenih revij s področja zdravstvene nege in sorodnih ved.
- Journal Citation Indicator: junija 2023 je revija Onkologija v izdaji Poročila o citiranju revij (Journal Citation Reports - JCR) za leto 2022 prejela Journal Citation Indicator (JCI), novi kazalnik citiranosti revije. Nova metrika za normalizacijo uporablja tri pomembne vidike, in sicer raziskovalno področje, vrsto/tipologijo dela in leto njegove objave. Ta novi pristop zagotavlja enostavnejšo razlago in primerjavo ter dopolnjuje dosedanje metrike revij. Kazalnik JCI se izračunava za vse revije v zbirki Web of Science Core Collection (zbirkah SCIE, SSCI, ESCI in AHCI).
- Dejavnik vpliva revije: junija 2023 je revija v izdaji Poročila o citiranju revij za leto 2022 prvič prejela tudi dejavnik vpliva revije (Journal Impact Factor - JIF). Revije indeksirane v zbirkah AHCI in ESCI, ki so junija 2023 prvič prejele JIF za leto 2022, do naslednje objave JIF za 2023 v juniju 2024, še ne bodo razvrščene v kategorije in četrtine. To razvrščanje pa je poleg dejavnika vpliva revije osnova za izračun točk v SICRIS-u. Obstoječi pravilnik in bibliografska merila znanstvene in strokovne uspešnosti Javne agencije za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije ter prav tako habilitacijski pravilniki zato (zaenkrat) upoštevajo samo dejavnike vpliva revij, ki so uvrščene v zbirki SCIE in SSCI. Tako bomo, s stisnjenimi pestmi v upanju na še višje vrednotenje objave prispevka v reviji Onkologija, morali še malo počakati.

Od leta 2017 je bilo v reviji objavljenih 21 izvirnih znanstvenih člankov, 6 preglednih in 6 kratkih znanstvenih člankov, 40 strokovnih člankov, 7 prikazov primerov ter 29 smernic.

S tokratno, decembrsko številko uredništvo začenja tudi **spremenjeni način distribucije tiskanega izvoda revije**. Do zdaj ste bralci tiskano revijo prejeli prek distribucije Zdravniške zbornice Slovenije skupaj z revijo ISIS, zdaj pa Onkološki inštitut vzpostavlja samostojno distribucijo. Vse zainteresirane bralce uredništvo prosi, da izpolnite obrazec (naročilnico), ki je dosegljiv na spletni strani <https://narocnina.revijaonkologija.si/>.

Zaposleni na Onkološkem inštitutu ne potrebujejo izpolnjevati naročilnice, saj bodo tiskane izvode revije še naprej redno prejeli na njihovo delovno mesto.

# ONKOLOGIJA

strokovno-znanstveni časopis za zdravnike

ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

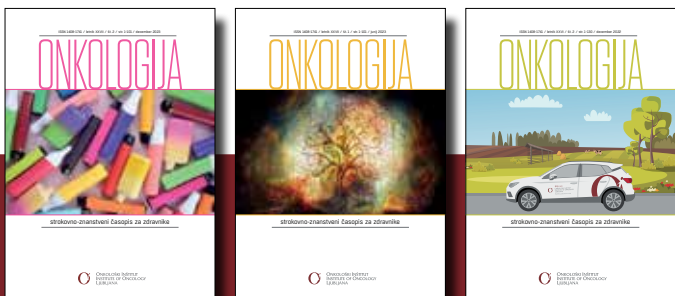
## NAROČI SE NA TISKANO IZDAJO

Naročnina na tiskani izvod revije Onkologija je namenjena izvajalcem zdravstvene dejavnosti / storitev (zdravstvenim delavcem in zdravstvenim sodelavcem) in je za njih brezplačna.

Revija Onkologija obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih, pa tudi socialne in etične probleme. S strokovno pregledanimi prispevki revija ozavešča klinične zdravnike in jih seznanja z najnovejšimi informacijami in glavnimi smernicami razvoja njihove stroke. Izdajatelj revije je Onkološki inštitut Ljubljana.

Naročilnica je dosegljiva na spletni strani:

<https://narocnina.revijaonkologija.si/>



# Elektronske cigarete, ogrevani tobačni izdelki, nikotinske vrečke in brezdimni tobačni izdelki: kaj o teh izdelkih s tobakom ali nikotinom povedo raziskave?

Electronic cigarettes, heated tobacco products, nicotine pouches and smokeless tobacco products: what does research say about these tobacco or nicotine products?

Koprivnikar Helena<sup>1</sup>, Farkaš Lainščak Jerneja<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

Korespondenca: Helena Koprivnikar, dr. med.

E-mail: Helena.Koprivnikar@nijz.si

Poslano / Received: 6.10.2023

Sprejeto / Accepted: 24.10.2023

doi:10.25670/oi2023-006on

## IZVLEČEK

V Sloveniji je kajenje tobaka še vedno med najpomembnejšimi preprečljivimi dejavniki tveganja za smrt in na prvem mestu za izgubljena zdrava leta življenja. V Sloveniji in številnih razvitih državah beležimo zniževanje prevalece kajenja. Industrija je za ohranitev oziroma večanje prodaje in dobička dala na trg različne vrste izdelkov s tobakom ali nikotinom, kot so elektronske cigarete, ogrevani tobačni izdelki in nikotinske vrečke, ki so prisotni tudi v Sloveniji. Vse bolj priljubljeni v Sloveniji postajajo tudi brezdimni tobačni izdelki.

V bibliografski podatkovni zbirki PubMed smo poiskali sistematične preglede in metaanalize o vplivih na zdravje pri uporabi teh izdelkov, poiskali poročila mednarodnih organizacij o njihovem vplivu na zdravje in okolje ter uporabili najnovejše dostopne podatke iz slovenskih nacionalnih raziskav za prikaz razširjenosti njihove uporabe v Sloveniji.

Ogrevani tobačni izdelki, elektronske cigarete in nikotinske vrečke izpostavijo uporabnika znatnim ravnom zdravju škodljivih snovi. Dolgoročni učinki njihove uporabe na zdravje še niso ustrezno raziskani, saj so v uporabi še prekratek čas, dostopni podatki pa kažejo, da imajo škodljive učinke na zdravje, nekateri že kratkoročno, in da bodo verjetno privedli do pomembnih posledic za zdravje pri dolgoročni uporabi. O manjši škodljivosti teh izdelkov v primerjavi s kajenjem cigaret ni možno govoriti, saj

je na voljo premalo kakovostnih raziskav, poznani pa so škodljivi učinki dolgoročne uporabe brezdimnih tobačnih izdelkov. Vsi omenjeni izdelki se pogosto promovirajo tudi kot učinkoviti pripomočki za opuščanje kajenja, a tudi na tem področju ni na voljo zadosti kakovostnih raziskav, da bi lahko sklepali zaključke o njihovi vlogi v opuščanju kajenja, zato se jih v te namene ne priporoča. Vsi omenjeni izdelki vsebujejo nikotin (izjema so elektronske cigarete brez nikotina) in uporabnika zasvojujejo. Uporaba izdelkov z nikotinom med mladimi pa je povezana še z dodatnimi pomembnimi tveganji; poleg zasvojenosti, ki se razvije hitreje in močneje kot pri odraslih, so tu še škodljivi učinki na razvoj možganov, pri elektronskih cigaretah in brezdimnih tobačnih izdelkih pa tudi zvišano tveganje za kajenje cigaret v prihodnosti. Podatki za Slovenijo kažejo, da uporaba teh izdelkov med mladimi narašča s starostjo ter da med mladimi odstotki uporabnikov večinoma presega odstotek med populacijo, starejšo od 25 let. V zadnjih letih odstotki uporabnikov elektronskih cigaret in brezdimnih tobačnih izdelkov med mladostniki naraščajo izraziteje kot med odraslimi.

Ključna je čimprejšnja strožja zakonodajna ureditev teh izdelkov, da preprečimo in zmanjšamo njihovo uporabo, predvsem med mladimi.

**Ključne besede:** tobak, nikotin, elektronski sistemi za dovajanje nikotina, tobačni izdelki, mladostniki



**ABSTRACT**

*In Slovenia, tobacco smoking remains one of the most important preventable risk factors for death and healthy years of life lost. Slovenia and numerous developed countries are experiencing a decline in smoking prevalence. In order to maintain or increase sales and profits, the industry is launched various types of tobacco or nicotine products, such as electronic cigarettes, heated tobacco products and nicotine pouches, which are also present in Slovenia. Smokeless tobacco products are also becoming increasingly popular in Slovenia. Heated tobacco products, electronic cigarettes and nicotine pouches expose the user to significant levels of harmful substances. The long-term effects of their use on health have not yet been adequately studied, as they are in use for too short a time. However, the available data indicate that they have adverse effects on health, some already in the short term, and that they are likely to lead to significant health consequences in the long term. It cannot be claimed that these products are less harmful than smoking, as there is a lack of good quality studies. The harmful effects of long-term use of smokeless tobacco products are known. All of these products are also often promoted as effective smoking cessation aids, but again there is not enough good quality research to draw conclusions about their role in smoking cessation, so they are not recommended for this purpose. All of these products contain nicotine (the exception being nicotine-free electronic cigarettes) and are addictive to the user. The use of nicotine products by youth is associated with additional important risks, such as addiction, which develops more rapidly and more strongly than in adults, and adverse effects on brain development. The use of electronic cigarettes and smokeless tobacco products among youth is also associated with increased risk of cigarette smoking in the future. Data for Slovenia show that the use of these products among youth increases with age and that the percentages of users among youth mostly exceed that of the population aged 25 and over. In recent years, the percentages of users of electronic cigarettes and smokeless tobacco products have been increasing more markedly among adolescents than adults. It is crucial to regulate these products more strictly as soon as possible to prevent and reduce their use, especially among youth.*

**Keywords:** tobacco, nicotine, electronic nicotine delivery systems, tobacco products, adolescent

**UVOD**

Kajenje tobaka je v Sloveniji na drugem mestu med preprečljivimi dejavniki tveganja za smrt in na prvem mestu za izgubljena zdrava leta življenja (1). Zaradi bolezni, povzročenih s kajenjem tobaka, vsak teden umre 60 prebivalcev Slovenije (2). Po uvedbi številnih sodobnih in učinkovitih ukrepov nadzora nad tobakom iz Zakona o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov (3), ki je bil sprejet leta 2017, beležimo zniževanje prevalece kajenja med polnoletnimi prebivalci; trenutno kadi približno vsak peti polnoletni prebivalec Slovenije (4). Zaradi zaostrovanja ukrepov nadzora nad tobakom se prevalenca kajenja znižuje v številnih razvitih državah, industrija pa je za ohranitev oziroma večanje prodaje in dobička začela na trg dajati različne vrste izdelkov s tobakom ali nikotinom, kot so elektronske cigarete (EC), ogrevani tobačni izdelki (OTI) in nikotinske vrečke (NV), ki so prisotni tudi v Sloveniji. Vse bolj priljubljeni v Sloveniji postajajo tudi brezdimni tobačni izdelki.

Namen prispevka je opis EC, OTI, NV in snusa, pregled učinkov njihove uporabe na zdravje, predvsem med mladimi, predstavitev podatkov o razširjenosti uporabe teh izdelkov v Sloveniji in oris slovenske zakonodajne ureditve.

**METODE****Elektronske cigarete**

V bibliografski podatkovni zbirki PubMed smo 13. 9. 2023 poiskali sistematične pregledne članke in metaanalize o EC iz obdobja zadnjih petih let (iskalni niz: *electronic cigarette* OR *electronic cigarettes* OR *e-cigarette* OR *e-cigarettes* OR *nicotine delivery system* OR *vape* OR *vaping* v naslovu ali povzetku). Pridobili smo jih 235. Ker gre za izdelke, ki se hitro spreminjajo, smo izbrali najnovejše sistematične pregledne članke in metaanalize o posameznih temah s področja EC. Izločili smo objave z navzkrižjem interesov. Od 235 objav smo jih uporabili 24 (5–28). Poiskali smo še najnovejša pregledna poročila mednarodnih organizacij (29–31), za informacije, ki niso dostopne v preglednih člankih, pa smo dodali še posamezne objave drugih vrst (32–36).

**Ogrevani tobačni izdelki**

V bibliografski podatkovni zbirki PubMed smo 13. 9. 2023 poiskali sistematične pregledne članke in metaanalize o OTI iz obdobja zadnjih petih let (iskalni niz: *heated tobacco product* OR *heated tobacco products* OR *IQOS* v naslovu ali povzetku). Objave z navzkrižjem interesov smo izločili. Med 15 identificiranimi objavami smo po pregledu uporabili štiri (37–40). Poiskali smo še pregledna poročila mednarodnih organizacij (30, 36, 41–43).

**Nikotinske vrečke**

V bibliografski podatkovni zbirki PubMed smo 22. 9. 2023 poiskali sistematične pregledne članke in metaanalize o NV iz obdobja zadnjih petih let (iskalni niz: *nicotine pouch* OR *nicotine pouches* v naslovu ali povzetku), vendar tovrstnih objav ni bilo. V istem obdobju je bilo objavljenih 87 člankov različnih vrst, med katerimi pa nismo izbrali nobenega, saj prevladujejo raziskave s strani industrije (objave z navzkrižjem interesov smo izločili) in objave o razširjenosti uporabe NV. Podatke smo zato črpali iz preglednih poročil mednarodnih organizacij (31, 44) in drugih povezanih objav (45–47).

**Brezdimni tobačni izdelki – snus**

V bibliografski podatkovni zbirki PubMed smo 22. 9. 2023 poiskali sistematične pregledne članke in metaanalize o snusu iz obdobja zadnjih 10 let, saj gre za starejšo vrsto izdelka (iskalni niz: *snus* v naslovu ali povzetku). Objave z navzkrižjem interesov smo izločili. Med 19 identificiranimi objavami smo jih po pregledu uporabili pet (48–53). Poiskali smo tudi pregledna poročila mednarodnih organizacij (54, 55), za informacije, ki niso dostopne v preglednih člankih, pa smo dodali še posamezne objave drugih vrst (57).

**Vplivi nikotina na razvoj zasvojenosti in razvoj možganov pri mladostnikih**

V bibliografski podatkovni zbirki PubMed smo 27. 9. 2023 poiskali pregledne članke o vplivu nikotina na razvoj zasvojenosti in razvoj možganov pri mladostnikih iz obdobja zadnjih 10 let (iskalni niz: *nicotine* AND *adolescent* v naslovu). Med 14 identificiranimi objavami smo po pregledu uporabili tri (57–59), poiskali smo še povezane članke (60–62). Med sistematičnimi preglednimi članki in metaanalizami o EC smo poiskali članke o vplivu uporabe EC na kajenje med mladostniki (63–67), za povezave med snusom in kajenjem pa smo poiskali izvirno objavo na to temo (68).

**Vplivi na okolje**

Poiskali smo poročila mednarodnih organizacij na to temo (69–71).

### Raziskave o razširjenosti uporabe v Sloveniji

Najnovejši podatki o uporabi EC, OTI, NV in brezdimnih tobačnih izdelkov med mladimi in odraslo populacijo v Sloveniji so na voljo iz dveh raziskav, ki jih je leta 2022 izvedel Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Za mladostnike so na voljo preliminarni podatki iz nacionalno reprezentativne presečne raziskave Z zdravjem povezana vedenja v šolskem obdobju med mladostniki (HBSC) 2022, ki je bila izvedena v februarju 2022 na nacionalno reprezentativnem vzorcu mladostnikov. Prikazujemo preliminarne podatke, pridobljene iz nacionalnih vprašanj v tej raziskavi, na katera so odgovarjali 13-, 15- in 17-letni všolani mladostniki. V raziskavo je bilo vključenih 2089 13-letnikov, 2151 15-letnikov in 2309 17-letnikov. Več podatkov o raziskavi HBSC je na voljo na spletnem mestu NIJZ (72). Za odraslo populacijo so na voljo podatki iz spletne raziskave PANDA, izvedene na panelu v dveh valovih, v novembru in decembru 2022. V obeh izvedbah spletne raziskave je sodeloval reprezentativni vzorec odraslih oseb, starih od 18 do vključno 74 let, v obeh valovih skupno 2047 oseb. Več podatkov o raziskavi PANDA je na voljo na spletnem mestu NIJZ (73) in v publikaciji s podatki o uporabi tobačnih in povezanih izdelkov iz obeh valov v letu 2022 (74).

### REZULTATI

#### Elektronske cigarete

##### Opis izdelka

EC je izdelek, ki s pomočjo baterije segreva tekočino, ki vsebuje nikotin, vlažilce, arome, vodo in druge snovi. EC ne vsebujejo tobaka. Pri segrevanju tekočine v EC nastane aerosol, ki ga

uporabnik vdihuje (29). Svetovna zdravstvena organizacija je podala mnenje, da se lahko aerosol EC vrednoti kot dim, četudi v izdelku ne poteka gorenje, poteka pa piroliza (36), zato v nadaljevanju govorimo o dimu EC.

Uporabniki imenujejo uporabo EC *vejpanje*, sebe imenujejo *vejperji*, EC pa *vejpi* (29). EC z nikotinom se v strokovni literaturi imenujejo tudi elektronski sistemi za dovajanje nikotina (29, 30). Obstajajo tudi EC brez nikotina, a so redkejšje kot tiste z nikotinom (29).

EC so na evropski trg prišle okoli leta 2007 (32). So skupina zelo raznolikih izdelkov, ki se hitro razvijajo in spreminjajo, obstaja že več generacij EC. Najzgodnejše so podobne cigaretam, večinoma so za enkratno uporabo in se po končani uporabi zavržejo ali pa uporabnik zamenja vložek s tekočino, ko prejšnjega izprazni. Sledile so EC, podobne nalivnim peresom, ki imajo močnejše baterije ter prozoren rezervoar za tekočino, tako da uporabnik ves čas vidi, koliko je v njem še tekočine, ki jo lahko po potrebi dolije. Naslednja generacija so EC zelo raznolikih oblik (znane tudi pod imeni *tank*, *mod*, *osebni uparjalnik*), ki imajo še močnejše baterije kot predhodni generaciji, nekatere lahko posameznik sestavi sam po lastnih željah iz posameznih delov. Tudi te imajo večinoma prozoren rezervoar za tekočino, kamor uporabnik doliva tekočino. Pri številnih izdelkih te generacije lahko uporabnik spreminja nastavitve, npr. temperaturo segrevanja ali moč naprave. EC najnovejše generacije, ki so na trg prišle v letih 2018 in 2019 (znane so tudi pod imeni *pod*, *puff*, *bar*), so večinoma podobne USB-ključkom, najpogosteje so namenjene enkratni uporabi, pri nekaterih tržnih znamkah pa je možna tudi zamenjava vložka (29, 30).

Slika 1: Različne novejšje generacije elektronskih cigaret. (@Shutterstock, Inc.)



### *Sestava dima EC, ravni izpostavljenosti, vplivi uporabe EC na zdravje uporabnika*

Uporabniki EC vdihujejo kompleksno mešanico kemičnih snovi, vključno z nikotinom, vlažilci (propilen glikol, glicerol), aromami, za tobak specifičnimi nitrozamini, hlapnimi organskimi spojinami, tobačnimi alkaloidi, karbonilnimi spojinami (formaldehid, acetaldehid, ketoni), prostimi radikali, reaktivnimi kisikovimi spojinami, furani, kovinami in metaloidi (5, 33). Med prisotnimi kovinami so npr. baker, svinec, nikelj, krom, kositer, cink, aluminij idr., ki izvirajo iz različnih kovinskih delov EC (6). Mnoge snovi v dimu EC so prisotne že v tekočinah za EC, številne pa se tvorijo ob segrevanju tekočine (5, 30, 33), npr. kemična transformacija arom in vlažilcev pri nastajanju dima lahko vodi v nastanek drugih kemičnih snovi (30, 33).

Raven izpostavljenosti nikotinu in drugim kemičnim snovem je odvisna od značilnosti EC (električna moč, dimenzije tuljave), značilnosti tekočine (raven nikotina, razmerje med obema vrstama vlažilcev) in načina uporabe (trajanje vdihavanja). Ravni izpostavljenosti so praviloma višje pri višji moči naprave (30).

EC lahko dovajajo podobne, lahko tudi višje, starejše generacije pa nižje ravni nikotina kot cigarete (30). Obstajajo močni dokazi, da je nikotin v EC tekočinah povezan z razvojem zasvojenosti (29). Vsebnost nikotina v tekočinah za EC pogosto odstopa od navedb proizvajalcev, in sicer za več kot 10 % pri skoraj polovici tekočin (7). Pomemben vpliv na dovajanje nikotina ima tudi uporaba nikotina v obliki soli pri najnovejši generaciji EC, ki hitreje dovajajo višje ravni nikotina. Nikotin v obliki soli tudi manj draži grlo, kar olajša vdihavanje dima EC in proizvajalcem omogoča dodajanje višjih ravni nikotina (29–31). Na podlagi tega imajo verjetno te EC višji potencial za zlorabo in razvoj zasvojenosti (31).

Slika 2: Najnovejša generacija elektronskih cigaret. (©Shutterstock, Inc.)

Izpostavljenost drugim kemičnim snovem je pri EC praviloma nižja kot pri cigaretah (31). Kovine so lahko v tekočinah in dimu EC prisotne v višjih ravneh kot v tobačnem dimu cigaret; raziskave na ljudeh so namreč pokazale, da imajo uporabniki EC v slini in serumu višje ravni kovin kot kadilci (33).

EC se uporabljajo tudi za vdihavanje prepovedanih drog, najpogosteje konoplje (8, 34).

Mnoge od snovi, prisotnih v tekočinah in dimu EC, imajo škodljive učinke na zdravje, so rakotvorne, dražilne ali imajo druge zdravju škodljive učinke (5, 31, 33). Nikotin ima poleg tega, da povzroča močno zasvojenost, škodljive učinke na srčno-žilni sistem, pljučno funkcijo in razvoj ter delovanje možganov pri mladostnikih (5). V novejših generacijah EC se uporablja tudi sintetični nikotin. Sintetični nikotin obstaja v dveh oblikah, S- in R-nikotin, prva oblika je glavna oblika nikotina v rastlini tobaka. Farmakološki, metabolni in toksikološki učinki sintetičnega R-nikotina in različnih mešanic R- in S-nikotina so slabo raziskani (31). Za arome v EC, ki so sicer praviloma varne pri zaužitju prek prebavnega sistema, večinoma ni poznana varnost pri vdihavanju (9). Poznana je škodljivost vdihavanja arom masla (diacetil, acetil propionil) pri človeku, ki lahko ob dolgotrajnem vdihavanju povzročijo hude bolezni pljuč (bronhiolitis obliterans). Dostopni so tudi podatki o škodljivosti vdihavanja arome cinamaldehid pri človeku. Prav tako obstajajo dokazi in vitro o škodljivih učinkih arom jagode, cimeta in mentola. Varnost drugih arom ob vdihavanju ni znana, potrebne so nadaljnje raziskave (9, 33). Tudi za vlažilce še ni ustrezno raziskana škodljivost ob dolgoročnem vdihavanju. Verjetno sta glicerol in propilen glikol varna za uporabo pri ljudeh, vendar pa se ob segrevanju obeh v EC tvorijo zdravju škodljive snovi, vključno z akroleinom, ki je močan dražilec dihalnih poti, in rakotvornim glicidolom (30).



Raziskave izpostavljenosti različnih človeških celic tekočini oziroma dimu EC so pokazale, da je ta privedla do zmanjšane sposobnosti preživetja celic, povečane apoptoze, okvar DNA, oksidativnega stresa, oslabiljenega delovanja imunskega sistema in zvišanja vnetnih citokinov. Raziskave nakazujejo, da so omenjeni učinki izpostavljenosti tekočini oziroma dimu EC manj izraženi kot pri izpostavljenosti tobačnemu dimu cigaret (33).

Najpogostejše kemične sestavine v EC so torej identificirane, vendar pa so prisotne velike razlike v sestavi različnih tekočin za EC in dimov različnih EC. Trditve o manjši škodljivosti EC v primerjavi s cigaretami na osnovi sestave tekočin oziroma dima še niso možne, saj imajo obstoječe raziskave precejšnje metodološke pomanjkljivosti, ni standardiziranih metod analiz, obenem pa je to skupina izdelkov, ki se hitro spreminja, raziskave pa temu hitremu razvoju EC le težko sledijo (33).

Uporaba EC je povezana s tveganji za zdravje, podobnimi tistim pri kajenju cigaret, a tudi s takimi, ki se razlikujejo od tistih pri kajenju cigaret (30). Že kratkoročna uporaba EC lahko povzroči zasvojenost z nikotinom oziroma vzdržuje zasvojenost (5, 30). Kratkoročna uporaba EC lahko povzroči zastrupitve z nikotinom, epileptične napade in akutne kemične poškodbe pljuč (t. i. EVALI – e-cigarette or vaping use-associated lung injury) (5). EC z različnimi pomanjkljivostmi ali okvarami lahko eksplozirajo ali zagorijo ter tako povzročijo poškodbe ali/in opekline (5, 10, 11). Uporaba EC lahko povzroči glavobol, kašelj, draženje grla, vrtoglavico in slabost (5). Nikotin v EC privede do zvišanja sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, srčnega utripa in togosti arterijskih sten (5, 12, 13, 31, 35). O ostalih in predvsem dolgoročnih vplivih uporabe EC na zdravje pa je na voljo malo dokazov, predvsem zato, ker so v uporabi še premalo časa in ni preteklo dovolj časa, da bi se razvili učinki dolgoročne uporabe, kot je npr. rak, prav tako še ni bilo izvedenih dovolj raziskav (5, 30). Dokazi so sicer še nezadostni ali pa jih ni o učinkih EC na tveganje za srčno-žilne bolezni, raka (5, 35), druge bolezni dihalnega sistema, duševno zdravje, spanje, celjenje ran, druga nevrološka stanja, bolezni žlez z notranjim izločanjem, bolezni oči, alergije, (5), reproduktivno zdravje (14, 15) idr. A vendar dostopne raziskave in podatki nakazujejo, da je uporaba EC v primerjavi z neuporabo povezana z zvišanjem tveganja za miokardni infarkt (16), astmo (17, 18, 31) in druge bolezni dihal (19, 31) ter simptome s strani dihal (31), motnje duševnega zdravja (20, 21), kašelj (22) ter da uporaba EC zviša virulenco respiratornih patogenov (23), poslabša periodontalno zdravje (24), povzroča suha usta (25) in slabše celjenje ran (26). Za trdnejše zaključke o vplivih dolgoročne uporabe EC na zdravje so potrebne nadaljnje kakovostne raziskave. Trenutno je na voljo malo raziskav, te pa imajo številne pomembne metodološke pomanjkljivosti, pogosto majhne vzorce, pomanjkljive podatke o kadilskem statusu in podobno (5).

Biomarkerji bioloških učinkov kažejo, da uporaba EC predstavlja tveganje za določene skupine uporabnikov, predvsem dvojne uporabnike in tiste, ki pred EC niso uporabljali nobenega izdelka s tobakom ali nikotinom. Uporaba EC med tistimi, ki pred EC niso uporabljali nobenega izdelka s tobakom ali nikotinom, bo verjetno zvišala tveganje za različne bolezni (31). Obstajajo omejeni dokazi o tem, da pri nekadilcih uporaba EC vodi v akutna zmanjšanja pljučne funkcije (5). Nekadilci in mladi so torej najbolj ranljivi za škodljive učinke EC, saj jih nesorazmerno bolj prizadenejo (zasvojenost, zastrupitve, inhalacijska toksičnost, povečan začetek kajenja), potencialnih koristi pri uporabi EC pa ni (5, 30).

Obstoječi podatki nakazujejo, da je sicer popoln prehod kadilcev s kajenja cigaret na izključno uporabo EC povezan z zmanjšanjem biomarkerjev izpostavljenosti številnim strupenim in rakotvornim snovem, ki imajo pomembno vlogo v razvoju bolezni,

povzročenih s kajenjem. Pri bivših kadilcih, ki so prešli na izključno uporabo EC, so v primerjavi s kadilci cigaret v nekaterih raziskavah zabeležili znižane obete za respiratorne izide, ne pa srčno-žilne izide (31). Večinoma pa uporabniki EC tudi kadijo (t. i. dvojna uporaba), dvojna uporaba je pogostejša kot popoln prehod s kajenja cigaret na izključno uporabo EC (5, 31). Pri dvojni uporabi so ravni biomarkerjev izpostavljenosti enake ali višje kot pri kajenju cigaret, dvojna uporaba pa izpostavi posameznika škodljivim snovem iz tobačnega dima cigaret in dodatno še škodljivim snovem iz dima EC. Učinki teh sprememb ravni biomarkerjev na zdravje še niso ustrezno raziskani, pomembno pa je tudi upoštevati, da imajo biomarkerji le omejeno zmogljivost napovedovanja sprememb v tveganju za različne bolezni (31). Dostopne raziskave nakazujejo, da je dvojna uporaba vsaj enako, verjetno pa pomembno bolj škodljiva kot kajenje cigaret (27, 30, 31).

### *Opuščanje kajenja*

Trenutno je na voljo premalo podatkov in kakovostnih raziskav za zaključke, osnovane na dokazih, o učinkovitosti EC v opuščanju kajenja (29, 30). Na voljo so številne preizkušene in varne, registrirane in nadzorovane vrste medikamentozne pomoči pri opustitvi kajenja (nikotinsko nadomestno zdravljenje in zdravila na recept), ki jih v te namene na NIJZ tudi priporočamo, mnogi kadilci pa tudi sami uspešno opustijo kajenje.

Prehoda s kajenja cigaret na dolgoročno izključno uporabo EC ne štejejo kot opustitev nikotina, pač pa kot vzdrževanje zasvojenosti z nikotinom (28). Kot opustitev kajenja štejejo popolno opustitev nikotina brez dolgoročne uporabe pripomočkov/zdravil za opuščanje (30). Večina kadilcev cigaret, ki cigarete opustijo tako, da preidejo na izključno uporabo EC, nadaljuje z dolgoročno uporabo EC, medtem ko je pri nikotinskem nadomestnem zdravljenju dolgotrajnejša uporaba redka (28). Čeprav obstajajo podatki o izboljšanju respiratornih simptomov pri bivših kadilcih, ki so prešli na izključno uporabo EC, dolgoročna uporaba EC ni priporočljiva, saj učinki njihove dolgoročne uporabe še niso ustrezno raziskani (30). Večina uporabnikov EC pa ne opusti kajenja in uporablja tako EC kot tudi kadi cigarete (dvojna uporaba) (27, 30).

Raziskave kažejo, da je stopnja nikotinske abstinence pri uporabi EC nižja kot pri uporabi nikotinskega nadomestnega zdravljenja – uporaba EC kot pripomočka za opuščanje kajenja lahko torej vodi v trajno zasvojenost z nikotinom oziroma dolgoročno uporabo EC (28, 30) z nejasnimi škodljivimi učinki na zdravje posameznika in tudi javno zdravje (30). Obstajajo tudi dokazi, sicer še omejeni, da je verjetnost ponovnega začetka kajenja približno dvakrat višja pri bivših kadilcih, ki uporabljajo EC, kot med tistimi, ki EC ne uporabljajo (5).

### *Izpostavljenost dimu EC med tistimi, ki ne uporabljajo tobačnih in nikotinskih izdelkov*

Posamezniki, ki ne uporabljajo tobačnih in nikotinskih izdelkov, so lahko izpostavljeni emisijam EC, ki jih izdihavajo uporabniki v istem prostoru (30). Lahko se pojavi draženje dihal (29, 30) zaradi izpostavljenosti propilen glikolu in glicerolu (30), sistemski učinki nikotina, npr. zvišanje krvnega tlaka in občutek močnega razbijanja srca (29, 30), prisotna je izpostavljenost majhnim delcem (5), lahko tudi rakotvornim, za nikotin specifičnim nitrozaminom (29, 30). Raziskave kažejo, da je izpostavljenost škodljivim snovem pri izpostavljenosti dimu EC prisotna v nižjih ravneh kot pri izpostavljenosti tobačnemu dimu cigaret. Ali ima opisana izpostavljenost tudi negativne učinke na zdravje, še ni znano oziroma raziskano, verjetno pa so določene skupine pre-

bivalcev še posebej ranljive za učinke tovrstne izpostavljenosti, npr. otroci in bolniki z boleznimi dihal (30).

### Ogrevani tobačni izdelki

#### Opis izdelka

OTI so sestavljeni iz dveh glavnih delov, to sta vstavek (večinoma tobačna palička, lahko kapsula s tobakom idr.) in naprava za ogrevanje tobaka (41). Obstaja več različnih vrst teh izdelkov, ki se med seboj zelo razlikujejo, zato raziskave na eni vrsti OTI niso prenosljive na drugo vrsto (30, 41), na splošno pa je prisotno pomembno pomanjkanje raziskav glede OTI (31). Večina raziskav je na voljo za tisto vrsto OTI, v katerih naprava ogreva tobačne paličke. Predstavnik te skupine sta predvsem IQOS in Glo (41), ki sta v prodaji tudi v Sloveniji; IQOS od konca leta 2017 in Glo od leta 2019. Pri IQOS-u uporabnik vstavi tobačno paličko v napravo za ogrevanje, v paličko vstopi ogrevalno rezilo, ob aktivaciji gumba za ogrevanje se začne ogrevanje tobaka, toplota pa ustvari aerosol, ki potuje skozi votlo cevko iz acetata in polimerni filter do uporabnika (41). Svetovna zdravstvena organizacija je podala mnenje, da se lahko aerosol OTI vrednoti kot tobačni dim, četudi v izdelku ne poteka gorenje, poteka pa piroliza (36), zato v nadaljevanju govorimo o tobačnem dimu OTI.

OTI se hitro spreminjajo, na trg prihajajo nove različice, ki imajo večjo moč in segrevajo tobak na višje temperature, s tem pa se zvišujejo ravni škodljivih in potencialno škodljivih snovi v tobačnem dimu OTI (41).

Na trgu OTI dominira tobačna industrija, ki promovira OTI kot izdelke z nižjim tveganjem za zdravje, brezdimne alternative kajenju cigaret, z manj smradu kot ga ima tobačni dim cigaret,

kot čistejšo alternativo kajenju (41) ter kot elegantne in sodobne izdelke (30). Tobačna industrija OTI dodaja tudi arome s ciljem, da zmanjšajo občutke draženja ob uporabi in OTI naredijo bolj privlačne za uporabnike. OTI so na voljo s številnimi različnimi aromami – tobačnimi, sadnimi, z mentolom in sladkimi aromami. Raznolikost arom je privlačna lastnost za nekadilce, vključno z mladostniki, in kadilce (41). OTI so tudi prvi tobačni izdelki, ki omogočajo zbiranje osebnih podatkov uporabnikov o njihovih načinih/navadah uporabe izdelka (43). Potrošniki sicer ocenjujejo OTI kot manj zadovoljujoče izdelke v primerjavi s cigaretami, vendar pa so jih pripravljene poizkusiti zaradi trditev o manjši škodljivosti (41).

Podatki v nadaljevanju besedila se nanašajo prvenstveno na IQOS, o katerem je na voljo največ raziskav (42), pa tudi na Glo, kjer je to posebej omenjeno. Največ raziskav, ki so na voljo, je podprtih s strani industrije (42).

#### Sestava tobačnega dima OTI, ravni izpostavljenosti, vplivi uporabe OTI na zdravje uporabnika

Tobačni dim OTI vsebuje številne škodljive in potencialno škodljive snovi (41), take, ki so prisotne v tobačnem dimu cigaret, in take, ki jih v tobačnem dimu cigaret ni (30, 41). Katerim snovem in v kakšnem obsegu so izpostavljeni uporabniki OTI, je odvisno od temperature segrevanja tobaka v napravi, pa tudi vrste tobaka, dodatkov v tobaku (41, 42), npr. arom (42), materialov, uporabljenih v napravi (41, 42), ter intenzivnosti in načina uporabe (41, 42). IQOS npr. segreva tobak na temperaturo, nižjo od 350 stopinj Celzija, Glo pa na nižjo od 250 stopinj Celzija (41). Intenzivnost vira toplote se lahko spreminja glede na potrebe uporabnika po nikotinu (36). Povečana intenziteta uporabe OTI

Slika 3: Ogrevani tobačni izdelki – vrsti, prisotni na slovenskem trgu. (©Shutterstock, Inc.)



še zviša izpostavljenost škodljivim in potencialno škodljivim snovem (30).

Najnovejše različice IQOS-a dovajajo uporabniku podobne količine nikotina kot cigarete (30, 31, 41), in sicer so čas do najvišje ravni nikotina, najvišja in povprečna raven nikotina podobni tistim pri cigaretah (41). Drugi OTI so morda pri tem manj učinkoviti, a so podatki omejeni. OTI, ki se bodo pojavljali v prihodnosti, bodo lahko dovajali višje količine nikotina kot cigarete. Tobak v tobačnih paličkah je rekonstituiran, tako da lahko proizvajalci spreminjajo obliko in količino nikotina (41).

OTI uporabnika izpostavijo še številnim drugim škodljivim in potencialno škodljivim snovem, ki so v nižjih ali višjih ravneh kot v tobačnem dimu cigaret (30, 41, 42). Tiste, ki so v nižjih ravneh kot v tobačnem dimu cigaret, so npr. ogljikov monoksid, za tobak specifični nitrozamini, karbonilne spojine, hlapne organske spojine, policiklični aromatski ogljikovodiki, reaktivne kisikove spojine, fenoli (30, 41, 42). Posamezna poročila navajajo tudi katran, predvsem da so ravni katrana nižje v tobačnem dimu OTI kot v tobačnem dimu cigaret, nekateri podatki pa kažejo tudi na podobne ravni (42). Tobaku so dodani vlažilci (propilen glikol in glicerol), tobačni dim OTI pa vsebuje visoke ravni propilen glikola in glicerola in tudi karbonilnih spojin, ki nastanejo ob njunem razpadu (41). Ob segrevanju vlažilcev se v OTI tvorijo zdravju škodljive snovi, vključno z akroleinom, ki je močan dražilec dihalnih poti, in rakotvornim glicidolom (30). Številne škodljive in potencialno škodljive snovi so v tobačnem dimu IQOS-a (30, 37, 41) in Glo (41) v višjih ravneh kot v tobačnem dimu cigaret. Tako ima vsaj 15 kemičnih snovi v tobačnem dimu IQOS-a ravni dvakrat ali več višje kot v tobačnem dimu cigaret in sedem za 10-krat ali več višje (42). Viskozna tekočina in trdni delci, ki ostajajo po ogrevanju in pirolizi, kondenzirajo v predelih naprave z nižjo temperaturo in so lahko vir izpostavljenosti škodljivim in potencialno škodljivim snovem pri naslednji uporabi izdelka (41). V urinu uporabnikov OTI so našli 14 rakotvornih snovi in 10, ki se jih povezuje z rakom mehurja, sicer v nižjih ravneh kot pri kadilcih cigaret, a višjih kot pri osebah, ki niso nikoli kadile cigaret ali uporabljale OTI (38). Izpostavljenost urinskega sistema snovem, ki povzročajo raka mehurja, je zaskrbljujoča, stopnja tveganja pa še neznan (38). Toksičnost številnih kemičnih snovi v tobačnem dimu OTI ni znana, zato ni možna celokupna ocena tveganj, povezanih z uporabo OTI (41). Raziskave toksičnosti na živalih kažejo na določene škodljive učinke, ki jih pri kajenju cigaret ne poznamo, predvsem na jetrih (41, 42).

OTI so na trgu še prekratek čas, od leta 2014 naprej, da bi lahko ustrezno raziskali učinke njihove dolgoročne uporabe na zdravje (41, 36), obenem pa se ti izdelki tudi hitro razvijajo, kar je velik izziv za raziskovalce (36). Tako kratkoročni kot dolgoročni učinki OTI na zdravje so še nejasni (42). Večina raziskav je podprta s strani industrije, kar pomeni, da pri teh virih obstaja navzkrižje interesov (41), le redke raziskave so neodvisne (31, 42). Obstoječi podatki kažejo, da je potencial za razvoj zasvojenosti pri OTI podoben tistemu pri cigaretah (43). Neodvisne raziskave, ki so na voljo, poročajo o kratkoročnih patofizioloških učinkih OTI na srčno-žilni in respiratorni sistem ter o akutnih učinkih uporabe OTI na srčni utrip, krvni tlak in togost arterijskih sten. Podatki industrije nakazujejo na imunomodulatorne učinke OTI (42). Dostopne maloštevilne raziskave so prikazale povezave uporabe OTI z astmo, alergijskim rinitisom in atopičnim dermatitisom, v literaturi sta objavljena tudi dva primera eozinofilne pljučnice v povezavi z uporabo OTI (31). Raziskave, podprte s strani industrije, večinoma vključujejo primerjave tobačnega dima OTI in učinkov OTI s tobačnim dimom cigaret, potrebne pa so tudi primerjave z neuporabo (42). Dostopne tovrstne raziskave

dosledno kažejo višjo izpostavljenost in več učinkov pri uporabi OTI v primerjavi z neuporabo. Začetek uporabe OTI pri nekadilcih bo zvišal njihovo tveganje za respiratorne, srčno-žilne in potencialno tudi druge bolezni (30).

Raziskave in poročila, podprti s strani industrije, so pristranski, imajo ugodnejše zaključke o teh izdelkih in o koristih prehoda s kajenja cigaret na uporabo OTI, pa četudi vsebujejo jasne podatke, ki ne podpirajo teh zaključkov (30). Industrija v svojih raziskavah poroča o manjši citotoksičnosti in mutagenosti tobačnega dima OTI v primerjavi s tobačnim dimom cigaret (41, 42), kar sicer večinoma pri citotoksičnosti potrjujejo tudi neodvisne raziskave, ki pa jih je zelo malo (41). Te iste neodvisne raziskave prav tako kažejo, da je citotoksičnost tobačnega dima OTI višja glede na neizpostavljene kontrole (41). Večja intenziteta uporabe je privedla do povečanja citotoksičnosti in mutagenosti (41, 30). Predstavniki industrije so raziskovali tudi tumorigenezo in inhalacijsko toksičnost na živalskih modelih in na splošno poročali o nižji ravni obeh v primerjavi s tobačnim dimom cigaret, a so te raziskave obenem pokazale več stranskih učinkov pri živalih, izpostavljenih tobačnemu dimu OTI, kot pri tistih, izpostavljenih tobačnemu dimu cigaret (41). Raziskovalci industrije so v raziskavah prikazali tudi znatno nižje vrednosti biomarkerjev izpostavljenosti pri osebah, ki so s cigaret prešle izključno na OTI (41, 42), a višje kot pri osebah, ki ne uporabljajo nobenega izdelka (30). V številnih raziskavah pa se niso spremenili biomarkerji zdravja srca in žilja (30, 41, 42) in drugih bolezni (30), v nekaterih so se tudi zvišali (30). To nakazuje, da bi lahko OTI imeli podobno ali večjo srčno-žilno toksičnost kot cigarete (30, 43). V raziskavah so zaznali intenzivnejše vdihavanje oziroma uporabo OTI po prehodu s kajenja cigaret na izključno uporabo OTI, kar pomeni, da bo treba še dodobra raziskati topografijo uporabe teh izdelkov (30, 41) in vpliv tovrstnih sprememb na uporabnikovo izpostavljenost zdravju škodljivim snovem. Napovedi, ki jih je pripravila industrija, kažejo na znatna znižanja obolevnosti in umrljivosti, če kadilci cigaret preidejo na OTI, a so bili modeli osnovani na analizah, ki vključujejo le osem rakotvornih snovi. Take ocene je treba jemati z veliko previdnostjo, saj tu ni upoštevano, da tobačni dim OTI vsebuje tudi kemične snovi, za katere še nimamo ocen tveganj, ter ne vključuje okoli 80 drugih kemičnih snovi v tobačnem dimu OTI, ki so prisotne v višjih ravneh kot v tobačnem dimu cigaret ali pa jih v tobačnem dimu cigaret ni. Kadilci, ki so s kajenja cigaret v celoti prešli na uporabo OTI, sicer lahko zmanjšajo svojo izpostavljenost nekaterim škodljivim in potencialno škodljivim snovem, a že zdaleč ne vsem. Ni pa še možno oceniti, ali so bivši kadilci, ki so s kajenja cigaret v celoti prešli na uporabo OTI, izpostavljeni manjšemu tveganju s tobakom povezanih bolezni kot kadilci, ki nadaljujejo s kajenjem cigaret (41). Klinične raziskave, ki preučujejo učinke OTI, so prav tako večinoma podprte s strani industrije in imajo številne pomanjkljivosti (pomanjkljive zasnove raziskav, npr. kratko spremljanje in neustrezen izbor sodelujočih in primerjav, pomanjkljivo poročanje, visoka stopnja pristranosti), podatki iz njih pa so nezadostni za oceno vplivov OTI na javno zdravje, zato trenutno dostopne raziskave in podatki iz teh raziskav niso zanesljiv vir za odločanje o politikah nadzora (39).

Kadilci, ki začnejo uporabljati OTI, ne preidejo s cigaret izključno na OTI, pač pa najpogosteje uporabljajo oba izdelka (dvojna uporaba), kar pomeni, da tveganj, povezanih s kajenjem cigaret, ne zmanjšajo znatno (41, 43). Dvojni uporabniki cigaret in OTI so izpostavljeni škodljivim snovem obeh izdelkov. Neodvisne raziskave vzbujajo skrb, da lahko dvojna uporaba prolongira kadilsko vedenje (30), ni pa še na voljo raziskav o spremembah biomarkerjev pri dvojni uporabi OTI in cigaret (41).

Obstoječi dokazi kažejo, da so OTI škodljivi zdravju (41), vendar

pa je trenutno na voljo premalo dokazov o tem, da so OTI izdelki z zmanjšanim tveganjem oziroma zmanjšano škodo, torej ni možen zaključek, da so OTI manj škodljivi kot kajenje cigaret (43).

#### *Opuščanje kajenja*

Trenutno ni dostopnih raziskav o učinkovitosti OTI v opuščanju kajenja, zato ni možno sklepati kakršnih koli zaključkov (40).

#### *Izpostavljenost tobačnemu dimu OTI med tistimi, ki ne uporabljajo tobačnih in nikotinskih izdelkov*

Neodvisne raziskave kažejo, da uporaba OTI osebe, ki so v bližini, izpostavi zdravju škodljivim snovem. Ravni teh zdravju škodljivih in potencialno škodljivih snovi so sicer znatno nižje kot pri izpostavljenosti tobačnemu dimu cigaret, a višje kot pri izpostavljenosti dimu EC, kar kaže na to, da izpostavljenost tem snovem ni zanemarljiva (30, 41). Lahko se pojavi draženje dihal zaradi izpostavljenosti propilen glikolu in glicerolu (30). Obstoječi dokazi kažejo, da je lahko izpostavljenost tobačnemu dimu OTI škodljiva za zdravje izpostavljenih oseb v bližini uporabnikov OTI (41), vendar pa je zaenkrat o tem na voljo še premalo raziskav (30).

#### **Nikotinske vrečke**

##### *Opis izdelka*

NV, imenovane tudi beli snus, so majhne snežno bele vrečke, ki vsebujejo nikotin, arome, sladila in polnila oziroma rastlinska vlakna, stabilizatorje, ne vsebujejo pa tobaka (31, 44). Namenjene so uporabi v ustih, uporabnik jih namesti med zgornjo ustnico in dlesen, uporabljajo se torej podobno kot snus.

NV so na voljo s številnimi privlačnimi dodanimi aromami, prevladujejo predvsem sadne in hladilne, uporabljajo pa se lahko zelo diskretno (31). O NV je na voljo zelo malo raziskav, saj so na evropskem trgu šele nekaj let (31), od okoli leta 2018 oziroma 2019 (45–46).

#### *Vsebnost škodljivih snovi, ravni izpostavljenosti, vplivi uporabe NV na zdravje uporabnika*

Nikotin in druge snovi iz NV preidejo v kri preko sluznice. NV lahko dovajajo uporabniku zadostne količine nikotina, da se razvije in vzdržuje zasvojenost. Nikotin za NV je večinoma pridobljen iz tobaka, uporablja pa se tudi sintetični nikotin (31). Nikotin je lahko v obliki soli ali v prosti obliki (31, 46). Vsebnost nikotina v NV je lahko zelo visoka, večinoma znaša med 2 do 32,5 mg na NV (31), so pa našli tudi ravni 47,5 mg na NV (44); nekatere so alarmantno visoke (46), to je do 120 mg nikotina na NV (31). Naj tu omenimo, da je letalni odmerek nikotina 5 mg/kg telesne teže. Ravni nikotina v krvi so ob uporabi NV podobne tistim pri kajenju cigaret oziroma uporabi določenih EC, pri uporabi NV z višjo vsebnostjo nikotina pa tudi višje kot pri kajenju cigaret, pri čemer se nikotin hitro pojavi v krvi. V precejšnjem deležu NV so našli tudi za tobak specifične nitrozamine, kar je posledica pridobivanja nikotina iz tobaka in s tem povezanih nečistoč (44).

NV imajo lahko najmanj škodljivih sestavin od drugih tobačnih izdelkov in EC in tako morda predstavljajo manjše tveganje kot konvencionalni tobačni izdelki. Ker pa še ne poznamo učinkov dolgoročne uporabe na posameznikovo in javno zdravje, prisotni pa so tudi pomisleki glede toksičnosti in zasvojljivosti izdelka, ni možno zaključiti, da gre za manj škodljiv izdelek (31, 46).

Ob uporabi NV se lahko pojavijo zvišan krvni tlak in srčni utrip, razbijajoče srce, omotica, glavobol, draženje grla in ustne

Slika 4: Nikotinske vrečke. (©Shutterstock, Inc.)



sluznice, zaspanost, hladne roke in stopala. Poročalo se je o nekaj primerih zastrupitve z nikotinom, a brez hujših posledic. Znaki blage zastrupitve so slabost, bruhanje, pri večjem vnosu nikotina pa driska, povečano slinjenje in upočasnen srčni utrip. Med posledicami uporabe teh izdelkov naj omenimo še možnost zvišanja tveganja za sladkorno bolezen tipa 2, saj raziskave nakazujejo povezavo med nikotinom in omenjeno boleznijo. Uporaba izdelkov z nikotinom med nosečnostjo lahko privede do številnih negativnih izidov, tudi mrtvorojnosti (44).

#### *Opuščanje kajenja*

NV se pogosto tržijo kot pripomočki za opuščanje kajenja, in sicer kot nikotinsko nadomestno zdravljenje (47), čeprav raziskave o učinkovitosti NV v opuščanju kajenja še niso na voljo.

#### **Brezdimni tobačni izdelki**

##### *Opis izdelka*

Med brezdimne tobačne izdelke sodijo tobak za uporabo v ustih (snus, fuge, oralni tobak) ter tobak za njuhanje in žvečenje (3). Tobak za njuhanje ali žvečenje je tobak, ki ga uporabnik njuha (vdihava) v nos oziroma žveči. Tobak za uporabo v ustih je na voljo predvsem v obliki majhnih rjavih vrečk, ki vsebujejo tobak, uporablja pa se tako, da se vrečko namesti pod zgornjo ustnico, od koder nikotin in druge snovi prehajajo prek sluznice v kri. V Sloveniji je prodaja brezdimnih tobačnih izdelkov za oralno uporabo prepovedana, dovoljena pa je prodaja tobačnih izdelkov za žvečenje ali njuhanje (3). Izjemi je izkoristila industrija tobaka za oralno uporabo, ki sedaj, tudi v Sloveniji, ponuja izdelke, ki so podobni snusu, a so po trditvah proizvajalcev namenjeni izključno žvečenju (54).

#### *Vsebnost škodljivih snovi, ravni izpostavljenosti, vplivi uporabe snusa na zdravje uporabnika*

Glavne sestavine brezdimnih tobačnih izdelkov so nikotin in rakotvorne snovi (okoli 30), arome ter številne druge snovi, ki so prisotne tudi v tobačnem dimu cigaret (54, 55). Uporaba brezdimnih tobačnih izdelkov je povezana s številnimi škodljivimi posledicami za zdravje (54, 55). V nadaljevanju predstavljamo posledice uporabe snusa na zdravje, saj je snus najpogosteje uporabljan brezdimni tobačni izdelek v Sloveniji. Raziskave kažejo, da je uporaba snusa povezana z razvojem in vzdrževanjem zasvojenosti (54, 55), predrakavimi spremembami v ustni votlini (54), rakom požiralnika, trebušne slinavke, tudi želodca in danke (48), srčnim infarktom s smrtnim izidom (49, 54), možgansko kapjo s smrtnim izidom (50) in, kot kažejo podatki, tudi s sladkorno boleznijo tipa 2 (57), medtem ko so povezave z razvojem raka ustne votline manj jasne (54). Povezana je z zvišanjem celokupne umrljivosti, umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni in raka (51). Uporaba teh izdelkov v nosečnosti je povezana z dihalnimi premori (apneje) pri novorojenčku, mrtvorojnostjo, prezgodnjim porodom, prirojenimi malformacijami ustne votline in nižjo porodno težo (52). Čeprav brezdimni tobačni izdelki ne nosijo vseh tveganj kajenja, so škodljivi učinki teh izdelkov dokazani (48–52, 54–57).

#### *Opuščanje kajenja*

Snus se pogosto trži kot pripomoček za opuščanje kajenja, kot je razvidno iz spletnih mest proizvajalcev, npr. Swedish Matcha. O vlogi snusa v opuščanju kajenja so na voljo le zelo omejeni podatki, zato se jih v te namene ne priporoča. Za namen opuščanja kajenja je na voljo trenutno dostopno preizkušeno učinkovito in varno zdravljenje z nikotinskim nadomestnim zdravljenjem ali zdravili (53).

Slika 5: Snus. [©Shutterstock, Inc.]





## Tveganja uporabe izdelkov z nikotinom med mladostniki in mladimi odraslimi

Posebej ranljive skupine za učinke nikotina so otroci, mladostniki in nekadilci zaradi zasvojljivosti nikotina, nosečnice in doječe matere zaradi škodljivih učinkov nikotina v tem obdobju ter bolniki z boleznimi srca in ožilja zaradi močnih učinkov nikotina na srčno-žilni sistem (44, 60), zato je treba te skupine z ustreznimi ukrepi zaščititi pred izpostavljenostjo nikotinu (60).

Uporaba izdelkov z nikotinom je med mladostniki povezana s številnimi dodatnimi tveganji, vezanimi na to razvojno obdobje. Zasvojenost z nikotinom je najpomembnejši razlog, zakaj posameznik nadaljuje z uporabo izdelka, ki učinkovito dovaja nikotin (31). Mladostniki so zelo in bolj kot odrasli dovzetni za zasvojenost z nikotinom (57, 58, 61, 62). Mlajši ko je posameznik ob začetku uporabe nikotina, bolj verjetno bo postal zasvojen in bolj bo zasvojen (58). Mladostniki imajo manj averzije na nikotin kot odrasli (58, 61), kar olajša začetke uporabe. Mladostništvo je tudi ključno obdobje za razvoj možganov, ki se razvijajo še do približno 25. leta starosti (57, 58, 60, 62). Raziskave kažejo, da izpostavljenost nikotinu v času intenzivnega razvoja možganov moti normalni razvoj možganov (57–60, 62) in lahko privede do trajnih škodljivih učinkov na kognitivne (miselne) sposobnosti (58, 62), motenj v delovnem spominu (58, 60–62), motenj pozornosti (57, 58, 60, 62) in razpoloženja (57), zvečane impulzivnosti (58, 60, 61) ali tesnobe (58, 60, 61) ter višjega tveganja za uporabo drugih drog (58, 60, 62). Že kratkotrajna izpostavljenost nizkim ravnom nikotina lahko privede do trajnih sprememb mladostnikovih možganov (58). Poleg tega uporaba EC pri mladostnikih zviša tveganje, da bodo začeli kaditi cigarete oziroma postali kadilci cigaret. Uporaba EC je med mladostniki in mladimi odraslimi, ki ne kadijo, povezana z zvišanimi obeti za začetek kajenja cigaret (obeti so približno trikrat višji med uporabniki EC kot med tistimi, ki EC ne uporabljajo) in trenutno kajenje (obeti so približno dva- do več kot trikrat višji med uporabniki EC kot med tistimi, ki EC ne uporabljajo) (63–67). Raziskave so povezavo opisovale tudi pri tistih mladostnikih, ki so bili sicer ocenjeni kot nizkorizični za začetek kajenja oziroma kajenje (63). Pri mladostnikih in mladih odraslih, ki sicer ne kadijo, tudi uporaba brezdimnih tobačnih izdelkov pomembno poveča verjetnost, da bodo začeli kaditi tobačne izdelke (53, 54, 68).

Ena ključnih značilnosti, ki mladostnike privlači pri teh izdelkih, je dostopnost številnih raznolikih arom. Obstajajo močni dokazi, da arome prispevajo k privlačnosti EC in eksperimentiranju z EC oziroma začetku uporabe EC (29, 30) in tudi nadaljevanju uporabe med posamezniki, ki prej niso uporabljali izdelkov, ki vsebujejo nikotin (30). Številni dodatki v izdelkih (arome – predvsem sladke in sadne, hladilna sredstva – mentol in sintetična hladilna sredstva, nikotinske soli, sladkorji ...) tudi olajšujejo vdihavanje tobačnega dima OTI in dima EC tako, da izboljšajo čutne izkušnje ob uporabi izdelka. To lahko prav tako spodbuja začetek in nadaljevanje uporabe teh izdelkov (31). Dodatki lahko prav tako zvišajo ravni nikotina v krvi, zasvojenost in v določenih primerih tudi inhalacijsko vedenje, predvsem pri mladih in nekadilcih (31).

Številni mediji, vključno z družbenimi mediji, izpostavljajo uporabnike obsežnemu oglaševanju in promociji teh izdelkov. Izpostavljenost mladih oglaševanju in promociji EC zvišuje verjetnost, da bodo uporabljali EC, za druge izdelke podatkov še ni na voljo, a bi pričakovali podobne povezave. Oglaševanje in promocija EC, OTI, NV in tudi brezdimnih tobačnih izdelkov je zelo podobna tistim za klasične tobačne izdelke. Narava takega

oglaševanja in promocije je čezmejna, torej sta oglaševanje in promocija dostopna mednarodno, ne glede na zakonodajo v posamezni državi. Načini oglaševanja in promocije so številni, npr. plačani oglasi, promocija prek vplivnežev, objave uporabnikov, promocija in prikazi različnih dogodkov (npr. formula 1), korporativne kampanje, prikazi uporabe v glasbenih videih in drugih vsebinah, sponzoriranih novicah, oglasi za naprave, objave na družbenih medijih, prikazi uporabe v filmih, na televiziji, v pretočnih vsebinah, video in računalniških igrinah, aplikacijah za pametne telefone idr. Številni družbeni mediji (kot so Facebook, Instagram in Twitter/X), a še zdaleč ne vsi najbolj priljubljeni, so sicer sprejeli politike prepovedi plačanih oglasov tobačne industrije, vendar pa se smernice ne nanašajo na druge vrste oglaševanja in promocije. Tobačna industrija ima npr. odprte neplačljive račune na teh platformah in uporablja ključnike, da pridobi pozornost, idr. Phillip Morris International npr. vodi Facebook račun (korporativni račun), ki ima več kot milijon sledilcev. Google ima sicer uvedeno politiko prepovedi oglasov za tobačne izdelke in izdelke, ki spodbujajo uporabo tobaka, a omogoča dostop do spletnih prodajnih mest teh izdelkov. Disney in Netflix sta javno naznanila, da bosta zmanjšala pogostost prikazov uporabe tobaka v njihovih vsebinah, še posebej če so namenjeni mlajšemu občinstvu, a šele potem, ko so bili opozorjeni, da se pogostost teh prikazov v njihovih vsebinah hitro zvišuje (31).

## Vplivi na okolje

Tobačni izdelki, vključno z OTI, in EC ne škodujejo le zdravju posameznikov, ampak ogrožajo tudi okolje (69, 70). EC in OTI verjetno predstavljajo še resnejšo grožnjo okolju kot cigarete. Za njih so značilni intenzivnejši proizvodni procesi in materiali, ki niso biološko razgradljivi in jih ni možno reciklirati. Še posebej pri EC so mnogi izdelki in vložki s tekočinami namenjeni enkratni uporabi. Izdelki vsebujejo kovinske dele, vezje, baterije in strupene snovi, kot so npr. težke kovine. Tvorijo strupene izpuste, ki onesnažujejo okolje. Soli nikotina in težke kovine se izpirajo v zemljo in vodo ali pa jih zaužijejo živali. Proizvajalci večinoma potrošnikom ne dajejo informacij o primernem odstranjevanju odpadkov, povezanih s temi izdelki. Okolju varno in prijazno odstranjevanje teh odpadkov postaja vedno večji problem (5, 69–71). EC so lahko tudi vzrok požarov (5).

## Razširjenost uporabe EC, OTI, NV in brezdimnih tobačnih izdelkov v Sloveniji med mladostniki in odraslimi

### Uporaba kadar koli v življenju

Mladostniki v višjem odstotku kot odrasli kadarkoli v življenju uporabljajo EC, NV in brezdimne tobačne izdelke, pri OTI pa so razlike v odstotku manjše (Slika 1). Tobačni izdelki za kajenje<sup>1</sup> so sicer še vedno vodilni po odstotku uporabnikov kadar koli v življenju, visoki pa so tudi odstotki uporabnikov EC kadar koli v življenju med mladostniki.

Na Sliki 2 so tudi podatki za odrasle, razdeljeni v posamezne starostne skupine. Podatki kažejo, da je odstotek uporabnikov EC, NV in brezdimnih tobačnih izdelkov kadar koli v življenju višji med mladimi odraslimi kot med drugimi starostnimi skupinami odraslih, ni pa tako izrazitih razlik pri OTI. V starejših starostnih skupinah so odstotki uporabnikov EC, OTI, NV in brezdimnih tobačnih izdelkov kadar koli v življenju nižji, kar pa ne velja za tobačne izdelke za kajenje.

<sup>1</sup>Tobačni izdelki za kajenje: cigarete (tovarniške in/ali ročno zvite), cigare, cigarilos, pipe s tobakom, vodne pipe.

### Trenutna uporaba

Mladostniki so v višjem odstotku kot odrasli trenutni uporabniki EC, NV in brezdimnih tobačnih izdelkov, pri OTI so razlike tudi tu manjše (Slika 3). Tobačni izdelki za kajenje so sicer še vedno vodilni po odstotku trenutnih uporabnikov, so pa že visoki tudi odstotki trenutnih uporabnikov EC med mladostniki.

Na Sliki 4 so tudi podatki za odrasle razdeljeni v posamezne starostne skupine. Podatki kažejo, da je odstotek trenutnih uporabnikov EC, NV in brezdimnih tobačnih izdelkov višji med mladimi odraslimi kot med drugimi starostnimi skupinami odraslih, ni pa tako izrazitih razlik pri OTI. V starejših starostnih skupinah so odstotki trenutnih uporabnikov EC, OTI, NV in brezdimnih tobačnih izdelkov nižji, kar pa ne velja za tobačne izdelke za kajenje.

Spremembe v odstotkih uporabnikov med leti

Med 15-letnimi mladostniki v zadnjih letih znatno narašča odstotek trenutnih uporabnikov EC in brezdimnih tobačnih izdelkov (Slika 5), za OTI in NV pa nimamo na voljo podatkov za predhodna leta raziskave. Med odraslimi so razlike v odstotku trenutnih uporabnikov EC, OTI in brezdimnih tobačnih izdelkov med letoma 2020 in 2022 manjše (Slika 6). Odstotkov trenutnih uporabnikov tobačnih izdelkov za kajenje in vsaj enega od izdelkov ne prikazujemo, ker se opredelitve kazalnikov med obema raziskavama razlikujejo.

### Zakonodaja v Sloveniji

Trenutno veljavni Zakon o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov ureja področje tobačnih izdelkov za kajenje, brezdimnih tobačnih izdelkov, EC in OTI, medtem ko ne ureja področja NV (3).

EC in OTI, ki sodijo po zakonodaji v skupino t. i. povezanih izdelkov, so v nekaterih ozirih regulirani podobno kot tobačni izdelki za kajenje, a ne v vseh. Zanje tako kot za tobačne izdelke za kajenje velja prepoved oglaševanja, razstavljanja, promocije, sponzorstev, donacij, prepoved uporabe povesod, kjer je prepovedano kajenje tobaka (zaprti javni in delovni prostori, funkcionalna zemljišča objektov, v katerih se opravlja dejavnost vzgoje ali izobraževanja, vsa vozila, kadar so v njih prisotne mladoletne osebe), prepoved prodaje mladoletnim, prodajna mesta morajo imeti dovoljenje za prodajo, prepoved prodaje po spletu znotraj države in iz tretjih držav, na njihovi embalaži pa ni velikih slikovnih zdravstvenih opozoril, pač pa le besedilna zdravstvena opozorila, prav tako zanje niso v veljavi kakršne koli prepovedi arom. Za EC so v veljavi še dodatni ukrepi, s katerimi se želi vsaj do neke mere povečati varnost teh izdelkov, to so omejitve ravni nikotina na največ 20 mg/ml v tekočini za EC, omejitve prostornine rezervoarjev, polnil (2 ml) in stekleničk s tekočino (10 ml), proizvajalci so dolžni izdelku dodati navodilo za uporabo z navedbo sestavin idr. (3).

Trenutna zakonodaja na področju nadzora nad tobakom ne pokriva področja NV, NV so trenutno torej neregulirani izdelki v Sloveniji, prepovedana pa sta njihovo oglaševanje in promocija v skladu s 6. točko 29. člena, ki pravi, da je prepovedano oglaševanje izdelkov, ki bi lahko s svojim videzom in namenom uporabe spodbujali k potrošnji tobaka, tobačnih izdelkov in povezanih izdelkov (3).

Brezdimni tobačni izdelki so regulirani podobno kot tobačni izdelki za kajenje z izjemami, da je njihova uporaba dovoljena povesod, kjer je prepovedano kajenje, da na njihovi embalaži ni velikih slikovnih zdravstvenih opozoril, pač pa le besedilna zdravstvena opozorila ter da zanje niso v veljavi kakršne koli prepovedi arom (3).

Trenutno je v obravnavi predlog sprememb Zakona o omejevanju

uporabe tobačnih in povezanih izdelkov, ki vključuje številne pomembne ukrepe; to so prepoved arom v EC, razen določenih tobačnih, možnost prepovedi značilnih arom v OTI in velikih slikovnih zdravstvenih opozoril na embalaži OTI, ukrepi za regulacijo NV ter uveljavitev sistema za odobritev vseh morebitnih novih vrst tobačnih in nikotinskih izdelkov, ki bi prišli na slovenski trg (75).

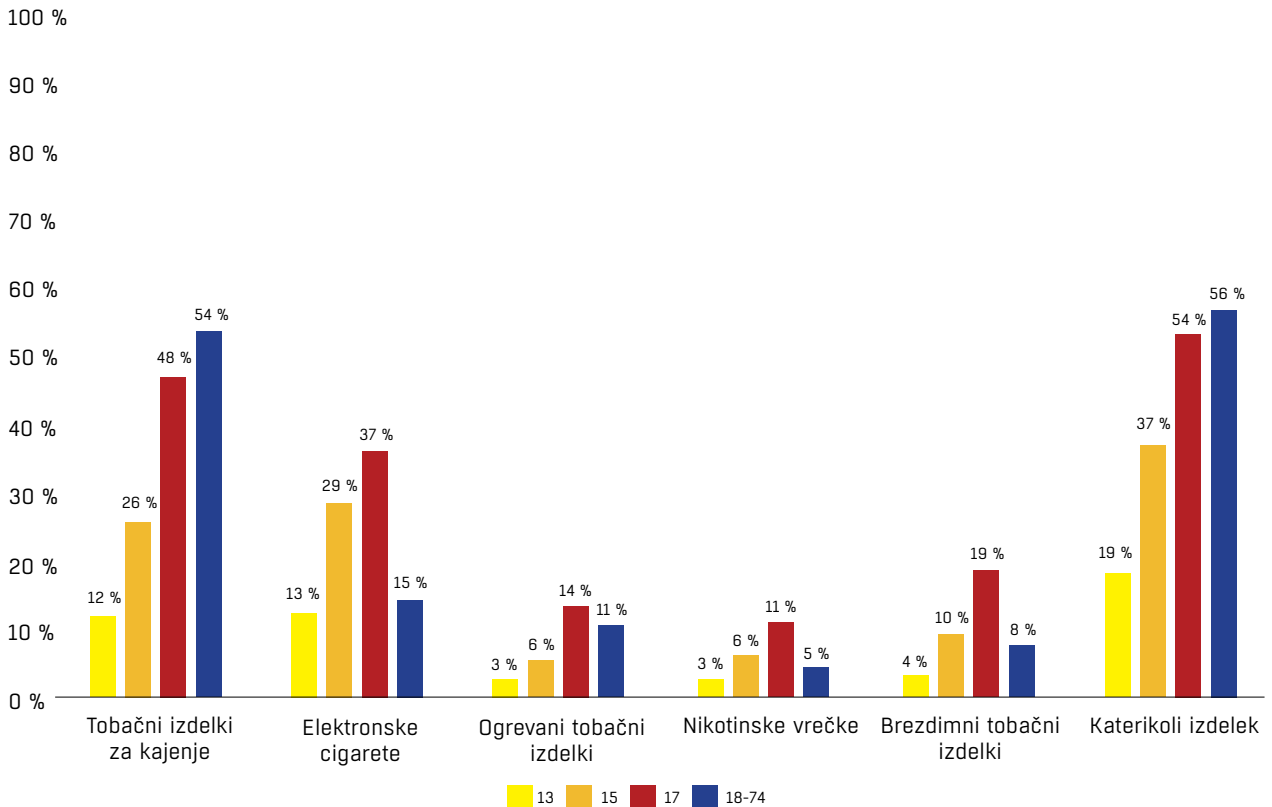
Ključna ukrepa v Sloveniji ostajata višanje obdavčitve in s tem cen tobačnih in povezanih izdelkov, torej tudi EC, OTI, NV in brezdimnih tobačnih izdelkov, ter urejanje področja prodajnih mest teh izdelkov s poudarkom na številu, vrstah in lokaciji prodajnih mest. Glede teh ukrepov, razen manjših zvišanj obdavčitve in cen tobačnih in povezanih izdelkov, trenutno ni načrtovanih sprememb zakonodaje.

### ZAKLJUČEK

Na slovenskem trgu se pojavljajo različne vrste tobačnih in nikotinskih izdelkov, kot so EC, OTI in NV, vse bolj pa postaja priljubljen tudi snus, ki se prodaja kot tobak za žvečenje. Te izdelke poskušajo in uporabljajo predvsem mladostniki in mladi odrasli, ki lahko zaradi vnosa nikotina in drugih škodljivih snovi izkusijo pomembna tveganja za zdravje. Ker so ti izdelki v uporabi še prekratke čas, je o njih na voljo malo kakovostnih raziskav, predvsem pa še niso ustrezno raziskani dolgoročni učinki. A dostopni podatki kažejo, da uporabnike izpostavijo znatnim ravnem zdravju škodljivih ali potencialno škodljivih snovi, da imajo škodljive učinke na zdravje, nekateri že kratkoročno, in da bodo verjetno privedli do pomembnih posledic za zdravje pri dolgoročni uporabi. O manjši škodljivosti teh izdelkov v primerjavi s kajenjem cigaret ni možno govoriti, saj je na voljo premalo kakovostnih raziskav. Omenjeni izdelki se pogosto tudi promovirajo kot učinkoviti pripomočki za opuščanje kajenja, a tudi na tem področju ni na voljo zadosti kakovostnih raziskav, da bi lahko sklepali zaključke o njihovi vlogi v opuščanju kajenja. Na voljo so številne preizkušene in varne, registrirane in nadzorovane vrste medikamentozne pomoči pri opustitvi kajenja (nikotinsko nadomestno zdravljenje in zdravila na recept), zato ni razloga za uporabo še nepreverjenih izdelkov. Poleg tega veliko podatkov tudi kaže, da uporaba teh izdelkov pogosto vodi v dvojno uporabo (uprabniki tudi kadijo cigarete) ali pa v dolgoročno uporabo teh izdelkov ter vzdrževanje zasvojenosti, pri čemer naj še enkrat poudarimo, da njihova dolgoročna varnost še ni ustrezno raziskana. Zdravju škodljiva je lahko tudi izpostavljenost dimu EC ali tobačnemu dimu OTI med tistimi, ki teh izdelkov ne uporabljajo, saj v prostorih uporaba teh izdelkov zviša ravni zdravju škodljivih snov. Tobačni izdelki, vključno z OTI, in EC pa ne škodujejo le zdravju posameznikov, ampak pomembno ogrožajo tudi okolje.

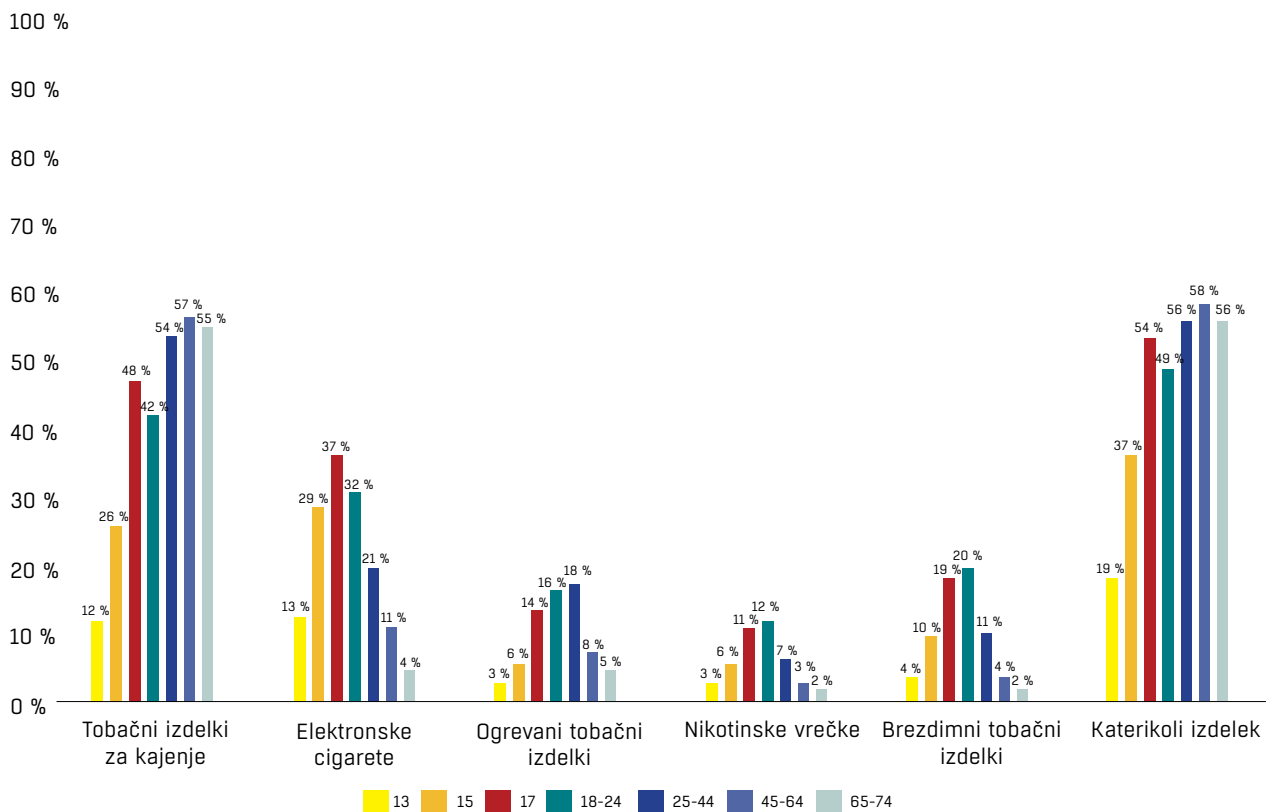
Proizvajalci si želijo, da bi te izdelke, ki jih sami večinoma označujejo kot manj škodljive in čistejše, države regulirale manj strogo kot konvencionalne tobačne izdelke. S številnimi različnimi izdelki, ki se hitro spreminjajo in razvijajo, z novimi vrstami izdelkov, z različnimi trditvami, da so brezdimni, varnejši, brez tobaka, učinkoviti v opuščanju kajenja idr. industrija in prodajalci ustvarjajo zmedo, predvsem pri političnih odločevalcih. Med mladimi in uporabniki te široko razširjene trditve industrije privedejo do napačnih zaznav izdelkov, k čemur pripomorejo še različni podatki v teh izdelkih, predvsem številne raznolike arome. Vendar pa pomanjkanje dokazov, omejitve raziskav in nejasnosti glede dolgoročnih učinkov teh izdelkov na zdravje posameznika in javno zdravje zahtevajo previdnostni pristop in strogo regulacijo s ciljem, da ne pride do ponovitve zgodovine s področja cigaret in predvsem do z nikotinom zasvojenih generacij otrok, mladostnikov in mladih odraslih. Uporaba teh izdelkov je pomemben javnozdravstveni problem, prihod teh izdelkov na trg pa predstavlja edinstvene izzive za regulacijo teh izdelkov.

Graf 1: Odstotek uporabnikov različnih tobačnih in nikotinskih izdelkov kadar koli v življenju med mladostniki (13-, 15- in 17-letniki) in odraslimi (18-74 let) v Sloveniji, 2022.



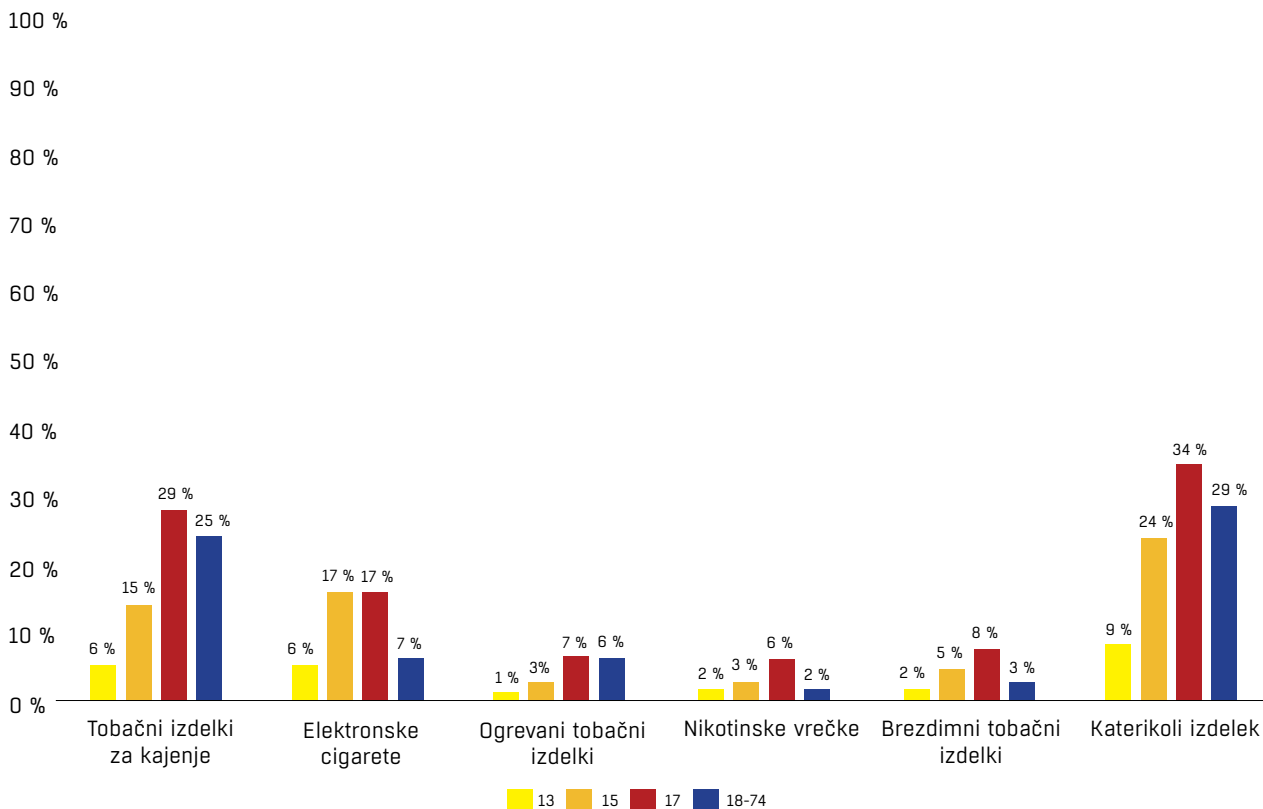
Vir: preliminarni podatki iz nacionalnih vprašanj v raziskavi HBSC 2022, podatki iz spletne raziskave PANDA 2022.

Graf 2: Odstotek uporabnikov različnih tobačnih in nikotinskih izdelkov kadar koli v življenju med mladostniki (13-, 15- in 17-letniki) in odraslimi (18-74 let) po starostnih skupinah v Sloveniji, 2022.



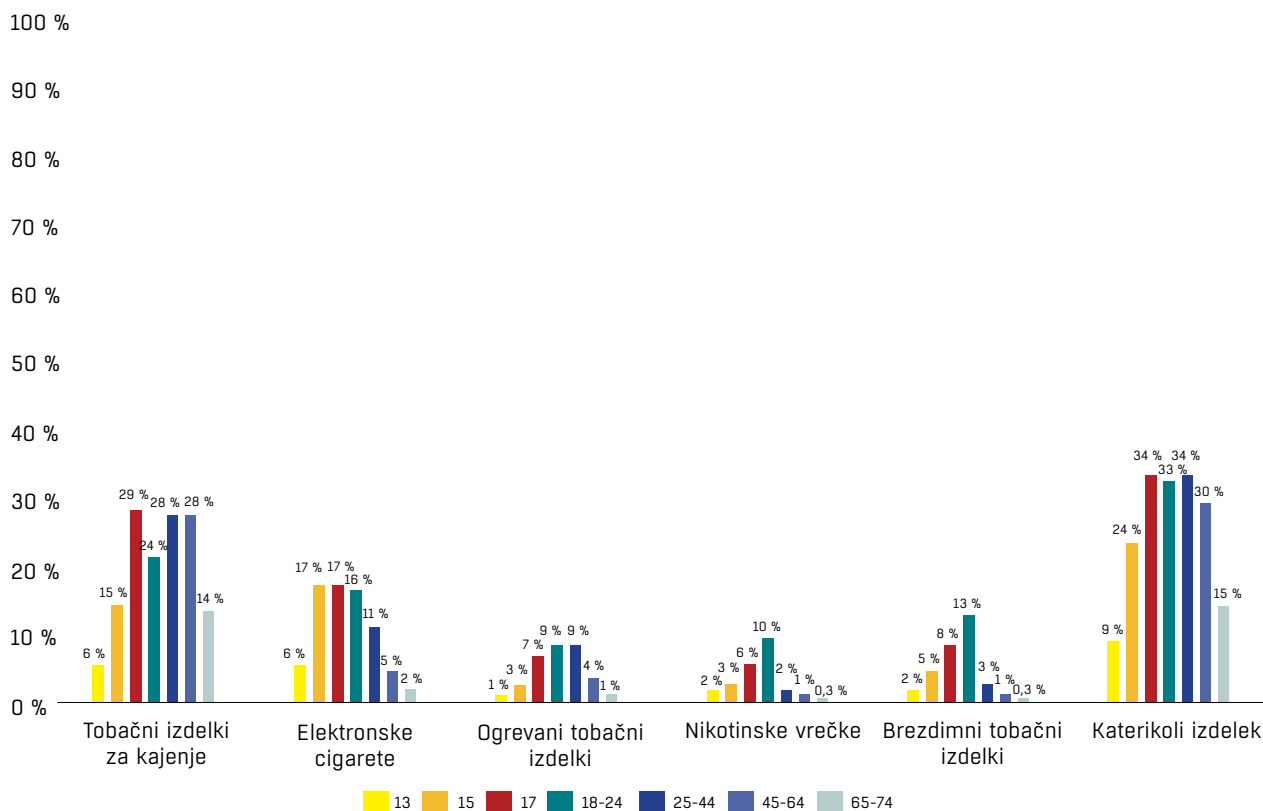
Vir: preliminarni podatki iz nacionalnih vprašanj v raziskavi HBSC 2022, podatki iz spletne raziskave PANDA 2022.

Graf 3: Odstotek trenutnih uporabnikov različnih tobačnih in nikotinskih izdelkov med mladostniki (13-, 15- in 17-letniki) in odraslimi (18-74 let) v Sloveniji, 2022.



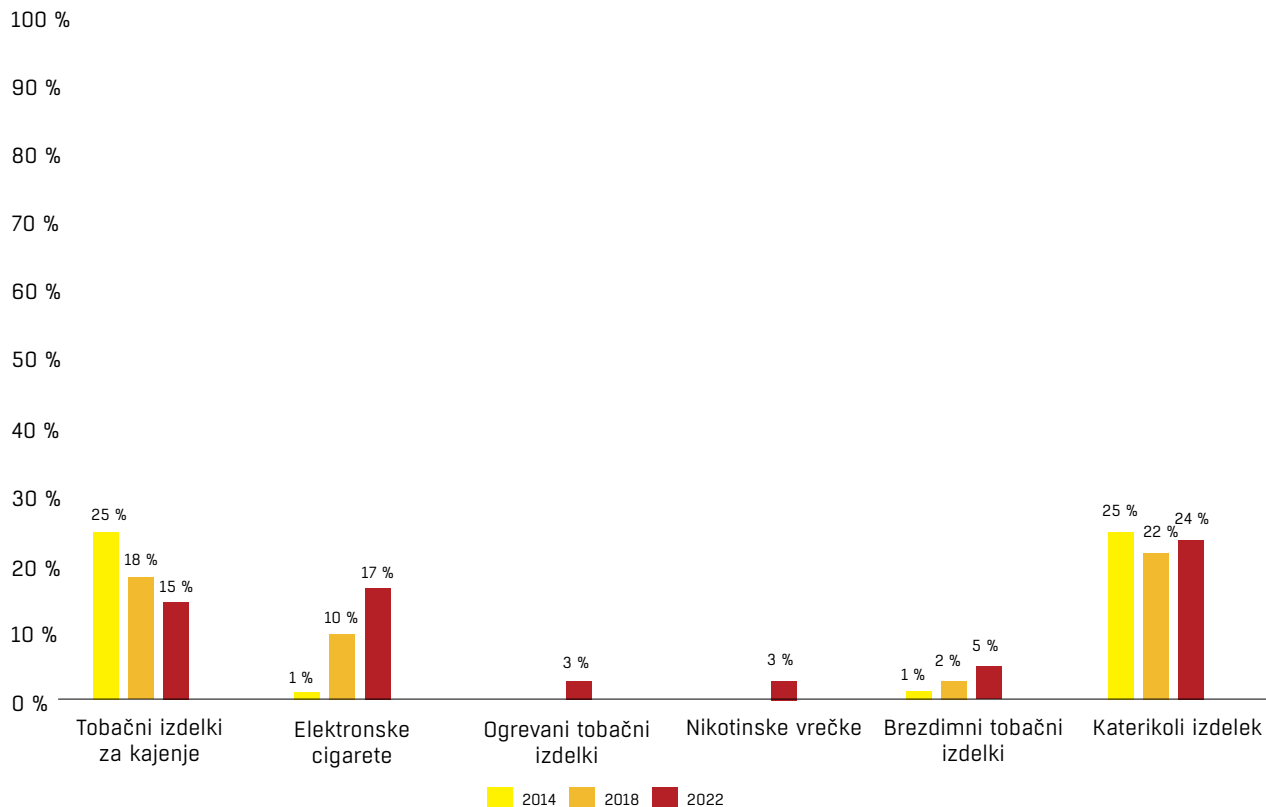
Vir: preliminarni podatki iz nacionalnih vprašanj v raziskavi HBSC 2022, podatki iz spletne raziskave PANDA 2022.

Graf 4: Odstotek trenutnih uporabnikov različnih tobačnih in nikotinskih izdelkov med mladostniki (13-, 15- in 17-letniki) in odraslimi (18-74 let) po starostnih skupinah v Sloveniji, 2022.



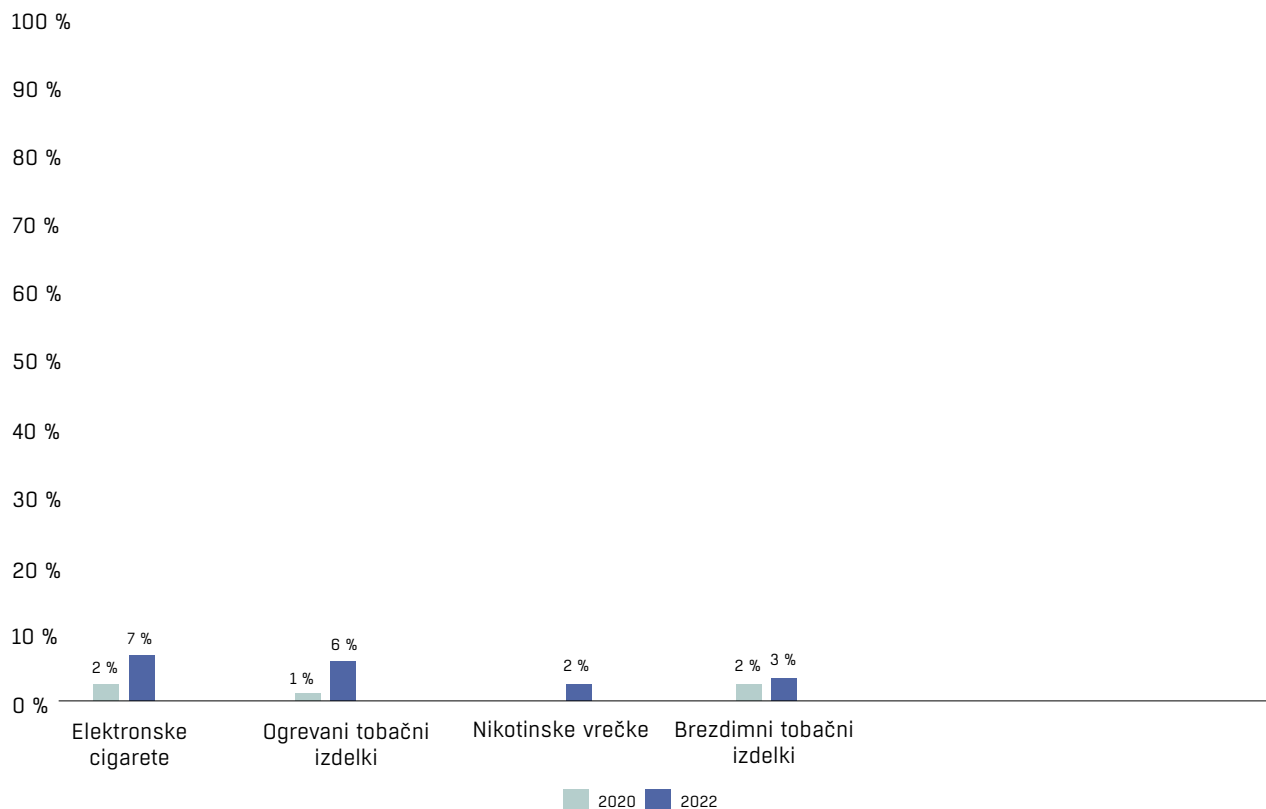
Vir: preliminarni podatki iz nacionalnih vprašanj v raziskavi HBSC 2022, podatki iz spletne raziskave PANDA 2022.

Graf 5: Odstotek trenutnih uporabnikov različnih tobačnih in nikotinskih izdelkov med 15-letnimi mladostniki v Sloveniji, 2014, 2018 in 2022.



Vir: podatki iz nacionalnih vprašanj v raziskavi HBSC 2014 in 2018, preliminarni podatki iz nacionalnih vprašanj v raziskavi HBSC 2022.

Graf 6: Odstotek trenutnih uporabnikov različnih tobačnih in nikotinskih izdelkov med odraslimi (18–74 let) v Sloveniji, 2020 in 2022.



Vir: podatki iz raziskave CINDI 2020, podatki iz spletne raziskave PANDA 2022.

## LITERATURA

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020, 396(10258):1223-1249.
2. Koprivnikar H, Zupanič T. Tobaku pripisljiva umrljivost v Sloveniji 1997-2019. Ljubljana: NIJZ, 2021.
3. Zakon o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov (ZOUTPI). Uradni list RS, št. 9/17 in 29/17.
4. Koprivnikar H, Korošec A, Rehberger M, Lavtar D, Zupanič T, Rudolf A. Pregled najnovejših podatkov o uporabi tobačnih in povezanih izdelkov v Sloveniji. Ljubljana: NIJZ, 2021.
5. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, Nguyen M, Martin M, Beckwith K, et al. Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Med J Aust*. 2023 Apr 3;218(6):267-275.
6. Gaur S, Agnihotri R. Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols-a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res*. 2019 Apr;188(2):295-315.
7. Miller DR, Buettner-Schmidt K, Orr M, Rykal K, Niewojna E. A systematic review of refillable e-liquid nicotine content accuracy. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2021 Jan-Feb;61(1):20-26.
8. Lim CCW, Sun T, Leung J, Chung JYC, Gartner C, Connor J, et al. Prevalence of Adolescent Cannabis Vaping: A Systematic Review and Meta-analysis of US and Canadian Studies. *JAMA Pediatr*. 2022 Jan 1;176(1):42-51.
9. Effah F, Taiwo B, Baines D, Bailey A, Marczylo T. Pulmonary effects of e-liquid flavors: a systematic review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2022 Oct 3;25(7):343-371.
10. Tran V, Mian M, Sreedharan S, Robertson R, Saha A, Tadakamadla SK, et al. Oral and Maxillofacial Injuries Associated With E-Cigarette Explosions: A Systematic Review and Management Guidelines Proposal. *J Oral Maxillofac Surg*. 2023 May;81(5):583-592.
11. Vyncke T, De Wolf E, Hoeksema H, Verbelen J, De Coninck P, Buncamper M, et al. Injuries associated with electronic nicotine delivery systems: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Oct;89(4):783-791.
12. Rahman A, Alqaisi S, Alzakhari R, Saith S. Characterization and Summarization of the Impact of electronic Cigarettes on the Cardiovascular System: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 May 26;15(5):e39528.
13. Siddiqi TJ, Rashid AM, Siddiqi AK, Anwer A, Usman MS, Sakhi H, et al. Association of Electronic Cigarette Exposure on Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Apr 22;48(9):101748.
14. Bandara NA, Zhou XR, Alhamam A, Black PC, St-Laurent MP. The genitourinary impacts of electronic cigarette use: a systematic review of the literature. *World J Urol*. 2023 Jul 31.
15. Szumilas K, Szumilas P, Grzywacz A, Wilk A. The Effects of E-Cigarette Vapor Components on the Morphology and Function of the Male and Female Reproductive Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 24;17(17):6152.
16. Sharma A, Gupta I, Venkatesh U, Singh AK, Golamari R, Arya P. E-cigarettes and myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023 Jan 15;371:65-70.
17. Li X, Zhang Y, Zhang R, Chen F, Shao L, Zhang L. Association Between E-Cigarettes and Asthma in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2022 Jun;62(6):953-960.
18. Xian S, Chen Y. E-cigarette users are associated with asthma disease: A meta-analysis. *Clin Respir J*. 2021 May;15(5):457-466.
19. Wills TA, Soneji SS, Choi K, Jaspers I, Tam EK. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *Eur Respir J*. 2021 Jan 21;57(1):1901815.
20. Khan AM, Ahmed S, Sarfraz Z, Farahmand P. Vaping and Mental Health Conditions in Children: An Umbrella Review. *Subst Abuse*. 2023 Apr 20;17:11782218231167322.
21. Becker TD, Arnold MK, Ro V, Martin L, Rice TR. Systematic Review of Electronic Cigarette Use (Vaping) and Mental Health Comorbidity Among Adolescents and Young Adults. *Nicotine Tob Res*. 2021 Feb 16;23(3):415-425.
22. Bourke M, Sharif N, Narayan O. Association between electronic cigarette use in children and adolescents and coughing a systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Oct;56(10):3402-3409.
23. Bagale K, Kulkarni R. A Systematic Review of the Literature Examining the Effects of Cigarette Smoke and e-Cigarette Vapor on the Virulence of Human Pathogenic Bacteria. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 30;19(19):12518.
24. Thiem DGE, Donkiewicz P, Rejaey R, Wiesmann-Imilowski N, Deschner J, Al-Nawas B, et al. The impact of electronic and conventional cigarettes on periodontal health-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2023 Sep;27(9):4911-4928.
25. Guo X, Hou L, Peng X, Tang F. The prevalence of xerostomia among e-cigarette or combustible tobacco users: A systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis*. 2023 Feb 9;21:22.
26. Ashour O, Al-Huneidy L, Noordeen H. The implications of vaping on surgical wound healing: A systematic review. *Surgery*. 2023 Jun;173(6):1452-1462.
27. Pisinger C, Rasmussen SKB. The Health Effects of Real-World Dual Use of Electronic and Conventional Cigarettes versus the Health Effects of Exclusive Smoking of Conventional Cigarettes: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 21;19(20):13687.
28. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, Unger JB, Galimov A. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev*. 2022 Mar 23;31(163):210215.
29. SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks), Scientific Opinion on electronic cigarettes, 16 April 2021. Pridobljeno 15. 9. 2023 s spletne strani: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/scheer\\_o\\_017.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/scheer_o_017.pdf).
30. WHO study group on tobacco product regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation: eighth report of a WHO study group. WHO Technical Report Series, No. 1029. Geneva: World Health Organization; 2021.
31. WHO study group on tobacco product regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation: ninth report of a WHO study group. (WHO Technical Report Series, No. 1047). Geneva: World Health Organization; 2023.

32. Snell LM, Nicksic N, Panteli D, Burke S, Eissenberg T, Fattore G, et al. Emerging electronic cigarette policies in European member states, Canada, and the United States. *Health Policy*. 2021 Apr;125(4):425-435.
33. Travis N, Knoll M, Cook S, Oh H, Cadham CJ, Sánchez-Romero LM, et al. Chemical Profiles and Toxicity of Electronic Cigarettes: An Umbrella Review and Methodological Considerations. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 20;20(3):1908.
34. Sharma P et al. Old Dog, New Tricks: A Review of Identifying and Addressing Youth Cannabis Vaping in the Pediatric Clinical Setting. *Clin Med Insights Pediatr*. 2023 Mar 25;17:11795565231162297.
35. Travis N, Knoll M, Cadham CJ, Cook S, Warner KE, Fleischer NL, et al. Health Effects of Electronic Cigarettes: An Umbrella Review and Methodological Considerations. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 25;19(15):9054. doi: 10.3390/ijerph19159054.
36. World Health Organization. Challenges posed by and classification of novel and emerging tobacco products Report by the Convention Secretariat. Document FCTC/COP/10/9, 11th July 2023, prepared for 10th session of COP to the WHO FCTC. Pridobljeno 27. 9. 2023 s spletne strani: <https://storage.googleapis.com/who-fctc-cop10-source/Main%20documents/fctc-cop10-9-en.pdf>.
37. El-Kaassamani M, Yen M, Talih S, El-Hellani A. Analysis of mainstream emissions, secondhand emissions and the environmental impact of IQOS waste: a systematic review on IQOS that accounts for data source. *Tob Control*. 2022 May 13:tobaccocontrol-2021-056986.
38. Svendsen C, James A, Matulewicz RS, Moreton E, Sosnowski R, Sherman S, et al. Carcinogenic biomarkers of exposure in the urine of heated tobacco product users associated with bladder cancer: A systematic review. *Urol Oncol*. 2022 Apr;40(4):149-160.
39. Braznell S, Van Den Akker A, Metcalfe C, Taylor GMJ, Hartmann-Boyce J. Critical appraisal of interventional clinical trials assessing heated tobacco products: a systematic review. *Tob Control*. 2022 Nov 8:tobaccocontrol-2022-057522.
40. Tattan-Birch H, Hartmann-Boyce J, Kock L, Simonavicius E, Brose L, Jackson S, et al. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 6;1(1):CD013790.
41. Heated tobacco products: summary of research and evidence of health impacts. Geneva: World Health Organization; 2023.
42. Ganguly K, Upadhyay S, Rahman M, Johanson G, Palmberg L. Expert opinion on heated tobacco products. Stockholm: Karolinska Institutet, 2022.
43. World Health Organization. Comprehensive report on research and evidence on novel and emerging tobacco products, in particular heated tobacco products, in response to paragraphs 2(a)–(d) of decision FCTC/COP8(22). Document FCTC/COP/10/10, 7th July 2023, prepared for 10th session of COP to the WHO FCTC. Pridobljeno 27. 9. 2023 s spletne strani: <https://storage.googleapis.com/who-fctc-cop10-source/Main%20documents/fctc-cop10-10-en.pdf>.
44. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Health Risk Assessment of Nicotine Pouches. Updated BfR Opinion No. 023/2022 of 7 October 2022. Pridobljeno 22. 9. 2023 s spletne strani: <https://www.bfr.bund.de/cm/349/health-risk-assessment-of-nicotine-pouches.pdf>
45. World Health Organization. Progress report on technical matters related to Articles 9 and 10 of the WHO FCTC (Regulation of contents and disclosure of tobacco products, including waterpipe, smokeless tobacco and heated tobacco products). Document FCTC/COP/10/7, 14th July 2023, prepared for 10th session of COP to the WHO FCTC. Pridobljeno 22. 9. 2023 s spletne strani: <https://storage.googleapis.com/who-fctc-cop10-source/Main%20documents/fctc-cop10-7-en.pdf>
46. Mallock N, Schulz T, Malke S, Dreijack N, Laux P, Luch A. Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. *Tob Control Online First*: 05 August 2022.
47. University of Bath. Tobacco Tactics: Nicotine Pouches. Last edited on 30th August 2023. Pridobljeno 28. 9. 2023 s spletne strani: <https://tobaccotactics.org/article/nicotine-pouches/>.
48. Valen H, Becher R, Vist GE, Holme JA, Mdala I, Elvsaa IØ, et al. A systematic review of cancer risk among users of smokeless tobacco (Swedish snus) exclusively, compared with no use of tobacco. *Int J Cancer*. 2023 Jul 21; Dec 15; 153(12):1942-1953.
49. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of Coronary Heart Disease Among Smokeless Tobacco Users: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. *Nicotine Tob Res*. 2019 Jan 1;21(1):25-31.
50. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, et al. Snus (Swedish smokeless tobacco) use and risk of stroke: pooled analyses of incidence and survival. *J Intern Med*. 2014 Jul;276(1):87-95.
51. Byhamre ML, Araghi M, Alfredsson L, Bellocco R, Engström G, Eriksson M, et al. Swedish snus use is associated with mortality: a pooled analysis of eight prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2021 Jan 23;49(6):2041-2050.
52. Brinchmann BC, Vist GE, Becher R, Grimsrud TK, Elvsaa IØ, Underland V, et al. Use of Swedish smokeless tobacco during pregnancy: A systematic review of pregnancy and early life health risk. *Addiction*. 2023 May;118(5):789-803.
53. Stjepanović D, Phartiyal P, Leung J, Lim CCW, Sun T, Chung JYC, et al. Efficacy of smokeless tobacco for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Tob Control*. 2022 Feb 23:tobaccocontrol-2021-057019.
54. World Health Organization. WHO study group on tobacco product regulation: report on the scientific basis of tobacco product regulation: fifth report of a WHO study group. WHO Technical report series; 989. World Health Organization, 2015.
55. National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. Smokeless Tobacco and Public Health: A Global Perspective. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, 2014.
56. Carlsson S, Andersson T, Araghi M, Galanti R, Lager A, Lundberg M, et al. Smokeless tobacco (snus) is associated with an increased risk of type 2 diabetes: results from five pooled cohorts. *J Intern Med*. 2017 Apr;281(4):398-406.
57. Leslie FM. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020

- Oct;197:173010.
58. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol*. 2015 Aug 15;593(16):3397-412.
  59. Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug;55:432-43.
  60. England LJ, Aagaard K, Bloch M, Conway K, Cosgrove K, Grana R, et al. Developmental toxicity of nicotine: A transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jan;72:176-189.
  61. Colyer-Patel K, Kuhns L, Weidema A, Lesscher H, Cousijn J. Age-dependent effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain: A systematic review of the human and animal literature comparing adolescents and adults. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Mar;146:105038.
  62. England LJ, Bunnell RE, Pechacek TF, Tong VT, McAfee TA. Nicotine and the Developing Human: A Neglected Element in the Electronic Cigarette Debate. *Am J Prev Med*. 2015 Aug;49(2):286-93.
  63. Adermark L, Galanti MR, Ryk C, Gilljam H, Hedman L. Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2021 Jul 12;7(3):00976-2020.
  64. Yoong SL, Hall A, Turon H, Stockings E, Leonard A, Grady A, et al. Association between electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine delivery systems with initiation of tobacco use in individuals aged < 20 years. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Sep 8;16(9):e0256044.
  65. O'Brien D, Long J, Quigley J, Lee C, McCarthy A, Kavanagh P. Association between electronic cigarette use and tobacco cigarette smoking initiation in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2021 Jun 3;21(1):954.
  66. Baenziger ON, Ford L, Yazidjoglou A, Joshy G, Banks E. E-cigarette use and combustible tobacco cigarette smoking uptake among non-smokers, including relapse in former smokers: umbrella review, systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3):e045603.
  67. Khouja JN, Suddell SF, Peters SE, Taylor AE, Munafò MR. Is e-cigarette use in non-smoking young adults associated with later smoking? A systematic review and meta-analysis. *Tob Control*. 2020 Mar 10;30(1):8-15.
  68. Soneji S, Sargent JD, Tanski SE, Primack BA. Associations between initial water pipe tobacco smoking and snus use and subsequent cigarette smoking: results from a longitudinal study of US adolescents and young adults. *JAMA Pediatr*. 2015 Feb;169(2):129-36.
  69. World Health Organization. Tobacco and its environmental impact: an overview. Geneva: World Health Organization; 2017.
  70. STOP - A Global Tobacco Industry Watchdog. The Tobacco Industry and the Environment, June 2021. Pridobljeno 29. 9. 2023 s spletne strani: <https://exposetobacco.org/wp-content/uploads/TI-and-environment.pdf>
  71. World Health Organization. Tobacco: Poisoning our planet. Pridobljeno 29. 9. 2023 s spletne strani: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/354579/9789240051287-eng.pdf?sequence=1>.
  72. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Raziskava Z zdravjem povezano vedenje v šolskem obdobju (HBSC). Pridobljeno 27. 9. 2023 s spletne strani: <https://nijz.si/podatki/podatkovne-zbirke-in-raziskave/raziskava-z-zdravjem-povezano-vedenje-v-solskem-obdobju-hbse-2018/>.
  73. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Raziskava o vplivu pandemije na življenje (SI-PANDA) 2020/2022. Pridobljeno 27. 9. 2023 s spletne strani: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/koronavirus/raziskava-o-vplivu-pandemije-na-zivljenje-si-panda-2020-2021/>.
  74. Koprivnikar H, Rehberger M, Lavtar D, Šinko M, Hočevar A. Tobačni in povezani izdelki - izsledki spletne raziskave nov/dec 2022. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2023.
  75. Predlog sprememb Zakona o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov (ZOUTPI). Pridobljeno 29. 9. 2023 s spletne strani: <https://e-uprava.gov.si/si/drzava-in-druzba/e-demokracija/predlogi-predpisov/predlog-predpisa.html?id=15189>.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>





25  
LET

*kliničnih  
raziskav  
v Sloveniji*

V 25 letih smo sponzorirali ali podprli 57 intervencijskih kliničnih raziskav, ki so gonilo razvoja in napredka v medicini, in s tem je več kot 780 bolnikov dobilo možnost inovativnega zdravljenja.

# Povezanost med rakom in onesnaževali, ki nastanejo v procesih sežiga in sosežiga odpadkov: krovni pregled literature

Correlation between cancer and pollutants formed from waste incineration and co-incineration processes: an umbrella review

Oblak Teja<sup>1</sup>, Carli Tanja<sup>2</sup>, Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Samec Niko<sup>3</sup>, Kuvec Andreja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor onkološke epidemiologije in register raka, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Univerza v Mariboru, Fakulteta za strojništvo, Katedra za energetsko, procesno in okoljsko inženirstvo, Smetanova ulica 17, 2000 Maribor

Korespondenca: doc. dr. Andreja Kuvec, dr. med.

E-mail: andreja.kuvec@mf.uni-lj.si

Poslano / Received: 5.10.2023

Sprejeto / Accepted: 26.10.2023

doi:10.25670/oi2023-007on

## IZVLEČEK

**Izhodišča:** V procesih sežiga in sosežiga odpadkov ter proizvodnje cementa se v okolje sproščajo izpusti, ki vsebujejo različna onesnaževala. Z namenom oceniti povezanost med rakom pri poklicno izpostavljenih in okoliških prebivalcih ter izpostavljenostjo okoljskim onesnaževalom iz sežigalnic, naprav za sosežig in cementarn smo si za cilj zadali izdelavo krovnega pregleda literature.

**Metode:** V krovni pregled literature so bile vključene metaanalize in sistematični pregledi literature v angleščini v obdobju od leta 1980 do leta 2023. Iskanje je bilo izvedeno v štirih podatkovnih zbirkah (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Reviews). Kakovost je bila ocenjena z orodjema AMSTAR-2 (metodologija) in GRADE (dokazi).

**Rezultati:** Izmed 7701 opredeljenih dokumentov jih je bilo v končno analizo vključenih 14 (pet metaanaliz, devet sistematičnih pregledov). Obstajajo nizki do zmerni dokazi o povezanosti med sarkomom mehkih tkiv in ne-Hodgkinovim limfomom z izpostavljenostjo dioksinom v okolici sežigalnic I. generacije, česar študije niso dokazale za sežigalnice naslednjih generacij. Zaenkrat ne razpolagamo z dokazi za sosežig. Pri delavcih v cementarnah I. do II. generacije obstaja nekaj zmernih dokazov o povezanosti med incidenco vseh rakov, pljučnega raka, raka ustne votline in žrela, prostate in želodca z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu. Velika večina dokazov je omejenih zaradi mešanih rezultatov, razlik v tehniki vprašanj, heterogenosti in potencialni pristranosti.

**Zaključek:** Obstajajo omejeni dokazi o povezanosti med rakom in izpostavljenostjo onesnaževalom iz sežigalnic I. in cementarn I. do II. generacije. Za oceno morebitne povezanosti med rakom in onesnaževali iz naj sodobnejših naprav za sosežig je smiselno načrtovati ciljne epidemiološke študije in študije notranje izpostavljenosti z uporabo humanega biomonitoringa.

**Ključne besede:** rak, odpadki, sežig, sosežig, cementarna, onesnaževala

## ABSTRACT

**Introduction:** During the process of waste incineration, co-incineration and cement production, various emissions are released into the environment containing different pollutants. The aim was to assess a possible association between exposure to pollutants emitted from co-/incinerators and cement plants and cancer in occupationally exposed persons and residents living near these plants.

**Methods:** Inclusion criteria for the umbrella review were meta-analyses and systematic literature reviews, English, period 1980–2023. Searches were performed in 4 databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Reviews). The quality of documents was assessed by AMSTAR-2 (methodology) and GRADE (evidence) tools.

**Results:** Of 7701 documents, 14 were finally included (5 meta-analyses, 9 systematic reviews). There is some low to moderate evidence of an association between soft tissue sarcomas and non-Hodgkin lymphomas in population exposed to dioxins near I.

generation incinerators, but there is no evidence for next generation incinerators. To date, there is no evidence for co-incinerators. There is moderate evidence for an association between incidence of all cancers, lung, prostate, stomach and oropharyngeal cancer and exposure to chromium in occupationally exposed persons at I.-II. generation cement plants. Most of the evidence is limited due to mixed results, differences in question' technique, heterogeneity, and potential bias.

**Conclusions:** There is limited evidence for an association between cancer and exposure to pollutants emitted from I. generation incinerators and I.-II. generation cement plants. To evaluate the possible association between pollutant emissions from the most modern co-incinerators, it seems reasonable to plan targeted epidemiological studies and human biomonitoring studies.

**Keywords:** cancer, waste, incineration, co-incineration, cement plant, pollutants

## UVOD

V Sloveniji rakava obolenja predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti in so na drugem mestu po vzroku umrljivosti (1). Razvoj raka je posledica številnih različnih dejavnikov tako varovalnih kot nevarnostnih, ki vplivajo na posameznika skozi več desetletij. Po ocenah Evropske agencije za okolje (*angl. Environmental European Agency, EEA*) je okrog 10 % primerov raka v Evropi možno pripisati izpostavljenosti okoljskim onesnaževalom in poklicni izpostavljenosti (2).

Na vznik raka največkrat vplivajo kombinacija nevarnostnih dejavnikov, trajanje in jakost izpostavljenosti ter čas od začetka izpostavljenosti (latentna doba), ki pa kljub temu ne morejo popolnoma pojasniti nastanka bolezni pri posamezniku.

Za izpostavljenost potencialno rakotvornim okoljskim onesnaževalom je značilno, da gre za dolgotrajno, intermitentno izpostavljenost nizkim koncentracijam kemičnih snovi, ki nastopajo v različnih kombinacijah in jih v telo vnašamo prek različnih poti (dihal, kože ali prebavi) (3, 4). Koncentracije onesnaževal, ki jim je izpostavljeno človeško telo, so najprej odvisne od količin, ki jih sprošča vir, oddaljenosti od vira onesnaževanja, nato od razpršitve in razredčitve ter odlaganja teh snovi v zraku, zemlji ter vodi. Obenem so odvisne od vremenskih in zemljepisnih pogojev na določenem območju ter koledarskega časa (4, 5). Iz teh razlogov je ugotavljanje in merjenje izpustov okoljskih onesnaževal ter potencialnih zdravstvenih učinkov izrazito kompleksno (4, 5).

Mednarodna agencija za raziskave raka (*angl. International Agency for Research on Cancer, IARC*) je med rakotvorna onesnaževala z najvišjo ravno znanstvenih dokazov (skupina I) uvrstila azbest, komponente niklja, arzena, šestvalentni krom, delce v zunanem zraku (delci  $PM_{10}$  in  $PM_{2,5}$ ) in poliklorirane bifenile (PCB) (6). Razen azbesta se večina navedenih onesnaževal v omejenih količinah nahaja tudi v izpustih, ki nastajajo v procesih sežiga in sosežiga odpadkov ter proizvodnje cementa (7).

Sežig in sosežig odpadkov je kontroliran oksidativni termični razpad odpadkov pri visokih temperaturah v za to tehnološko posebej zasnovanih napravah (8). Če je prvotni namen toplotna obdelava odpadkov, pri čemer se lahko izkoristi tudi pridobljena zgorevalna toplota, je naprava opredeljena kot sežigalnica (*angl. incinerator*) (8). Če je glavni namen tega procesa proizvodnja energije ali izdelkov (*angl. waste-to-energy*), kjer so odpadki uporabljeni kot glavno ali dodatno gorivo, pa govorimo o napravi za sosežig (*angl. co-incinerator*) (8).

V procesu sežiga in sosežiga nastanejo plinasti produkti zgorevanja in tekoči ali trdni ostanki, ki lahko vsebujejo težke kovine

(kadmij, krom, nikelj, svinec, arzen, živo srebro idr.) ter organske snovi (PCB, dioksini in furani, policiklični aromatski ogljikovodiki/PAH,  $PM_{10}$  in  $PM_{2,5}$  idr.) (7). Nastanek teh onesnaževal je odvisen od vrste odpadkov, pogojev zgorevanja in značilnosti postopkov za zmanjšanje onesnaževal (npr. procesi za zmanjšanje vsebnosti določenih težkih kovin in dušikovih oksidov, prašnih delcev, organskih snovi), hkrati pa tudi rednega vzdrževanja, obratovalnega monitoringa in tehnoloških nadgradenj (7).

Proizvodnja cementnega klinkerja poteka v cementarnah z žganjem surovinske moke. V procesu nastanka cementnega klinkerja lahko nastanejo izpusti  $PM_{10}$  in  $PM_{2,5}$ , dušikovih oksidov, žveplovega dioksida in ogljikovega oksida, organske snovi (dioksini, furani, PAH) in težke kovine (9). V preteklosti je ključno onesnaževalo v cementarnah predstavljalo azbest, dokazani dejavnik za nastanek malignega mezotelioma, uporaba azbesta v cementnih izdelkih pa je od leta 1996 dalje v Sloveniji prepovedana (9, 10).

Izpostavljenost onesnaževalom iz procesov sežiga, sosežiga in proizvodnje cementa je možna neposredno prek vdihanega onesnaženega zraka ali vnosa onesnažene zemlje ter posredno prek vnosa onesnažene hrane in vode (7), če niso dosežene ustrezne mejne vrednosti izpustov škodljivih snovi. Najbolj izpostavljena populacija so delavci v obratih ter okoliški prebivalci (4, 7). Že zgodnje študije so pokazale možno povezanost med izpusti onesnaževal iz sežigalnic in cementarn ter tveganjem, incidenco ali smrtjo zaradi nekaterih vrst raka (11, 12), pri čemer pa velja poudariti, da so bile stare sežigalnice in cementarne tehnološko neprimerljive s sedanjimi.

Povezanost in morebitno vzročnost med rakavimi obolenji in okoljskimi onesnaževali proučujejo multidisciplinarne toksikološke in epidemiološke študije. Metaanalize in sistematični pregledi literature pri tem predstavljajo najvišjo raven znanstvenih dokazov o potencialnih učinkih okoljskih onesnaževal na zdravje ljudi. Z namenom oceniti povezanost med rakavimi obolenji pri opazovanih skupinah (poklicno izpostavljeni; okoliški prebivalci) in izpostavljenostjo okoljskim onesnaževalom iz sežigalnic, naprav za sosežig in cementarn na najvišji ravni dokazov smo si za cilj zadali izdelavo krovnega pregleda literature.

## METODE

Krovni pregled literature je bil izveden z upoštevanjem kontrolnega seznama PRISMA 2020 (*angl. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (13). Za oblikovanje raziskovalnega vprašanja je bila uporabljena tehnika vprašanj PECO, ki je akronim za populacijo (*angl. Population*), izpostavljenost (*angl. Exposure*), kontrolo (*angl. Control*) in rezultate (*angl. Outcomes*).

## Vključitvena in izključitvena merila

Vključitvena merila po PECO so bila:

- P: poklicno izpostavljeni delavci, okoliški prebivalci vseh starosti;
- E: zunanja izpostavljenost okoljskim onesnaževalom (dioksini in furani, težke kovine, PAH, drobni delci idr.), ki nastajajo v procesih sežiga, sosežiga ali proizvodnje cementa, notranja izpostavljenost (izsledki humanega biomonitoringa);
- C: neizpostavljeni delavci oz. prebivalci;
- O: primarni izid – pojav raka (incidenca); sekundarni izidi – umrljivost zaradi raka, tveganje za raka, razširjenost (prevalenca), preživetje, koncentracije onesnaževal v bioloških vzorcih v okviru humanega biomonitoringa.

Glede na vrsto dokumentov so bili v krovni pregled literature vključeni metaanalize in sistematični pregledi literature v angleškem jeziku, objavljeni v obdobju od 1. 1. 1980 do 14. 6. 2023. Če je več dokumentov obravnavalo enak nabor primarnih študij, smo vključili samo najnovejšega.

Izključitvena merila so bila: dedni raki, cement kot del vsadkov ali protetičnih pripomočkov, izpostavljenost azbestu, pregledi literature druge vrste, primarne študije, poglavja v učbenikih in izključno metodološke študije.

### Iskalna strategija

Iskanje dokumentov je bilo izvedeno v štirih elektronskih bibliografskih zbirkah – PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection in Cochrane Reviews. Iskalna strategija je bila oblikovana na podlagi izrazov »rak«, »sežigalnica odpadkov«, »sosežig odpadkov«, »cementarna« in ustrezno prilagojena posamezni elektronski bibliografski zbirki (Priloga 1).

### Zbiranje, analiza in sinteza podatkov

Izbor člankov in ekstrakcijo podatkov je izvedla ena raziskovalka (TO), zbrane podatke pa sta nato pregledali dve neodvisni raziskovalki (TC, AK). Morebitne nejasnosti, povezane s pridobljenimi podatki, so raziskovalke reševale na podlagi medsebojne uskladitve.

V predhodno pripravljeno tabelo so bili izpisani naslednji podatki: mere za velikost učinka (deleži, stopnje, relativno tveganje (RT), razmerje obetov (RO), standardiziran količnik incidence (SKI) ali umrljivosti (SKU), inkrementalno življenjsko tveganje raka, indeks/količnik ali razmerje ogroženosti) in koncentracije onesnaževal v bioloških vzorcih. Članki so bili razvrščeni v skupine glede na vrsto dokumenta (metaanaliza, sistematični pregled literature), podatki pa analizirani kvalitativno in prikazani na način, kot so bili navedeni v dokumentih, brez dodatnega vpogleda v obravnavane primarne študije. Rezultati metaanaliz so prikazani v obliki skupnega oz. celokupnega učinka, heterogenost študij pa je izračunana z indeksom  $I^2$  (test statistične značilnosti Cochran  $Q - p < 0,1$ ).

### Ocena kakovosti

Metodološka kakovost vključenih dokumentov je bila ocenjena z uporabo dveh orodij, tj. orodij AMSTAR-2 (*angl. A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*; motenje in tveganja za pristranosti) (14) in GRADE (*angl. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; kakovost dokazov) (15). Na podlagi GRADE je bila ocenjena kakovost dokazov v dokumentih razvrščena od zelo nizke, nizke, zmerne do visoke. Izhodišče vsakega dokumenta je bila predpostavka, da gre za visoko kakovost dokazov, ki se je pri vrednotenju ustrezno zniževala, in sicer glede na ocenjeno tveganje za pristranost, nedoslednost, posrednost, nenatančnost in pristranost objave. Oceno kakovosti je izvedla ena raziskovalka (TO).

### REZULTATI

Z iskalno strategijo je bilo opredeljenih 7.701 dokumentov, v kvalitativno analizo pa vključenih 14, in sicer pet metaanaliz in devet sistematičnih pregledov literature (16–29). Diagram poteka skozi vse faze izvedbe krovne pregleda literature PRISMA prikazuje Slika 1.

V Prilogi 2 so opisane značilnosti vključenih dokumentov in ocena njihove metodološke kakovosti.

Najpoznejši datum posodobitve iskanja v dokumentih je bil december 2021. V dokumentih so bile večinoma obravnavane primarne kohortne študije ( $n = 10$ ), študije primerov s kontrolami ( $n = 9$ ) in ekološke študije ( $n = 6$ ), v manjši meri pa presečne študije ( $n = 1$ ), študija proporcionalne umrljivosti ( $n = 1$ ), analiza življenjskega cikla ( $n = 2$ ) in posamična ocena vplivov na zdravje ter ocena zdravstvenih tveganj ( $n = 1$ ); v enem dokumentu avtorji niso opredelili vpisanih študij. Časovni obseg primarnih študij je zajemal obdobje od leta 1948 do leta 2020. Večinoma so dokumenti obravnavali cementarne ( $n = 6$ ), sežigalnice ( $n = 5$ ) in simulacije naprav za sosežig ( $n = 2$ ) ter izpostavljenost izpustom v zraku, vodi, zemlji in prek kože. Opazovane populacije v dokumentih so bili okoliški prebivalci – odrasli ( $n = 10$ ) in otroci ( $n = 8$ ) ter poklicno izpostavljeni delavci ( $n = 7$ ). Kontrolne populacije so bili prebivalci v večji oddaljenosti od industrijskega obrata kot opazovana populacija, splošna populacija na določenem zemljepisnem območju, neizpostavljeni delavci, poklicno izpostavljeni delavci (slednji kot kontrola okoliškim prebivalcem) in prebivalci z območja z nižjimi koncentracijami onesnaževal.

Ocena izpostavljenosti je temeljila na izpustih, ki nastajajo v procesih sežiga, sosežiga različnih vrst odpadkov in cementarn v njihovi oddaljenosti, z zemljepisnim območjem ali z disperzijskimi modelom; obravnavali so tudi izpostavljenost posamičnim onesnaževalom: šestvalentni krom ( $n = 1$ ), cementni prah ( $n = 4$ ), portlandski cement ( $n = 1$ ).

Odločitev za razdelitev sežigalnic na tri generacije in vmesna obdobja je temeljila na časovnici zakonskih aktov, sprejetih v Evropski uniji (I. generacija: obdobje do leta 1989, II. generacija – obdobje od leta 1989 do leta 2006, III. generacija – obdobje od leta 2006 naprej) (20, 30).

### Povzetek rezultatov po vrstah raka

Povzetek statistično značilnih rezultatov metaanaliz po vrstah raka in z oceno kakovosti dokazov navajamo v Tabeli 1, povzetek statistično značilnih rezultatov sistematičnih pregledov literature pa v Tabeli 2 (razširjeni tabeli z vsemi rezultati sta v Prilogah 3 in 4). V Prilogi 5 navajamo rezultate študij humanega biomonitoringa.

Slika 1 – PRISMA diagram poteka skozi faze izvedbe krovnega pregleda literature povezanosti med rakavimi obolenji pri poklicno izpostavljenih ljudeh in okoliških prebivalcih ter okoljskimi onesnaževali v procesih sežiga, sosežiga, proizvodnje cementa.

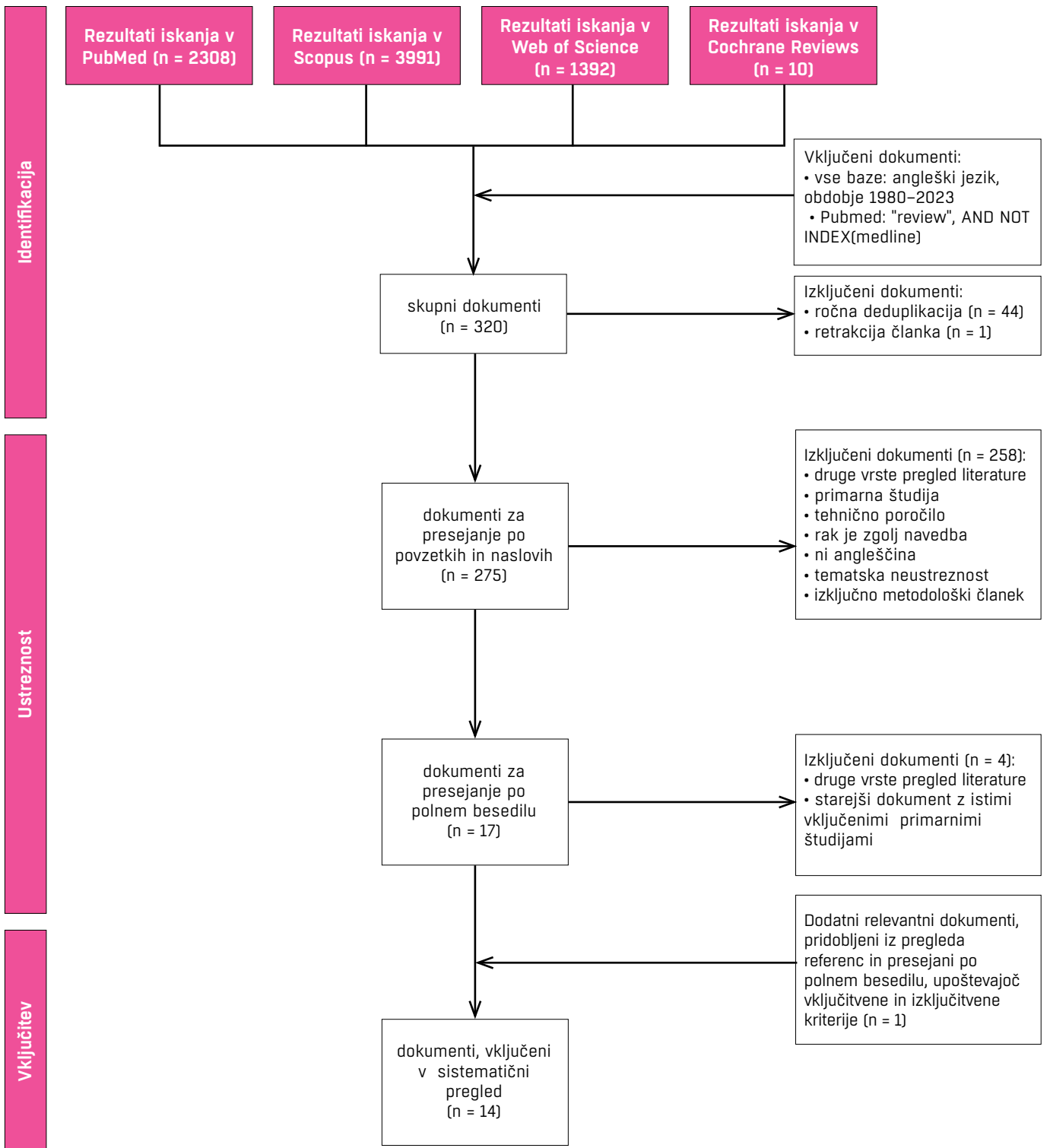


Tabela 1: Povzetek statistično značilnih rezultatov metaanaliz z oceno kakovosti dokazov.

Avtor	Število študij	Izpostavljenost	Izidi - skupna velikost učinka metaanalize in učinek v podanalizi (95 % interval zaupanja)	Heterogenost ( $I^2$ ; $p < 0,1$ )	Kakovost dokazov
<b>VSI RAKI</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	17 43	krom krom	SKI: 1,06 (1,04; 1,09) • delavci v cementarni 1,07 (1,04; 1,10) SKU: 1,07 (1,01; 1,15) • moški 1,14 (1,06; 1,23) • delavci v cementarni 1,24 (1,07; 1,43)	39,4 %; $p = 0,049$ • 28,5 %; $p = 0,24$ 85,1 %; $p < 0,001$ • 79 %; $p < 0,001$ • 79 %; $p < 0,001$	zmerna +++
<b>RAKI DIHAL</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	30 66	krom krom	SKI: 1,27 (1,19; 1,36) • moški 1,29 (1,2; 1,38) • delavci v cementarni 1,26 (1,17; 1,37) SKU: 1,33 (1,19; 1,48) • moški 1,48 (1,35; 1,62)	5,8 %; $p = 0,375$ • 4,8 %; $p = 0,4$ • 0 %; $p = 0,71$ 81,7 %; $p < 0,001$ • 54,9 %; $p < 0,001$	zmerna +++
<b>RAK GRILA</b> Baek 2022 <sup>(16)</sup> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	2 10	okolica sežigalnice krom	tveganje: • ženske 1,81 (1,1; 3,01) SKI: • moški 1,43 (1,03; 1,99)	• 0 %; $p = 0,91$ • 0 %; $p = 0,98$	nizka ++ zmerna +++
<b>PLJUČNI RAK</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	14 44	krom krom	SKI: 1,28 (1,2; 1,37) • moški 1,31 (1,21; 1,41) • delavci v cementarni 1,27 (1,17; 1,38) SKU: 1,31 (1,17; 1,47) • moški 1,49 (1,35; 1,65)	35,2 %; $p = 0,09$ • 28,6 %; $p = 0,19$ • 0 %; $p = 0,53$ 86,2 %; $p < 0,001$ • 66,5 %; $p < 0,001$	zmerna +++
<b>MEZOTELIOM PLEVRE</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	3	krom	SKI: 1,73 (1,08; 2,77)	0 %; $p = 0,76$	zmerna +++
<b>RAK USTNE VOTLINE IN ŽRELA</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	16	krom	SKI: 1,3 (1,11; 1,54) • moški 1,3 (1,11; 1,56) • delavci v cementarni 1,27 (1,05; 1,53)	4,3 %; $p = 0,4$ • 4,3 %; $p = 0,4$ • 24,8 %; $p = 0,2$	zmerna +++
<b>RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE</b> Cohen 2014 <sup>(27)</sup>	3	portlandski cement	SKI: 1,38 (1,02; 1,88)	13 %; $p = 0,317$	zelo nizka
<b>ŽELODČNI RAK</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	14	krom	SKI: 1,2 (1,08; 1,32) • moški 1,23 (1,11; 1,36) • delavci v cementarni 1,3 (1,17; 1,45)	43,3 %; $p = 0,04$ • 53,7 %; $p = 0,02$ • 33,4 %; $p = 0,18$	zmerna +++
<b>RAKI SEČIL</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	36	krom	SKU: 1,2 (1,07; 1,35) • moški 1,39 (1,18; 1,65)	35 %; $p = 0,02$ • 28,4 %; $p = 0,12$	zmerna +++
<b>RAK MEHURJA</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	16	krom	SKU: 1,24 (1,05; 1,47) • moški 1,36 (1,08; 1,72)	35,9 %; $p = 0,08$ • 0 %; $p = 0,54$	zmerna +++
<b>RAK PROSTATE</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	9	krom	SKI: 1,15 (1,08; 1,22) • delavci v cementarni 1,08 (1,01; 1,16)	2,1 %; $p = 0,03$ • 0 %; $p = 0,83$	zmerna +++
<b>RAK MOD</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	4	krom	SKU: 2,55 (1,38; 4,71)	16,9 %; $p = 0,31$	zmerna +++
<b>RAK ŠČITNICE</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	3	krom	SKU: 2,41 (1,19; 4,87)	31,2%; $p = 0,23$	zmerna +++
<b>RAK KOSTI</b> Deng 2019 <sup>(24)</sup>	5	krom	SKU: 2,06 (1,12; 3,81)	0 %; $p = 0,42$	zmerna +++

Opombe: krom – šestvalentni krom [Cr(VI)], RT – relativno tveganje, RO – razmerje obolevnosti, SKI – standardizirani količnik incidence, SKU – standardizirani količnik umrljivosti.

Tabela 2: Povzetek statistično značilnih rezultatov sistematičnih pregledov literature z oceno kakovosti dokazov.

Avtor objave	Število študij	Izpostavljenost	Izidi (95 % interval zaupanja) ob koncentraciji izpostavljenosti ali oddaljenosti od obrata	Kakovost dokazov
<b>VSI RAKI</b> Vinti 2021 <sup>(17)</sup> , Negri 2020 <sup>(20)</sup> , Mattiello 2013 <sup>(28)</sup> Tait 2020 <sup>(18)</sup> Cole-Hunter 2020 <sup>(22)</sup>	1 3 1 1 1 1	težke kovine (okolica sežigalnice) okolica sežigalnice, simulacija sosežiga krom (simulacija sosežiga) plini klorovodikova (simulacija sosežiga) okolica cementarne težke kovine, dioksini, PCB (okolica sežigalnice)	umrljivost RT ženske 1,47 (1,09; 1,99) (> 2 ng/m <sup>3</sup> , ≤ 3,5 km) umrljivost RT 1,06 (1,04; 1,09) blago povečano življenjsko tveganje raka največji kvocient ogroženosti za raka SKU 1,04 (1,01; 1,07) (≤ 5 km) incidenca RT ženske 0,671 (0,370; 0,971)	zelo nizka +, zmerna +++, nizka ++ zelo nizka + zmerna +++, nizka ++ nizka ++
<b>PLJUČNI RAK</b> Tait 2020 <sup>(18)</sup> , Mattiello 2013 <sup>(28)</sup> Raffetti 2019 <sup>(23)</sup> Mattiello 2013 <sup>(28)</sup>	1 1 1 1	težke kovine (okolica sežigalnice in drugih industrijskih obratov) okolica cementarne okolica cementarne okolica sežigalnice	umrljivost RT ženske pri visoki koncentraciji 2,14 (1,09; 4,2) in pri nizki 1,54 (1,01; 2,36) incidenca RO 4,81 (1,2; 19,19) (< 3 km) SKI moški 1,47 (1,29; 1,68) • incidenca RT 6,7 (p = 0,0098) • incidenca RT 1,10 (1,08; 1,12) 1. faza, 1,06 (1,05; 1,07) 2. faza (0-7,5 km), 1,14 (1,11; 1,17) 1. faza, 1,08 (1,07; 1,09) 2. faza (0-3 km)	zelo nizka +, nizka ++ nizka ++ nizka ++
<b>RAK PLEVRE</b> Raffetti 2019 <sup>(23)</sup>	1	okolica cementarne	SKU 1,59 (1,12; 2,06) (≤ 5 km)	nizka ++
<b>RAK DEBELEGA ČREVEVA IN DANKE</b> Tait 2020 <sup>(18)</sup> , Mattiello 2013 <sup>(28)</sup> Raffetti 2019 <sup>(23)</sup> Mattiello 2013 <sup>(28)</sup>	1 1 1 1	težke kovine (okolica sežigalnice) težke kovine (okolica sežigalnice) okolica cementarne težke kovine (okolica sežigalnice)	(debelo črevo) incidenca RT ženske 2,0 (1,3; 3,06) (1-2 ng/m <sup>3</sup> ) (debelo črevo) umrljivost RT moški 2,1 (1,1; 4,4) (1-2 ng/m <sup>3</sup> ) SKU 1,09 (1,03; 1,15) (≤ 5 km) RT 1,05 (1,03; 1,08) 1. faza, 1,02 (1,01; 1,03) 2. faza (0-7,5 km); 1,11 (1,07; 1,15) 1. faza, 1,04 (1,02; 1,06) 2. faza (0-3 km)	zelo nizka +, nizka ++ nizka ++ nizka ++
<b>RAK PERITONEJA</b> Raffetti 2019 <sup>(23)</sup>	1	okolica cementarne	SKU moški 1,61 (1,12; 2,24) (≤ 5 km)	nizka ++
<b>JETRNI RAK</b> Mattiello 2013 <sup>(28)</sup>	1	okolica sežigalnice	• incidenca – zmanjšanje tveganja: O/E 1,1 (1,00; 1,20) 1. faza, 1,06 (1,01; 1,11) 2. faza (0-7,5 km) • presežno tveganje za raka v drugem stadiju: 37 % (0-1 km)	nizka ++
<b>ŽELODČNI RAK</b> Khazaei 2020 <sup>(21)</sup> Mattiello 2013 <sup>(28)</sup>	1 1 1	okolica cementarne arzen v zemlji okolica sežigalnice težke kovine (okolica sežigalnice)	presežna umrljivost pri moških povečana umrljivostna stopnja incidenca – zmanjšanje tveganja O/E 1,06 (1,03; 1,09) 1.faza, 1,03 (1,02; 1,04) 2. faza (0-7,5 km); O/E 1,07 (1,02; 1,13) 1. faza, 1,05 (1,03; 1,08) 2. faza (0-3 km) umrljivost - presežno tveganje: ženske 2,51 (1,27; 4,97) (≤ 3,5 km, 1-2 ng/m <sup>3</sup> )	zelo nizka + nizka ++
<b>NE-HODGKINOV LIMFOM</b> Tait 2020 <sup>(18)</sup> , Negri 2020 <sup>(20)</sup> , Mattiello 2013 <sup>(28)</sup> , Negri 2020 <sup>(20)</sup> , Negri 2020 <sup>(20)</sup> , Tait 2020 <sup>(18)</sup> Mattiello 2013 <sup>(28)</sup> , Negri 2020 <sup>(20)</sup> , Mattiello 2013 <sup>(28)</sup>	1 1 1 1 1	dioksini (okolica sežigalnice) okolica sežigalnic dioksini (okolica sežigalnice) okolica sežigalnice dioksini (okolica sežigalnice)	incidenca RO 2,3 (1,4; 3,8) (0,0003-0,0016 pg/m <sup>3</sup> ) SKI 1,04 (1,01; 1,08); (0-7,5 km) incidenca RT ženske 1,12 (1,002; 1,251) SKI 1,27, 3 prostorski skupki (p = 0,00003) incidenca RT ženske 1,178 (1,013; 1,369)	zelo nizka +, zmerna +++, nizka ++ zmerna +++, zmerna +++, zelo nizka + nizka ++, zmerna +++, nizka ++
<b>LEVKEMIJE</b> Mattiello 2013 <sup>(28)</sup>	1	okolica sežigalnice	(otroc) umrljivost RT po selitvi k sežigalnici 2,1 (≤ 5 km od sežigalnice; p < 0,001), 2,17 (≤ 15 km od sežigalnice)	nizka ++
<b>RAK MEHURJA</b> Raffetti 2019 <sup>(23)</sup>	1	okolica cementarne	SKU 1,11 (1,02; 1,2) (≤ 5 km)	nizka ++
<b>RAK KOSTI</b> Raffetti 2019 <sup>(23)</sup>	1	okolica cementarne	(otroci) incidenca RO 3,89 (1,19; 12,77)	nizka ++
<b>SARKOMI MEHKIH TKIV</b> Tait 2020 <sup>(18)</sup> , Negri 2020 <sup>(20)</sup> , Tait 2020 <sup>(18)</sup> , Negri 2020 <sup>(20)</sup> , Mattiello 2013 <sup>(28)</sup> Mattiello 2013 <sup>(28)</sup> Negri 2020 <sup>(20)</sup> , Mattiello 2013 <sup>(28)</sup>	1 1 1 2	dioksini (okolica sežigalnice) okolica sežigalnice dioksini (okolica sežigalnice in drugih industrijskih obratov) dioksini (okolica sežigalnice)	RO 3,27 (1,35; 7,93) (≥ 6 fg/m <sup>3</sup> ) RO 31,4 (5,6; 176,1) (≤ 2 km ) incidenca RO 1,86 (1,11; 3,13) • RO 3,3 (1,24; 8,76) (≥ 32 let izpostavljenosti), RO ženske 2,41 (1,04; 5,59) (≥ 32 let izpostavljenosti) SKI 1,44 (p = 0,004), 1 prostorski skupek (16,3 ng TEQ/m <sup>3</sup> )	zelo nizka +, zmerna +++, zelo nizka +, zmerna +++, nizka + nizka ++ zmerna +++, nizka +
<b>DRUGI RAKI MEHKIH TKIV</b> Mattiello 2013 <sup>(28)</sup>	1	dioksini (okolica sežigalnic in drugih industrijskih obratov)	incidenca RO 3,27 (1,35; 7,93)	nizka ++
<b>NEMELANOMSKI KOŽNI RAK</b> Rauf 2020 <sup>(19)</sup>	1	krom na področju cementarne	umrljivost RT moški 9,44 (1,75; 39,42)	zelo nizka +

Opombe: PCB – poliklorirani bifenili, RT – relativno tveganje, RO – razmerje obetov, SKI – standardizirani količnik incidence, SKU – standardizirani količnik umrljivosti, O/E – razmerje med opazovanimi (angl. observed) glede na pričakovane (angl. expected) primere, ng – nanogram, pg – pikogram, fg – femtogram, TEQ – toksični ekvivalent, m<sup>3</sup> – kubični meter, km – kilometer.

## Vse vrste raka

Povezanost z vsemi vrstami raka so obravnavale štiri metaanalize in sedem sistematičnih pregledov literature.

Baek s sod. je v metaanalizi enajstih študij iz treh različnih evropskih držav preučeval povezanost med rakom in bivanjem v okolici sežigalnic (16). Skupna velikost tveganja za nastanek raka je bila enaka 1,0 (0,94–1,06), vendar je bila heterogenost vključenih primarnih študij zmerno velika ( $I^2 = 48,4\%$ ;  $p = 0,001$ ); prav tako ni bilo statistično značilno povečanega tveganja za raka v podanalizi tveganja po spolu, pri modelni izpostavljenosti in za smrt zaradi raka (16).

Sistematični pregledi literature, v katerih so proučevali povezanost med incidenco raka in izpostavljenostjo povečani koncentraciji dioksinov, težkih kovin in PBC v okolici sežigalnic, niso pokazali statistično značilno povečane incidence za raka (17, 18, 20). Cole-Hunter s sod. (2020) je za izpuste kroma, ki lahko izhajajo iz simuliranih najsodobnejših naprav za sosežig in imajo višje koncentracije od tarčnih, ugotovil blago povečano življenjsko tveganje za raka (22).

Nekaj sistematičnih pregledov literature je izpostavilo povečano tveganje za smrt zaradi vseh vrst raka pri ženskah (RT 1,47; 1,09–1,99) pri izpostavljenosti koncentracijam težkih kovin  $> 2$  ng/m v območju do 3,5 km oddaljenosti od sežigalnic (17, 28). Tudi Tait s sod. je poročal o povečanem tveganju za smrt zaradi vseh vrst raka v okolici sežigalnic in ob simulaciji sosežiga (RT 1,06; 1,04–1,09), vendar so rezultati primarnih študij izrazito omejeni (18). Modeliranje delovanja najsodobnejših naprav za sosežig je pokazalo, da največji količnik ogroženosti za vse rake obstaja v primeru motenega delovanja naprav predvsem zaradi povečanih izpustov plina klorovodika (22).

Deng s sod. je v metaanalizi, v kateri so proučevali povezanost med incidenco raka in izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu, ugotovil, da obstaja statistično značilno večja incidenca za vse vrste raka (SKI 1,06; 1,04–1,09;  $I^2 = 39,4\%$ ;  $p = 0,049$ ) pri izpostavljeni populaciji, prav tako je to pokazala podanaliza tveganja za delavce v cementarni in v študijah, izvedenih na evropski celini (24). Izpostavljenost šestvalentnemu kromu je bila povezana tudi z večjo umrljivostjo zaradi raka (SKU 1,07; 1,01–1,15), predvsem pri moških in delavcih v cementarni, vendar je bila med temi študijami zaznana velika heterogenost (76,9–85,1%,  $p < 0,001$ ) (24). Raffetti s sod. je v sistematičnem pregledu literature pokazal, da je prebivanje znotraj petih kilometrov od cementarne povezano z večjo umrljivostjo zaradi raka (SKU 1,04; 1,01–1,07) (23). Ostali dokumenti, v katerih so proučevali povezanost med incidenco raka oz. umrljivostjo zaradi vseh rakov in izpostavljenostjo cementnemu prahu ali portlandskemu cementu v cementarnah, niso pokazali statistično značilno povečane incidence in umrljivosti zaradi vseh rakov (26, 27).

Sistematična pregleda literature, v katerih so bili opazovana populacija otroci, nista pokazala povečane incidence ali umrljivosti zaradi raka v okolici sežigalnic (20, 28).

## Raki dihal

Povezanost z raki dihal sta obravnavali dve metaanalizi in dva sistematična pregleda literature. Deng s sod. je v metaanalizi pokazal statistično značilno povečano incidenco rakov dihal pri izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (SKI 1,27; 1,19–1,36;  $I^2 = 5,8\%$ ;  $p = 0,375$ ) predvsem pri moških in delavcih v cementarni ter povečano umrljivost zaradi rakov dihal (SKU 1,33; 1,19–1,48;  $I^2 = 81,7\%$ ;  $p < 0,001$ ) predvsem pri moških in v študijah, izvedenih na evropski celini, vendar je bila heterogenost študij zelo visoka (24). Mattiello s sod. je v sistematičnem pregledu

literature ugotovil, da povečana incidenca rakov dihal v bližini sežigalnice ni bila statistično značilna (28). V drugih dokumentih niso poročali o povečanem tveganju za pojav ali smrt zaradi rakov dihal v okolici cementarn (23, 27).

## Rak nosu in obnosnih votlin

Povezanost z rakom nosu in obnosnih votlin je obravnavala ena metaanaliza in en sistematični pregled literature. Tako Deng s sod. v metaanalizi kot Mattiello s sod. v sistematičnem pregledu literature nista ugotovila, da bi bilo tveganje za pojav raka nosu in obnosnih votlin manjše z oddaljevanjem od sežigalnice oziroma da bi bila incidenca raka nosu večja v primeru izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (24, 28).

## Rak grla

Povezanost z rakom grla so obravnavale štiri metaanalize in trije sistematični pregledi literature. Baek s sod. je v metaanalizi ugotovil povečano tveganje za pojav raka grla pri ženskah (podanaliza tveganja 1,81; 1,1–3,01;  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,91$ ), ki živijo v okolici sežigalnice, vendar je velikost učinka temeljila le na dveh primarnih študijah (16). Povečano incidenco raka grla pri moških (SKI 1,43; 1,03–1,99;  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,98$ ) so dokazali ob izpostavljenosti šestvalentnemu kromu, vendar skupna incidenca za vse vključene primarne študije ni bila statistično značilno povečana (24). Ostali dokumenti niso pokazali povečane incidence, tveganja ali umrljivosti zaradi raka grla v povezavi z izpostavljenostjo v okolici sežigalnic (17, 28) in cementarn (27, 29).

## Pljučni rak

Povezanost s pljučnim rakom so obravnavale štiri metaanalize in štiri sistematični pregledi literature.

Metaanaliza Baeka s sod. ni pokazala povečanega tveganja za pojav pljučnega raka v okolici sežigalnic (16). V drugi metaanalizi je Deng s sod. potrdil povečano incidenco pljučnega raka ob izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (SKI 1,28; 1,2–1,37;  $I^2 = 35,2\%$ ;  $p = 0,09$ ) in povečano umrljivost (SKU 1,31; 1,17–1,47;  $I^2 = 86,2\%$ ;  $p < 0,001$ ), pri obeh pa v podanalizi predvsem pri moških in v študijah, izvedenih v Evropi (24). Pri izpostavljenih delavcih v cementarnah je bila povečana incidenca pljučnega raka (24).

V enem sistematičnem pregledu so ugotovili povečano relativno tveganje za pljučnega raka pri prebivalcih, ki so prebivali v neposredni bližini sežigalnice (RT 6,7;  $p = 0,0098$ ), prav tako za pljučnega raka pri ženskah (RT 1,54; 1,01–2,36 in 2,14 (1,09–4,20), vendar so bili v tej primarni študiji v okolici še drugi viri onesnaževanja iz industrijskih obratov (28). Relativno tveganje za pljučnega raka se je pri oddaljevanju od sežigalnice statistično značilno zmanjševalo (RT z 1,10 na RT 1,06 pri oddaljenosti 0–7,5 km od sežigalnice in RT z 1,14 na RT 1,08 v oddaljenosti 0–3 km) (28). V dokumentu so pokazali še povečano umrljivost zaradi pljučnega raka pri ženskah, ki so bile izpostavljene visokim koncentracijam težkih kovin v okolici sežigalnic (RT 2,14; 1,09–4,2) v primerjavi s tistimi z nizko izpostavljenostjo, vendar je bilo relativno tveganje povečano tudi pri nizki izpostavljenosti (18). Vključene primarne študije s tovrstnimi rezultati so bile zgolj posamične.

V ostalih dokumentih niso ugotovili presežkov incidence ali umrljivosti ob izpostavljenosti proizvodnji cementa (26, 27) ali težkim kovinam v okolici sežigalnic (17, 28).

## Rak plevre

Povezanost z rakom plevre sta obravnavala ena metaanaliza in en sistematični pregled literature. Deng s sod. je v metaanalizi



ugotovil, da je povečana incidenca plevralnega mezotelioma povezana z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu (SKI 1,73; 1,08–2,77;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,76$ ) (24). V sistematičnem pregledu literature je Raffetti s sod. ugotovil povečano umrljivost zaradi plevralnega raka (SKU 1,59; 1,12–2,06) v oddaljenosti do 5 km od cementarne, vendar je bilo v pregled vključenih malo primarnih študij (23).

### Rak ustne votline in žrela

Deng s sod. je v edini vključeni metaanalizi ugotovil, da je povečana incidenca raka ustne votline in žrela statistično značilno povezana z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu (SKI 1,3; 1,11–1,54;  $I^2 = 4,3\%$ ,  $p = 0,4$ ), in to v podanalizi tveganja pri moških, delavcih v cementarni in v študijah z evropske celine. Presežkov umrljivosti niso dokazali (24).

### Rak dojke

Povezanost z rakom dojke pri ženskah sta obravnavali dve metaanalizi in trije sistematični pregledi literature. Nobeden od dokumentov, vključenih v krovnii pregled, ni pokazal statistično značilno povečane incidence ali umrljivosti zaradi raka dojke pri ženskah ob izpostavljenosti onesnaževalom v okolici sežigalnic (16, 17, 18, 24, 28).

### Raki prebavil

Edina metaanaliza ni pokazala povečane incidence ali umrljivosti zaradi raka prebavil pri izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (24).

### Rak debelega črevesa in danke

Povezanost z rakom debelega črevesa in danke (RDČD) so obravnavale tri metaanalize in štiri sistematični pregledi literature.

Baek s sod. v metaanalizi ni potrdil statistično značilno povečanega tveganja za pojav ali umrljivost zaradi RDČD v okolici sežigalnic (16). Tait in Mattiello s sod. sta v sistematičnih pregledih literature pokazala povečano incidenčno tveganje za raka debelega črevesa pri ženskah (RT 2,0; 1,3–3,06) (18, 28). Pri Mattiellu s sod. so v eni od vključenih primarnih študij pokazali, da se je incidenčno tveganje zaradi izpostavljenosti težkim kovinam zmanjševalo z oddaljevanjem do 7,5 km od sežigalnice (28). V bližini sežigalnic so ob izpostavljenosti težkim kovinam ugotovili tudi značilno povečano umrljivost zaradi raka debelega črevesa pri moških (RT 2,1; 1,1–4,4) (18, 28).

Metaanaliza Cohena s sod. je pokazala povezanost med povečano incidenco RDČD in izpostavljenostjo portlandskemu cementu (SKI 1,38; 1,02–1,88) (27). V sistematičnem pregledu Raffettija s sod. je bilo bivanje v razdalji do 5 km od cementarne povezano z blago povečano umrljivostjo zaradi RDČD (SKU 1,09; 1,03–1,15) (23). Obravnavanih primarnih študij je bilo malo. Ostali dokumenti niso pokazali presežkov incidence ali umrljivosti (17, 24, 27).

### Rak požiralnika, trebušne slinavke in peritoneja

Deng s sod. v edini metaanalizi ni pokazal značilno povečane incidence ali umrljivosti zaradi raka požiralnika in raka trebušne slinavke v povezavi z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu (24). Raffetti s sod. je v sistematičnem pregledu literature v eni primarni študiji navedel povečano umrljivost zaradi peritonealnega raka pri moških (SKU 1,61; 1,12–2,24), ki so bivali v razdalji 5 km do cementarne (23).

### Jetrni rak

Povezanost z jetrnim rakom je obravnavala ena metaanaliza in dva sistematična pregleda literature. Mattiello s sod. je v sistematičnem pregledu literature ugotovil statistično značilno povečano tveganje za jetrnega raka v drugem stadiju (37 %) pri prebivalcih v razdalji 1 km do sežigalnice (28). Prav tako je pokazal statistično značilno zmanjšano incidenčno tveganje za jetrnega raka pri izpostavljenosti težkim kovinam, dioksinom in PCB z oddaljevanjem 7,5 km od sežigalnice (RT z 1,1 na RT 1,06) (28). Ostali dokumenti niso navajali statistično značilnih presežkov jetrnega raka v povezavi s sežigalnicami (16, 17, 28).

### Želodčni rak

Povezanost z želodčnim rakom so obravnavale štiri metaanalize in trije sistematični pregledi literature.

Baek s sod. v metaanalizi in Vinti s sod. v sistematičnem pregledu literature nista ugotovila povečanega tveganja za pojav želodčnega raka v bližini sežigalnic (16, 17). Mattiello s sod. je v sistematičnem pregledu literature navedel statistično značilno zmanjšanje incidenčnega tveganja za jetrnega raka z oddaljevanjem 7,5 km od sežigalnice (z 1,06 na 1,03) (28). Povečano tveganje za smrt zaradi želodčnega raka (2,51; 1,27–4,97) pa so ugotovili pri ženskah v razdalji do 3,5 km od sežigalnice in pri koncentraciji težkih kovin 1–2 ng/m<sup>3</sup>, vendar je bil slednji interval zaupanja širok in vključenih primarnih študij malo (28).

Ugotovljena je bila povezanost med incidenco želodčnega raka in izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu (SKI 1,2; 1,08–1,32;  $I^2 = 43,3\%$ ,  $p = 0,04$ ), predvsem pri moških, delavcih v cementarni in v študijah, izvedenih v Evropi (24). V sistematičnem pregledu literature je Khazaei s sod. ugotovil povečano tveganje za smrt zaradi želodčnega raka pri prebivalcih v okolici cementarne in višjo stopnjo umrljivosti v povezavi z izpostavljenostjo arzenu (21). V dveh metaanalizah raziskovalci niso pokazali povezanosti z izpostavljenostjo cementnemu prahu (26, 27).

### Limfohematopoetski raki, Hodgkinov limfom in plazmocitom

Povezanost z limfohematopoetskimi raki, Hodgkinovim limfomom in plazmocitomom sta obravnavali dve metaanalizi in dva sistematična pregleda literature. V dokumentih raziskovalci niso ugotovili, da bi bila incidenca ali umrljivost zaradi limfohematopoetskih rakov v okolici sežigalnic statistično značilno povečana (16, 17, 28). Več dokumentov je pokazalo, da povečana incidenca Hodgkinovega limfoma ni povezana z bližino sežigalnice ali izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu (28, 24). Podobno velja za plazmocitom – avtorji več dokumentov zaključujejo, da povečana incidenca ali umrljivost zaradi plazmocitoma ni povezana z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu in drugim težkim kovinam ob sežigalnici (17, 24, 28).

### Ne-Hodgkinov limfom

Povezanost z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) sta obravnavali dve metaanalizi in štiri sistematični pregledi literature. V obeh metaanalizah raziskovalci niso ugotovili presežkov NHL pri prebivalcih v okolici sežigalnic ali ob izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (16, 24). V več sistematičnih pregledih literature pa so raziskovalci poročali o povečanih obeh za pojav NHL pri izpostavljenosti dioksinom (koncentracija 0,0004 pg/m<sup>3</sup>) v bližini sežigalnic (RO 2,3; 1,4–3,8), zlasti pri ženskah, prav tako je bila povečana incidenca pri odraslih prebivalcih v razdalji do 5 km od sežigalnice (SKI 1,04; 1,01–1,08) (18, 20, 28). Raziskovalci so ugotovili tudi značilne prostorske skupke NHL pri prebival-

cih v okolici sežigalnic (SKI 1,27) (20, 28). Statistično značilne povezanosti med incidenco NHL in izpostavljenostjo težkim kovinam ali dušikovim oksidom v okolici sežigalnic v sistematičnih pregledih literature raziskovalci niso ugotovili (17, 20). V populaciji otrok prav tako niso ugotovili statistično značilno višje incidence NHL v razdalji do 4 km od sežigalnice (20).

### Levkemije

Povezanost z levkemijami sta obravnavali dve metaanalizi in dva sistematična pregleda literature. Za odraslo populacijo dokumenti niso pokazali statistično značilne povezave med povečano incidenco, umrljivostjo zaradi levkemij ter bližino sežigalnic, izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu ali drugim težkim kovinam (16, 17, 24, 28).

Otroci, ki so se od rojstnega kraja preselili proti območju znotraj 5 km od sežigalnice, so imeli dvakrat večje tveganje za smrt zaradi levkemije, vendar je bilo težko ločiti vpliv izpustov sežigalnice od drugih virov onesnaževanja na istem območju (28).

### Raki sečil

Deng s sod. je v edini metaanalizi ugotovil, da je povečana umrljivost zaradi rakov sečil (SKU 1,2; 1,07–1,35;  $I^2 = 35\%$ ,  $p = 0,02$ ) statistično značilno povezana z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu, posebej pri moških in v evropskih študijah (24).

### Ledvični rak

Deng s sod. v edini metaanalizi ni ugotovil, da bi bila izpostavljenost šestvalentnemu kromu povezana z večjo incidenco ali umrljivostjo zaradi ledvičnega raka (24).

### Rak mehurja

Povezanost z rakom mehurja sta obravnavali dve metaanalizi in trije sistematični pregledi literature. V metaanalizi Baek s sod. ni dokazal povezave med povečanim tveganjem za raka mehurja in bivanjem v bližini sežigalnice (16). Deng s sod. je v drugi metaanalizi ugotovil, da je umrljivost zaradi raka mehurja povečana (SKU 1,24; 1,05–1,47;  $I^2 = 35,9\%$ ,  $p = 0,08$ ), v podanalizi predvsem pri moških, statistično značilno povezana z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu (24). Prav tako je Raffetti s sod. v sistematičnem pregledu literature dokazal, da je smrt zaradi raka mehurja povezana z bivanjem v razdalji do 5 km od cementarne (SKU 1,11; 1,02–1,2), vendar je bila primarna študija le ena (23). Raziskovalci v več različnih študijah niso ugotovili statistično značilne povezave med incidenco raka mehurja in bližino sežigalnice, izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu in drugimi težkimi kovinami v okolici sežigalnice (16, 17, 24).

### Rak prostate

Povezanost z rakom prostate je obravnavala ena metaanaliza in dva sistematična pregleda literature. Deng s sod. je v metaanalizi ugotovil povečano incidenco raka prostate ob izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (SKI 1,15; 1,08–1,22), predvsem pri delavcih v cementarni in v študijah z evropske celine, vendar je bila heterogenost zmerno velika ( $I^2 = 52,1–62,8\%$ ) (24). Tako Vinti s sod. kot Mattiello s sod. sta v sistematičnem pregledu literature pokazala, da večje incidenčno tveganje ali tveganje za umrljivost zaradi raka prostate v oddaljenosti do 3,5 km od sežigalnic ni bilo statistično značilno povezano z izpostavljenostjo težkim kovinam (17, 28).

### Rak mod

Deng s sod. je v edini metaanalizi ugotovil povečano umrljivost zaradi raka mod ob izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (SKU 2,55; 1,38–4,71;  $I^2 = 16,9\%$ ,  $p = 0,31$ ), a s širšim intervalom zaupanja (24).

### Rak možganov

Dokumenti (dve metaanalizi, dva sistematična pregleda literature) niso pokazali povečanega tveganja za raka možganov zaradi bivanja v bližini sežigalnice, izpostavljenosti šestvalentnemu kromu in drugim težkim kovinam (16, 17, 24, 28).

### Rak ščitnice

V edini metaanalizi je Deng s sod. ugotovil povečano umrljivost (SKU 2,41; 1,19–4,87;  $I^2 = 31,2\%$ ,  $p = 0,23$ ) zaradi raka ščitnice v povezavi z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu, vendar je bilo število študij nizko in interval zaupanja širši. Incidenca ni bila statistično značilno večja (24).

### Rak kosti

Povezanost z rakom kosti je obravnavala ena metaanaliza in dva sistematična pregleda literature. Deng s sod. je v metaanalizi ugotovil povečano umrljivost zaradi raka kosti pri izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (SKU 2,06; 1,22–3,81;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,42$ ) (24). Nasprotno, incidenca raka kosti ob izpostavljenosti težkim kovinam nasploh v okolici sežigalnice ni bila statistično značilno povečana (17).

Raffetti s sod. je v sistematičnem pregledu literature pri populaciji otrok, ki so bivali v okolici cementarne, ugotovil povečane obete za raka kosti (RO 3,78; 1,19–12,77), vendar je bil interval zaupanja širok, primarna študija pa le ena (23).

### Sarkom mehkih tkiv in drugi raki mehkih tkiv

Povezanost s sarkomi mehkih tkiv je obravnavala ena metaanaliza in štiri sistematični pregledi literature. Baek s sod. v metaanalizi in avtorji več sistematičnih pregledov literature niso pokazali presežnega tveganja za sarkom mehkih tkiv v okolici sežigalnic (16, 17, 20). Povečane obete (RO 3,27; 1,35–7,93; koncentracija dioksinov več kot 6 fg/m<sup>3</sup> TEQ) in prostorske skupke ter povečano incidenco (SKI 1,44;  $p = 0,004$ ; koncentracija dioksinov 16,3 ng TEQ/m<sup>3</sup>) za sarkome mehkih tkiv, tudi pri dolgotrajni poklicni izpostavljenosti v sežigalnici, ki znaša več kot 32 let (RO 3,3; 1,24–8,76), predvsem pri takšni dolgotrajni izpostavljenosti dioksinom pri ženskah (2,41; 1,04–5,59), so navajali v več sistematičnih pregledih literature (18, 20, 28). V primarni študiji so znotraj 2 km razdalje od sežigalnice ugotovili izrazito povečane obete za sarkom mehkih tkiv (RO 31,4; 5,6–176,1) (18, 20, 28). Večinoma je šlo za prvo generacijo sežigalnic ali za nizko število primerov bolezni, pri čemer je imela velikost učinka izjemno širok interval zaupanja. V sistematičnih pregledih literature niso poročali o presežni incidenci in tudi ne o presežni umrljivosti zaradi izpostavljenosti težkim kovinam v bližini sežigalnic (20, 28).

O večjih obetih za druge rake mehkih tkiv (RO 3,27; 1,35–7,93) pri izpostavljenosti dioksinom v bližini sežigalnic je v edinem sistematičnem pregledu literature poročal Mattiello s sod., vendar so bili prisotni še drugi viri onesnaževanja (28). Medtem Deng s sod. v edini metaanalizi ni ugotovil povečanega tveganja za razvoj teh rakov na račun izpostavljenosti šestvalentnemu kromu (24).

## Kožni rak

Deng s sod. je v edini metaanalizi ugotovil, da povečana incidenca ali umrljivost zaradi nemelanomskega kožnega raka in kožnega melanoma ni povezana z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu (24).

Prav tako Rauf s sod. v edinem sistematičnem pregledu literature ni pokazal, da bi bila povečana incidenca ali 30-letna prevalenca nemelanomskega kožnega raka statistično značilno povezana z izpostavljenostjo težkim kovinam, predvsem kromu na območju cementarne (19). Ugotovili pa so povečano umrljivost zaradi nemelanomskega kožnega raka pri moških (RT 9,44; 1,75–39,42), vendar z zelo širokim intervalom zaupanja (19).

## Humani biomonitoring

Dva sistematična pregleda literature sta podala oceno notranje izpostavljenosti dioksinom v okolici sežigalnic (17) in težkim kovinam ter drugim onesnaževalom v bližini cementarne (23) z uporabo humanega biomonitoringa. Rezultati humanega biomonitoringa so v dveh primarnih študijah pokazali povišano koncentracijo dioksinov in furanov v krvi prebivalcev v okolici sežigalnic, v krvi dojenčkov in v materinem mleku, medtem ko tretja primarna študija v 17-letnem obdobju ni pokazala statistično značilnih razlik v serumskih koncentracijah dioksinov pri izpostavljenih v primerjavi z neizpostavljenimi (17). V bližini cementarne so v krvi izpostavljenih preiskovancev zaznali povišane koncentracije kroma, niklja, kadmija, kisikovih prostih radikalov, dušikovega oksida, živega srebra, aluminija in arzena v primerjavi z neizpostavljenimi, v urinu pa so dokazali povišane koncentracije talija, kadmija, kroma, železa, živega srebra; kožni vbodni testi so bili večkrat pozitivni na krom in nikelj (23).

## Ocena kakovosti vključenih dokumentov

Pomanjkljivosti vključenih dokumentov, ocenjeni z orodjem AMSTAR-2, so bili: (i) nezadostna ocena tveganja za pristranosti, (ii) odsotnost pojasnila za izbor raziskovalnih zasnov, (iii) odsotnost občutljivostnih analiz, (iv) odsotnost podatkov o izključenih primarnih študijah ter (v) odsotnost poročanja o heterogenosti študij, navzkrižju interesov in financiranju vključenih študij.

Z orodjem GRADE je bila kakovost dokumentov ocenjena kot zmerna ( $n = 3,21\%$ ), nizka ( $n = 5,36\%$ ) in zelo nizka ( $n = 6,43\%$ ). Glavni razlogi za znižanje ocen so bili resno tveganje za pristranosti, nedoslednost in nenatančnost.

## RAZPRAVA

S krovnim pregledom literature smo ugotovili, da so dokazi o povezanosti med izpostavljenostjo onesnaževalom iz sežigalnic, naprav za sosežig in cementarn ter rakom omejeni in nezadostni zaradi izrazito mešanih rezultatov, težke primerljivosti zaradi heterogenosti in potencialnih pristranosti vključenih primarnih študij ter pomanjkanja primarnih študij. Primanjkljaj študij in dokazov je najbolj izrazit pri napravah za sosežig in presojanju učinkov na zdravje pri otrocih. Iz teh razlogov ne moremo trditi, da izpostavljenost onesnaževalom iz sežigalnic, naprav za sosežig in cementarn nima učinkov na zdravje.

V eni od štirih metaanaliz so raziskovalci sicer pokazali možno povezanost med povečano incidenco za raka grla in izpostavljenostjo v okolici sežigalnic pri ženskah, vendar sta bili primarni študiji zgolj dve, kakovost dokazov metaanalize pa ocenjena kot nizka. Za presojo te povezanosti bi potrebovali dodatne raziskave (16). Več sistematičnih pregledov literature je podalo nizke do

zmerne dokaze o povečanem tveganju za pojav NHL (največ 7,5 kilometrov/km oddaljenosti od sežigalnice) in sarkomov mehkih tkiv pri okoliških prebivalcih in delavcih, ki so bili izpostavljeni dioksinom v bližini sežigalnic I. generacije (do 2 km oddaljenosti) (18, 20, 28). Povečane obete za sarkom mehkih tkiv so pokazali tudi pri poklicni izpostavljenosti, daljši od 32 let (28). Kljub temu drugi dokumenti o dokazih za povezanost med rakavimi obolenji in izpostavljenostjo onesnaževalom iz sežigalnic II. in III. generacije te niso pokazali. Pri študijah na III. generaciji sežigalnic (po letu 2006) bi bil lahko možen vzrok odsotnost primerov raka zaradi daljše latentne dobe te bolezni (20).

Sistematični pregledi literature so nakazali možne povezanosti med incidenco in umrljivostjo zaradi raka in izpostavljenostjo težkim kovinam v okolici sežigalnic (vsi raki, pljučni rak, RDČD, želodčni in jetrni rak), vendar smo v teh pregledih ocenili kakovost dokazov kot zelo nizko ali nizko (17, 18, 28). Vključene primarne študije v teh dokumentih so bile posamične, tveganje za raka se je zmanjševalo z oddaljenostjo od sežigalnice, prisotno je bilo tudi motenje iz drugih industrijskih virov onesnaževanja. Raziskave kažejo, da med virom onesnaževal in izpostavljenostjo (naslovom prebivališča) ni linearne povezanosti, kar kaže na potrebo po uporabi kompleksnejših modelov izpostavljenosti (31). Prav tako velja omeniti, da so bili podatki o izpostavljenosti težkim kovinam agregirani, podatki o primerih raka pa uporabljeni na individualni ravni, zato je prisotna možnost ekološke napake (20).

V sistematičnem pregledu literature je ena primarna študija na populaciji otrok pokazala možno povečano tveganje za smrt zaradi levkemije, če so se izselili iz rojstnega kraja v območje, oddaljeno do največ 5 km od sežigalnice, vendar je bilo težko izločiti vpliv sežigalnice od drugih virov onesnaževanja, dokazi v dokumentu pa so bili nizke kakovosti (28); za presojo dokazov bi bilo zato potrebnih več dodatnih študij, ki bi upoštevale kompleksne modele izpostavljenosti (31).

Dokazi o možni povečani koncentraciji dioksinov in furanov pri prebivalcih v okolici sežigalnice iz humanega biomonitoringa so bili heterogeni, omejeni zaradi majhnega števila študij ter ocenjeni kot nizkokakovostni (17, 23).

Dokazi o povezanosti med rakom in izpostavljenostjo onesnaževalom v okolici naprav za sosežig so bili izrazito nezadostni zaradi pomanjkanja metaanaliz, sistematičnih pregledov literature in primarnih študij. V simulacijah naprave za sosežig so pri preseženih koncentracijah šestvalentnega kroma nad tarčnimi vrednostmi nakazali možno minimalno povečano življenjsko tveganje za raka in povečan količnik ogroženosti za raka pri izpostavljenosti plinom klorovodika zaradi motenega delovanja naprave (22). Za presojo dokazov bi bilo potrebnih več dodatnih raziskav in študij ocene vplivov na zdravje.

Od 1990. let naprej je prišlo do pomembnega tehnološkega razvoja in nadgradnje sežigalnic z uporabo dodatnih postopkov čiščenja dimnih plinov in obdelave ostankov, zato je mogoče v postopku sežiga in sosežiga dokaj zmanjšati koncentracije onesnaževal v izpušnih in količine samih izpušnih (17, 18, 22). Dodatno je mogoče nastanek raketovrtnih snovi v odpadnih sajah, plinih in trdnem ali tekočem ostanku omejiti s predhodnim ločevanjem odpadkov (22). Kljub temu ne moremo izključiti subkliničnega učinka teh onesnaževal, ki ga je težko meriti (4).

V eni metaanalizi so ugotovili možno povezanost med incidenco raka RDČD in izpostavljenostjo portlandskemu cementu, vendar smo kakovost dokazov ocenili kot zelo nizko, poleg tega je bilo število primarnih študij majhno, sama metaanaliza pa je vključevala mnogo metodoloških pomanjkljivosti (27). Ostale metaanalize in sistematični pregledi literature, ki so obravnavali

povezanost med določenimi vrstami raka (vse vrste raka, pljučni rak, rak plevre in peritoneja, rak mehurja, nemelanomski kožni rak) in izpostavljenostjo cementnemu prahu, portlandskemu cementu ali onesnaževalom v okolici cementarn, so nakazali omejene dokaze, ocenjene kot nizke oziroma zelo nizke kakovosti; poleg tega so bile primarne študije zgolj posamične, intervali zaupanja široki, študije pa so upoštevale nezanesljivo, linearno oddaljenost od obrata (19, 23, 27, 29).

Pri otrocih, starih do 14 let, ki so živeli v okolici cementarne, je ena primarna študija pokazala možno povezanost med incidenco rakov kosti in izpostavljenostjo onesnaževalom iz cementarn, vendar je bil interval zaupanja širok z majhnim številom primerov raka, kakovost dokazov celega sistematičnega pregleda pa ocenjena kot nizka (23).

V sistematičnem pregledu literature so Raffetti s sod. ugotavljali povečane koncentracije izbranih težkih kovin v krvi, urinu in na vbodnih kožnih testih pri prebivalcih, ki so prebivali v okolici cementarn, vendar so bile študije izvedene na cementarnah I. in II. generacije, bile so zelo heterogene in vključevale različne opazovane populacije ter linearno oddaljenost od obrata, zato kakovost dokazov ocenjujemo kot nizko (23).

Metaanaliza Denga s sod. je pokazala, da je ocenjena kakovost dokazov o povezanosti med incidenco vseh vrst raka, raka dihal, pljučnega raka, plevralnega mezotelioma, raka ustne votline in žrela, raka prostate in želodčnega raka in izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu pri delavcih v cementarni zmerna (24). Pokazala je tudi, da je umrljivost zaradi vseh vrst rakov, rakov dihal, sečil, raka mehurja, mod, ščitnice in kosti povezana z izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu, vendar je bila heterogenost vključenih študij zelo visoka (24). Šestvalentni krom je sicer znan in znanstveno dokazan rakotvoren dejavnik (6). Povezanost med tveganjem za raka in izpostavljenostjo šestvalentnemu kromu se veča z večanjem koncentracije v vdihanem zraku in daljšo poklicno izpostavljenostjo (24).

### Omejitve dokazov in potencialne pristranosti

Ključne omejitve pri prepričljivosti dokazov vključenih dokumentov so vezane na majhno število primarnih študij, majhno število primerov bolezni v preučevani populaciji, široke intervale zaupanja in heterogenost študij, zajetih v skupno velikost učinka metaanaliz. Zaznane so bile naslednje potencialne pristranosti: (i) v nekaterih študijah opazovana populacija ni bila jasno opredeljena (»vsi ostali izpostavljeni«) (16), (ii) poklicno izpostavljeni delavci so bili lahko hkrati okoliški prebivalci ali pa so služili kot kontrolna skupina. V sistematičnih pregledih literature so (iii) primerjali opazovane izide v populacijah iz različnih obdobj, (iv) med poklicno izpostavljenimi delavci pa je bilo več moških kot žensk. Ker so v primarnih študijah večkrat določili za izpostavljene populacije tiste, ki so domnevno izpostavljene večjim koncentracijam onesnaževal pri teh obratih, to lahko pomeni (v) potencialno pristranost izbire (28). Nadalje, pri navajanju rezultatov v več dokumentih (vi) ni bilo jasne razmejitve med otroki in odraslimi, zato ni jasno, kako so raziskovalci pri izračunavanju skupne velikosti učinka ali modeliranju populacij upoštevali morebitne razlike (16, 18, 21, 22, 27). Primerljivost primarnih študij pri otrocih je bila otežena tudi (vii) zaradi različno izbranih starostnih mej (20, 23, 28).

Opredelitev izpostavljenosti in njeno merjenje sta bila v več dokumentih (viii) raznolika in (ix) ponekod nejasno določena (16, 20). Skupna velikost učinka je bila v nekaterih metaanalizah izračunana iz rezultatov (x) različnih raziskovalnih zasnov, med (xi) različnimi generacijami sežigalnic, za (xii) različne vrste odpadkov, z (xiii) različnim trajanjem spremljanja učinkov, med

(xiv) različnimi državami in zato z morebitno (xv) različnimi zakonsko določenimi referenčnimi mejami za izpuste. Prav tako so dokumenti večkrat vključili primarne študije z (xvi) različno opredelitvijo izpostavljenosti in merjenja izpostavljenosti z različnimi (xvii) referenčnimi mejami za posamična onesnaževala, manjkala je tudi (xviii) ocena količine cementnega prahu (27). V nekaterih sistematičnih pregledih literature so statistično značilni rezultati nastali pri (xix) sočasni izpostavljenosti izpustom iz sežigalnic in drugih industrijskih obratov; primarne študije prav tako (xx) niso upoštevale izpustov zaradi povečanega prometa na industrijskih območjih. Zgolj nekatere primarne študije so (xxi) prilagodile učinke na druge moteče dejavnike (npr. kajenje, azbest, starost, socioekonomski status idr.), ključni moteči dejavnik pa so poleg naštetih tudi (xxii) spremenljive vremenske razmere, zemljepisni pogoji in koledarski čas (18, 20). Sklepamo lahko, da so bile opazovane populacije (xxiii) izpostavljene še drugim onesnaževalom v determinantah okolja, (xxiv) načini vnosa onesnaževal v človeško telo pa so bili številni, medtem ko je lahko zaradi agregiranja podatkov o izpostavljenosti prišlo do (xxv) ekološke napake (20). Pri opredeljevanju izpostavljenosti izpustom iz sežigalnic so redki sistematični pregledi literature in primarne študije navajali (xxvi) starost sežigalnic, sestavo in vzdrževanje naprave, medtem ko so manjkali podatki o (xxvii) realni rabi naprav (18).

Dokumenti so zajeli (xxviii) raznolike kontrolne populacije, ob čemer so bile (xxix) različno določene meje oddaljenosti od obrata in (xxx) kategorije za različne koncentracij onesnaževal. Zelo raznolike so bile tudi (xxxi) opredelitve opazovanega izida. Pri določenih vrstah raka in otrocih se je pojavil (xxxii) problem majhnega števila vključenih opazovancev. Uporabljeni podatki iz zdravstvenih podatkovnih baz prav tako (xxxiii) niso bili zbrani z namenom raziskovanja na področju okolja.

Omejitve našega krovnega pregleda literature so bili široko zasnovana vključitvena merila in zbiranje podatkov ter ocenjevanje dokazov zgolj s strani ene raziskovalke. Prednosti pa so bile, da gre za prvi krovni pregled te vrste v našem prostoru, kjer bo ugotovitev mogoče neposredno uporabiti pri zasnovi nadaljnjih raziskav. V pregled literature smo vključili tudi strokovnjaka tehnično-tehnološke stroke, s čimer smo naslovili celostno področja opazovanja.

### Predlogi za nadaljnje raziskovanje

V sistematičnih pregledih literature, ki smo jih vključili v krovni pregled, so raziskovalci ugotavljali, da so pri raziskovanju vplivov onesnaževal iz procesa sežiga, sosežiga in proizvodnje cementa potrebne dodatne, ciljane, dobro zasnovane epidemiološke študije in študije humanega biomonitoringa, na podlagi katerih bi lahko pripravili oceno izpostavljenosti za študije ocene učinka na zdravje, ocene tveganja za zdravje pri ljudeh in analize življenjskega cikla (20, 22). Pri tem bi bilo potrebno natančno in kompleksno merjenje ter modeliranje izpostavljenosti, kjer raziskovalci priporočajo uporabo kompleksnih modelov (disperzijski model, georeferenciranje idr.) in izvedba občutljivostnih analiz (20). Smiselna bi bila določitev in raba standardiziranih metod, enot in referenčnih vrednosti za merjenje izpostavljenosti (22). Potrebno bi bilo tudi natančnejše beleženje podatkov o motečih dejavnikih pri proučevani populaciji, kot so podatki o življenjskem slogu, socioekonomskem statusu, selitvah in druge vrste izpostavljenosti, ter motečih dejavnikih pri viru izpustov, kot so tehnične specifikacije naprav, njihovo vzdrževanje in nadgradnje ter soprisotni viri onesnaževanja (18, 20). V študijah ocene učinka na zdravje in ocene tveganja za zdravje pri modeliranju izpostavljenosti raziskovalci priporočajo skrbno določitev referenčnih meril za onesnaževala, izbor različnih scenarijev, potrebno je še predvideti različno rabo naprav (22).

Na podlagi ugotovitev krovnega pregleda literature menimo, da se je v prihodnosti smiselno usmeriti v raziskovanje zdravstvenih učinkov, ki so posledica izpostavljenosti onesnaževalom, ki izhajajo iz najnovejših generacij sežigalnic po letu 2006, predvsem pa ciljano in v večji meri v raziskovanje najsodobnejših naprav za sosežig, kjer je primanjkljaj študij in dokazov največji. V raziskavah se zdi smiselno usmeriti v merjenje in primerjavo izpostavljenosti mešanici onesnaževal.

## ZAKLJUČEK

S krovnim pregledom literature smo ugotovili, da obstaja nekaj omejenih dokazov o povezanosti med določenimi vrstami raka in izpostavljenostjo onesnaževalom iz sežigalnic I. in cementarn I. do II. generacije, ki jih študije na poznejših generacijah naprav ne replicirajo. Za zdaj ne razpolagamo z dokazi in zadostnimi študijami za sosežig. Kljub tehnološkemu razvoju naprav za sežig, sosežig in proizvodnjo cementa ostajajo določene koncentracije onesnaževal v odpadnih plinih in tekočih ter trdnih ostankih, ki jih je možno z dosledno regulacijo in upoštevanjem mej obratovanja minimizirati. Obstaja možnost subkliničnega učinka ob dolgotrajni izpostavljenosti nizkim koncentracijam onesnaževal, kar pa je zahtevno meriti.

V prihodnosti so potrebne dodatne, ciljane epidemiološke študije in študije humanega biomonitoringa, ki bodo merile učinke na zdravje ljudi zaradi izpostavljenosti mešanici onesnaževal iz najsodobnejših sežigalnic in naprav za sosežig.

## FINANCIRANJE

Raziskava je bila izvedena v okviru projekta »Ocena potencialnega vpliva sežiga in sosežiga odpadkov na zdravstvene posledice pri ljudeh: modelna študija na primeru cementarne Salonit Anhovo« (ARRS št. V3-2236), ki smo ga v sodelovanju izvedli Onkološki inštitut Ljubljana in Katedra za javno zdravje Medicinske fakultete v Ljubljani.

## PRILOGE

Priloge 1-5 so objavljene na spletni strani projekta: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti-arrs/projekt/ocena-potencialnega-vpliva-seziga-in-soseziga-odpadkov-na-zdravstvene-posledice-pri-ljudeh-modelna-studija-na-primeru-cementarne-salonit-anhovo>.

## LITERATURA

- Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanuš U, Žagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55. doi: 10.1515/raon-2017-0008.
- European Environmental Agency. Beating cancer – the role of Europe’s environment. EEA web report no. 01/2022. Copenhagen: European Environmental Agency, doi: 10.2800/086710.
- Sankpal UT, Pius H, Khan M, Shukoor MI, Maliakal P, Lee CM, et al. Environmental factors in causing human cancers: emphasis on tumorigenesis. *Tumour Biol* 2012; 33(5): 1265–74. doi: 10.1007/s13277-012-0413-4.
- Goodson WH 3rd, Lowe L, Carpenter DO, Gilbertson M, Manaf Ali A, Lopez de Cerain Salsamendi A, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis* 2015; 36 Suppl 1(Suppl 1): S254–96. doi: 10.1093/carcin/bgv039.
- Xiong K, Kukec A, Rumrich IK, Rejc T, Pasetto R, Iavarone I, et al. Methods of health risk and impact assessment at industrially contaminated sites: a systematic review. *Epidemiol Prev* 2018; 42(5–6S1): 49–58. doi: 10.19191/EPI18.5-6.S1.P049.087.
- International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. IARC Monographs Volumes 1–134a. Lyon: IARC, 2023.
- Valberg A, Drivas PJ, McCarthy S, Watson AY. Evaluating the health impacts of incinerator emissions. *J Hazard Mater* 1996; 47(1-3): 205–227. doi: 10.1016/0304-3894(96)82225-4.
- Uradni list Republike Slovenije. Uredba o sežigalnicah odpadkov in napravah za sosežig odpadkov št. 116/21 z dne 16. 7. 2021 (Ur.l. RS št. 8/16, 116/21 in 44/22–ZVO-2) [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 20.9.2023 s spletne strani: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=URED6511#>.
- Schuhmacher M, Domingo JL, Garreta J. Pollutants emitted by a cement plant: health risks for the population living in the neighborhood. *Environ Res* 2004; 95(2): 198–206. doi: 10.1016/j.envres.2003.08.011.
- Zadnik V, Primic Žakelj M, Jarm K, Žagar T. Time trends and spatial patterns in the mesothelioma incidence in Slovenia, 1961–2014. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26 Joining forces for better cancer registration in Europe: S191–S196. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000384.
- Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin’s lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000; 152(1): 13–9. doi: 10.1093/aje/152.1.13.
- Floret N, Mauny F, Challier B, Arveux P, Cahn JY, Viel JF. Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Epidemiology* 2003; 14(4): 392–8. doi: 10.1097/01.ede.0000072107.90304.01.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

15. Morgan RL, Thayer KA, Bero L, Bruce N, Falck-Ytter Y, Ghersi D, et al. GRADE: assessing the quality of evidence in environmental and occupational health. *Environ Int* 2016; 92–93: 611–6. doi: 10.1016/j.envint.2016.01.004.
16. Baek K, Park JT, Kwak K. Systematic review and meta-analysis of cancer risks in relation to environmental waste incinerator emissions: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Epidemiol Health* 2022; 44: e2022070. doi: 10.4178/epih.e2022070.
17. Vinti G, Bauza V, Clasen T, Medlicott K, Tudor T, Zurbrügg C, et al. Municipal solid waste management and adverse health outcomes: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(8): 4331. doi: 10.3390/ijerph18084331.
18. Tait PW, Brew J, Che A, Costanzo A, Danyluk A, Davis M, et al. The health impacts of waste incineration: a systematic review. *Aust N Z J Public Health* 2020; 44(1): 40–48. doi: 10.1111/1753-6405.12939.
19. Rauf AU, Mallongi A, Astuti RDP. Heavy metal contributions on human skin disease near cement plant: A systematic review. *Open Access Maced J Med Sci* 2020; 8(F): 117–22. doi: 10.3889/oamjms.2020.4396.
20. Negri E, Bravi F, Catalani S, Guercio V, Metruccio F, Moretto A, et al. Health effects of living near an incinerator: A systematic review of epidemiological studies, with focus on last generation plants. *Environ Res* 2020; 184: 109305. doi: 10.1016/j.envres.2020.109305.
21. Khazaei S, Mohammadbeigi A, Jenabi E, Asgarian A, Heidari H, Saghafipour A, et al. Environmental and ecological factors of stomach cancer incidence and mortality: a systematic review study on ecological studies. *Rev Environ Health* 2020; 35(4): 443–52. doi: 10.1515/reveh-2020-0022.
22. Cole-Hunter T, Johnston FH, Marks GB, Morawska L, Morgan GG, Overs M, et al. The health impacts of waste-to-energy emissions: a systematic review of the literature. *Environ Res Lett* 2020; 15(12): 123006. doi: 10.1088/1748-9326/abae9f.
23. Raffetti E, Treccani M, Donato F. Cement plant emissions and health effects in the general population: a systematic review. *Chemosphere* 2019; 218: 211–22. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.11.088.
24. Deng Y, Wang M, Tian T, Lin S, Xu P, Zhou L, et al. The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: A meta-analysis based on published epidemiological cohort studies. *Front Oncol* 2019; 9: 24. doi: 10.3389/fonc.2019.00024.
25. Ncube F, Ncube EJ, Vuyi K. A systematic critical review of epidemiological studies on public health concerns of municipal solid waste handling. *Perspect Public Health* 2017; 137(2): 102–8. doi: 10.1177/1757913916639077.
26. Donato F, Garzaro G, Pira E, Boffetta P. Mortality and cancer morbidity among cement production workers: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89(8): 1155–1168. doi: 10.1007/s00420-016-1167-x.
27. Cohen SS, Sadoff MM, Jiang X, Fryzek JP, Garabrant DH. A review and meta-analysis of cancer risks in relation to Portland cement exposure. *Occup Environ Med* 2014; 71(11): 796–802. doi: 10.1136/oemed-2014-102193.
28. Mattiello A, Chiodini P, Bianco E, Forgione N, Flammia I, Gallo C, et al. Health effects associated with the disposal of solid waste in landfills and incinerators in populations living in surrounding areas: a systematic review. *Int J Public Health* 2013; 58(5): 725–35. doi: 10.1007/s00038-013-0496-8.
29. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx – systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med* 2012; 54(1): 71–84. doi: 10.1097/JOM.0b013e31823c1343.
30. World Health Organization. Waste and human health: evidence and needs: WHO meeting report, 5–6 November 2015: Bonn, Germany. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2015.
31. Goria S, Daniau C, de Crouy-Chanel P, Empereur-Bissonnet P, Fabre P, Colonna M, et al. Risk of cancer in the vicinity of municipal solid waste incinerators: importance of using a flexible modelling strategy. *Int J Health Geogr* 2009; 8: 31. doi: 10.1186/1476-072X-8-31.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE Z VELIKIM TVEGANJEM  
ZA PONOVIŠE BOLEZNI PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD

ONA POTREBUJE VSE  
*upanje tega sveta*  
IN ŠE VEČ

vsak dan  
**Verzenio**  
abemaciclib  
dvakrat na dan

**Od 24.3.2023 na Pozitivni listi zdravil P100\* tudi za adjuvantno zdravljenje HR+, HER2- zgodnjega raka dojke<sup>2</sup>**

**DAJTE JI  
VEČ KOT UPANJE**

#### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**IME ZDRAVILA:** Verzenio 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zgodnji rak dojke; Zdravilo Verzenio je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – luteinizirajoči hormon-releazirajoči hormon). **Napreduje ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenio je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredujočim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenio mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenio je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojave nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenio, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitve in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinitve v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom >2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenio je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri <1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antiidiarotiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. In vivo lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgeuzija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaji, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alaninaminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispneja, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. Občasni: febrilna nevtropenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Inetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023. **Datum zadnje revizije besedila:** 23.6.2023. **Režim izdaje:** Rip/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

**Reference:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenio, zadnja odobrena verzija. 2. ZZZS, Spremembe liste zdravil\_2023\_03\_07

**Pomembno:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenio si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05  
PP-AL-SI-0228, 17.8.2023, Samo za strokovno javnost.

Lilly

# Protibolečinsko obsevanje kostnih zasevkov

## Radiation therapy for painful bone metastases

Pribožič Eva<sup>1</sup>, Ratoša Ivica<sup>2,3</sup>, But-Hadžić Jasna<sup>2,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Jasna But Hadžić

E-mail: jbut@onko-i.si

Poslano / Received: 4.10.2023

Sprejeto / Accepted: 16.10.2023

doi:10.25670/oi2023-008on

### IZVLEČEK

Kostni zasevki povzročajo bolečino, ki vpliva na kakovost življenja bolnika in lahko vodijo do zapletov, ki zahtevajo urgentno ukrepanje. Ko zaradi kostnih zasevkov grozi oziroma je prisoten patološki zlom ali maligna kompresija hrbtenjače, je nujno oceniti, ali bolnik potrebuje kirurško intervencijo, ki ji sledi pooperativno obsevanje. Kadar bolnik ni kandidat za operativno zdravljenje, se priporoča urgentno obsevanje. Pri bolečih kostnih zasevkih, brez grozečega oziroma prisotnega patološkega zloma ali maligne utesnitve hrbtenjače, ne glede na velikost samega zasevka, prvi pristop zdravljenja bolečine predstavlja farmakološko zdravljenje, ki ga podpre in dopolni protibolečinsko paliativno obsevanje. Pri paliativnem obsevanju so celokupne obsevalne doze nizke, obsevanje je izvedeno v enem odmerku ali v kratkih obsevalnih režimih. Bolniki, ki ne odgovorijo na prvo obsevanje, ali se jim bolečina ponovi, so lahko varno ponovno obsevani na istem mestu. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo opravili retrospektivni pregled paliativnih obsevanj kosti med leti 2018 – 2021. Letno obsevamo 800 kostnih zasevkov, upazamo pa upad števila obsevanj. Najpogostejša frakcionacija je 5 x 4 Gy, samo 10% bolnikov pa prejme obsevanje v enem odmerku. Protibolečinsko obsevanje kosti je učinkovito, stroškovno učinkovito in varno. Pomembno je prepoznati bolnike, ki bi imeli korist od protibolečinskega obsevanja, in jih napotiti na konzilij. S poenostavitvijo radioterapevtskih postopkov in odločitvijo za obsevanje v enem odmerku, je lahko obsevalno zdravljenje bolniku prijaznejše in dostopnejše.

**Ključne besede:** kostni zasevki, bolečina, paliativno obsevanje, frakcionacija, patološki zlom, maligna utesnitev hrbtenjače

### ABSTRACT

Bone metastases cause pain and impair quality of life, and they can lead to serious complications that require immediate treatment. Urgent surgical treatment followed by postoperative radiotherapy should be considered in bone metastases with an impending or existing pathologic fracture or spinal cord compression. Patients who are unable or unwilling to undergo surgery should be referred for urgent radiotherapy. Patients with painful bone metastases without an impending or existing pathologic fracture and no spinal cord compression, regardless of the size of the metastatic lesion, are treated pharmacologically first, complemented by palliative irradiation. In palliative radiation, low total doses are prescribed and delivered in a single fraction or in short fractionation regimens. Patients with insufficient pain relief or pain relapse after initial radiation can be safely reirradiated. We conducted a retrospective review of palliative bone irradiations between 2018 – 2021 at the Institute of Oncology Ljubljana. Annually, we treat 800 bone metastases and we are seeing a decline in the number of irradiations. The most common fractionation is 5 x 4 Gy, with only 10% of patients receiving single-dose treatment. Palliative irradiation for painful bone metastases is effective, inexpensive, and safe. It is critical to select patients who will benefit from radiation therapy and present them in a multidisciplinary team meeting. Radiation treatment can be made easier to use by simplifying the procedure for the patient and prescribing the dose in one fraction.

**Keywords:** bone metastases, pain, palliative radiotherapy, fractionation, pathologic fracture, malignant spinal cord compression

### UVOD

Kosti so pogosto mesto zasevanja pri metastatskih solidnih rakih. Glede na posamezno primarno histologijo so zasevki v kosteh najpogostejši pri raku prostate (89 %), raku dojke (54 %), raku ledvic (39 %) ter pri raku pljuč (do 37 %) [1]. Kostni zasevki predstavljajo visoko tveganje za pojav skeletnega dogodka, bodisi patološkega zloma, hiperkalcemije, kompresije hrbtenjače ali

kavde (stanja, ki potrebujejo urgentno ukrepanje) in pa pojav bolečine, kar lahko pomembno vpliva na z zdravjem povezano kakovost življenja bolnika [1, 2]. Bolečina je zelo pogost simptom kostnih zasevkov, saj po nekaterih ocenah z bolečino živi tretjina bolnikov po kurativnem zdravljenju, več kot polovica aktivno zdravljenih bolnikov in kar dve tretjini bolnikov na simptomatski in podporni terapiji [3]. Razlog maligne bolečine je primarni



tumor in/ali zasevki, ki z neposrednim vraščanjem, pritiskom, lokalno destrukcijo tkiva ter s sproščanjem različnih mediatorjev povzročajo nociceptivno in nevropatsko bolečino [4].

Za kostno bolečino je značilna triada tope trajne bolečine, bolečine pri premikanju in izbruhov močnejše bolečine. Za diagnostiko je v večini primerov dovolj rentgensko slikanje (RTG) in scintigrafija, z dodatno računalniško tomografijo (CT) in/ali magnetno resonančno preiskavo (MRI) pri sumu na patološko frakturo ali utesnitev hrbtenjače [5, 6].

Primarno zdravljenje kostne bolečine je farmakološko, z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), paracetamolom in opioidi. V prispevku opisujemo vlogo obsevanja, priporočila za predpis doze in tehnike obsevanja ter izbor bolnikov v obvladovanju in zdravljenju maligne kostne bolečine.

## METODE

Literaturo smo poiskali v bibliografski zbirki PubMed / MEDLINE z uporabo kombinacij iskalnih izrazov: protitibolečinsko obsevanje kosti, kostni zasevki, bolečina, paliativno obsevanje, frakcionacija, patološki zlom, maligna utesnitev hrbtenjače. V postopku ocenjevanja smo preučili grobe rezultate

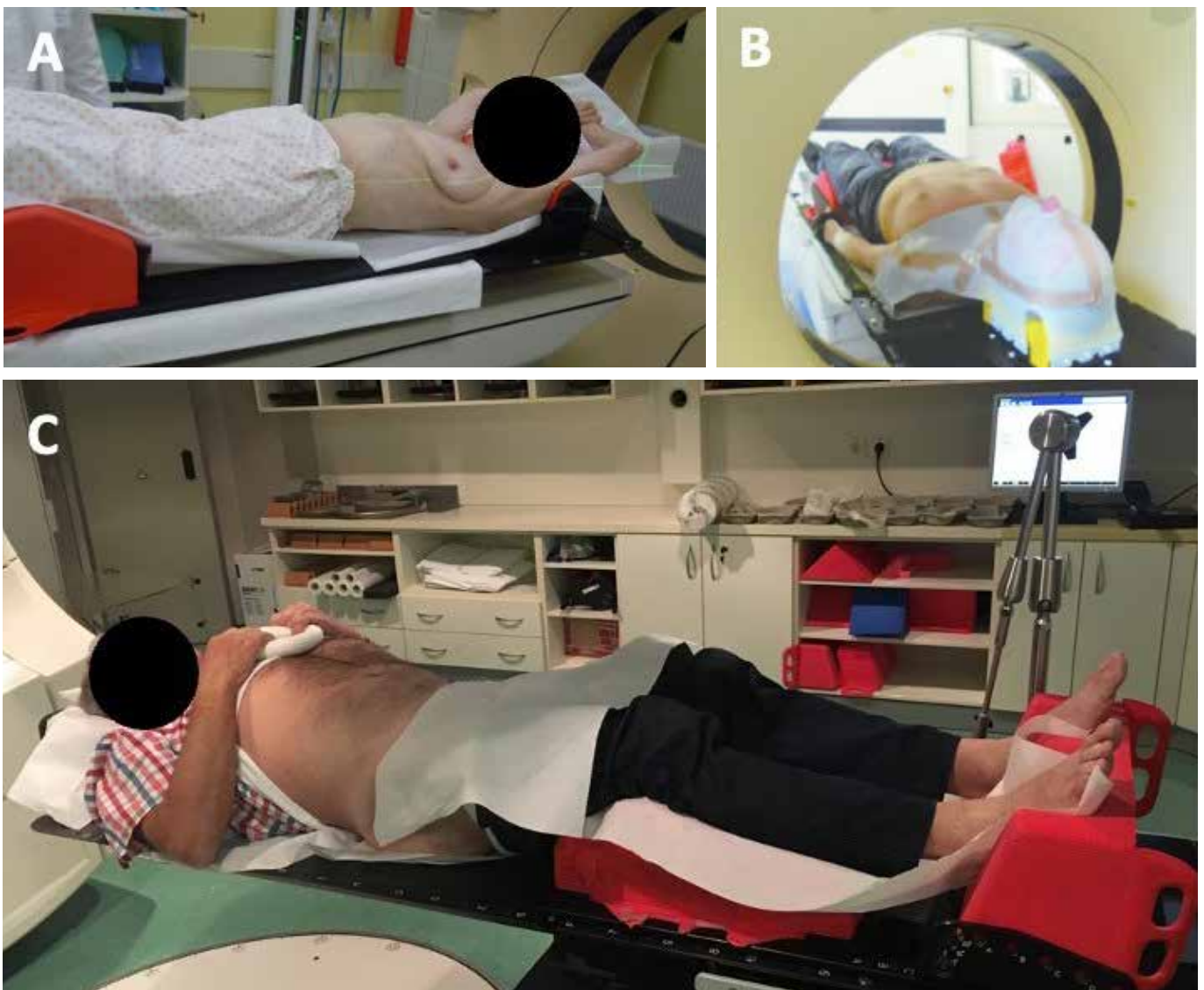
iskanja in izključili članke, ki niso pomembni za to temo. Upoštevali smo literaturo v angleškem in slovenskem jeziku. Za morebitno dopolnitev nabora virov so bile pregledane tudi v gradivih navedene reference.

Retrospektivne podatke o obsevanju na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo pridobili iz medicinske dokumentacije (informacijskega sistema Onkološkega inštituta Ljubljana) ter načrtovalnih sistemov Monaco (Elekta AB, Stockholm, Švedska) in Aria (Varian, Heimstetten, Nemčija). Za izdelavo grafa smo uporabili Microsoft® Excel® for Office 365, različica 1812. Zbiranje podatkov je potekalo v okviru »Programa uvajanja SBRT tehnike pri obsevanju spinalnih zasevkov«, s soglasjem Etične komisije Onkološkega inštituta Ljubljana (ERIDEK – 0101/2021).

## POSTOPEK PROTIBOLEČINSKEGA OBSEVANJA

Protitibolečinsko obsevanje je paliativno zdravljenje. Pri klasičnem paliativnem obsevanju so celokupne obsevalne doze nizke, obsevalni režimi kratki, zdravljenje pa je zaključeno v 1–2 tednih. Po prvem pregledu pri onkologu radioterapevtu bolnik opravi pripravo na CT simulatorju. Lega bolnika je enaka kot pozneje na obsevalni mizi in je odvisna od mesta obsevanega področja (Slika 1).

Slika 1: Obsevalni položaj za obsevanje prsnega koša (A), področja glave in vratu (B) ter medenice in trebuha (C).



Za bolnikovo udobje in ponovljivost lege uporabljamo posebne podlage, celotna priprava pa traja od 15–30 min. Pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti in hudimi bolečinami se velikokrat odločimo za enostavnejše dvo-dimenzionalne obsevalne tehnike, predvsem zato, ker so časovno in stroškovno učinkovite, saj lahko pripravo na obsevanje in izvedbo obsevanja izpeljemo v nekaj urah. Opravimo lahko t. i. virtualno simulacijo, s katero določimo vstopni kot (običajno) enega fotonkega obsevalnega snopa, medicinski fizik ali dozimetrist izračuna potrebno število monitorskih enot in bolnik že isti dan prične z obsevanjem. V primeru zahtevnejših obsevalnih tehnik pa onkolog radioterapevt vpiše obsevalne volumne na simulatorski CT, medicinski fizik ali dozimetrist izdelata bodisi obsevalni načrt za tri-dimenzionalno konformno obsevanje (3D-CRT), bodisi bolj kompleksen načrt, kot je npr. volumetrična ločna radioterapija (VMAT) (Slika 2). Bolnik prične z obsevanjem nekaj dni kasneje. Običajni obsevalni režimi so 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy in 10 x 3 Gy. Paliativni obsevalni načrti so običajno enostavni, zato so obsevanja kratka in celoten postopek na obsevalnem aparatu traja okoli 15 min. Ves čas obsevanja morajo biti bolniki pri miru, zato je farmakoterapija bolečine v tem času izrednega pomena.

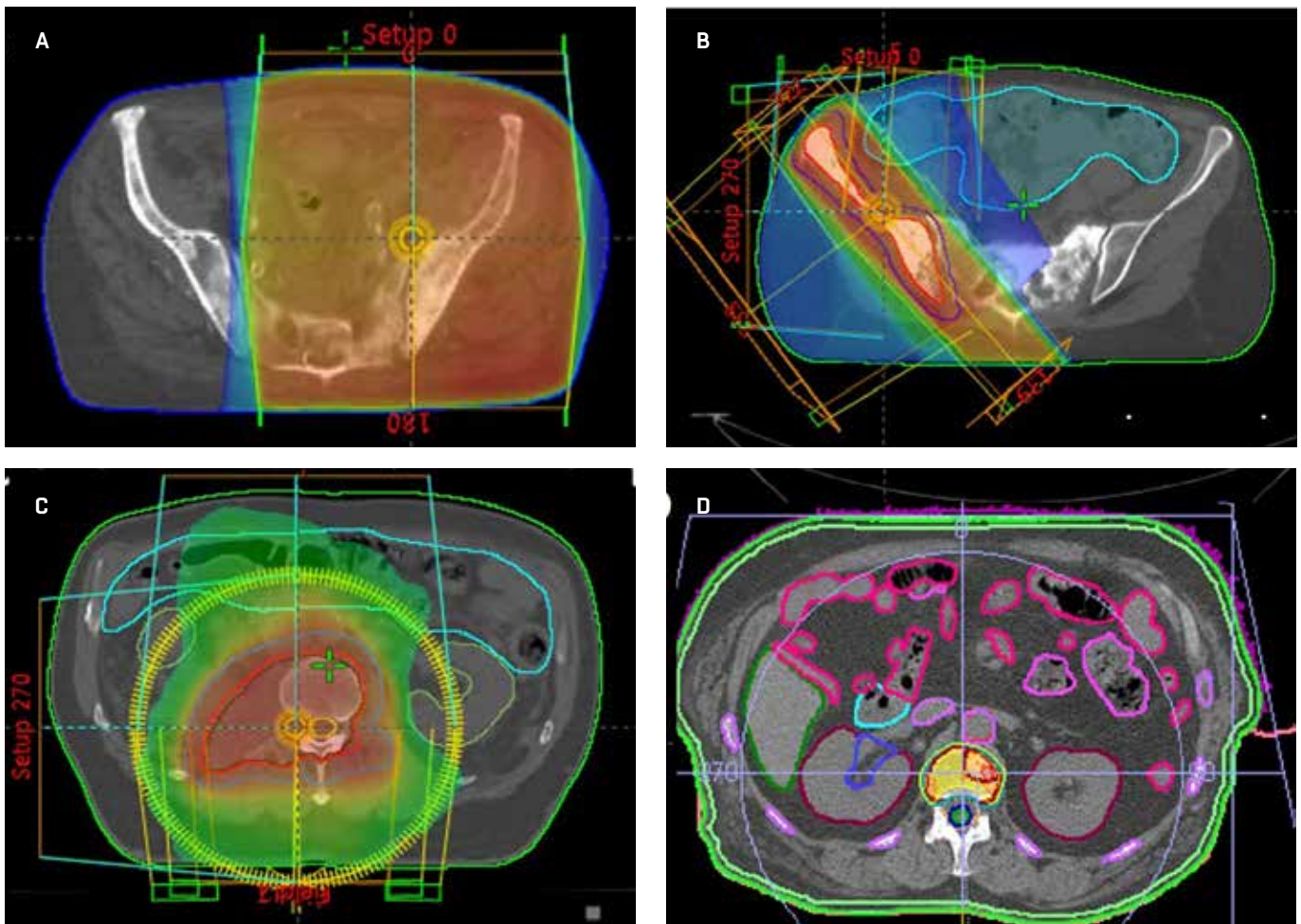
### UČINKOVITOST PROTIBOLEČINSKEGA OBSEVANJA

Številne randomizirane raziskave so primerjale učinkovitost enkratnega obsevanja z obsevanjem v več obsevalnih odmerkih

(frakcionirano obsevanje). Primerjava enkratnega obsevanja 1 x 8 Gy z višje doznim frakcioniranim obsevanjem je pokazala enako učinkovitost, preživetje in varnost z enakim protibolečinskim učinkom, časom do nastopa in trajanjem učinka. To sta v letih 2019 in 2021 potrdili tudi dve metaanalizi [4, 7]. Edino odstopanje med obsevanjem z 1 x 8 Gy in višje doznim frakcioniranim obsevanjem se je pokazalo v višji stopnji ponovnega obsevanja na istem mestu (reiradiacije) pri 1 x 8 Gy (20 % v primerjavi z 8 %). Glede na primerljiv čas trajanja učinka v obeh načinih obsevanja se predvideva, da je razlog v večji naklonjenosti onkologov radioterapevtov za reiradiacijo po 1 x 8 Gy [8, 9] [5].

Paliativno obsevanje povzroči zmanjšanje tumorja ter zmanjšanje sproščanja mediatorjev vnetja, kemičnih iritantov in imunomodulatorjev iz rakavih celic, s čimer vpliva na nevropatično in nociceptivno komponento bolečine [4]. Ker je učinek obsevanja vedno zakasnen, lahko polni protibolečinski učinek pričakujemo štiri tedne po zaključenem obsevanju. Bolečina se pomembno zmanjša pri 80 % obsevanih bolnikov, pri 30–50 % bolnikov pa lahko pričakujemo popolni odgovor. Učinek je dolgotrajen, s srednjim trajanjem 18–21 mesecev [4]. Bolniki, ki ne odgovorijo na prvo obsevanje, ali se jim bolečina ponovi, so lahko varno ponovno obsevani na istem mestu ob upoštevanju omejitev na zdrava tkiva. Učinkovitost reiradiacije je 58 % in je neodvisna od prvega odgovora na zdravljenje. Enako učinkoviti so vsi obsevalni režimi in vse obsevalne tehnike [5].

Slika 2: Obsevalni načrti za paliativno obsevanje kosti: (A) dvodimenzionalna radioterapija (2D RT, predpis doze 1 x 8 Gy), (B) tridimenzionalna konformna radioterapija (3D CRT, predpis doze 5 x 4 Gy), (C) volumetrično modulirana ločna radioterapija (VMAT, predpis doze 10 x 3 Gy) in (D) stereotaktična radioterapija (SBRT, predpis doze 1 x 24 Gy).



## NEKOMPLICIRANI KOSTNI ZASEVKI

Po priporočilih Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) kostne zasevke obravnavamo kot nekomplikirane, če so boleči in nimajo grozeče oziroma prisotne patološke frakture ali maligne utesnitve hrbtenjače/kavde (MUH), ne glede na velikost samega zasevka. Osnovni preiskavi sta RTG in scintigrafija. Pri akutni bolečini se svetuje CT, pri zasevkih v hrbtenici pa dodatno še MRI. Standardno zdravljenje je obsevanje v eni frakciji z 1 x 8 Gy z enostavnimi obsevalnimi tehnikami. Pri difuzni kostni bolečini je možno obsevanje večjega polja in pri raku prostate zdravljenje z radionuklidi [10]. Po zaključnem obsevanju se bolečina običajno spremlja le klinično, uporaba slikovne diagnostike se rutinsko ne priporoča. Izboljšanje bolečine in zmanjšanje analgetikov se ocenjuje štiri tedne po obsevanju. Če prvo obsevanje ni učinkovito ali se bolečina ponovi, je indicirana reiradiacija [5]. Enako obravnavo nekomplikiranih kostnih zasevkov svetujejo tudi druge sodobne smernice [2, 3, 11].

## KOMPLICIRANI KOSTNI ZASEVKI

Grozeč ali prisoten patološki zlom in MUH so stanja, ki potrebujejo hitro kirurško intervencijo. Na komplikirane kostne zasevke posumimo pri nenadni hudi bolečini, če je bolečina hujša pri premikanju, pri senzornih motnjah, slabšanju mišične moči ali motnjah pri odvajanju. Nujno je treba opraviti CT in pri sumu na MUH nevrološki pregled, MRI celotne hrbtenice ter uvesti deksametazon v odmerku 16 mg na dan [5, 11]. Za urgentno kirurško dekompresijo in stabilizacijo vretenc so primerni bolniki, ki imajo pričakovano preživetje več kot tri mesece in trajanje simptomov utesnitve manj kot 48 ur. Za bolnike, ki teh pogojev ne izpolnjujejo, se priporoča urgentno enkratno obsevanje z 8–10 Gy [6, 11]. Splošen dogovor za kirurško intervencijo pri grozeči oziroma prisotni patološki frakturi je pričakovano preživetje 6–12 tednov za enostavne posege (npr. intramedularni žebelj) in 6 mesecev za kompleksne rekonstrukcijske posege. Dokončni dogovor je multidisciplinaren, vključuje radiologa, onkologa, nevrologa in spinalnega kirurga. Vsi operirani bolniki potrebujejo pooperativno obsevanje, ki je za zagotavljanje boljše lokalne kontrole frakcionirano (priporočeno 10 x 3 Gy). Dodatno obsevanje vpliva tudi na izboljšanje bolečine, zmanjša vnetje in promovira remineralizacijo litičnih lezij [2, 3, 6, 11].

## STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Stereotaktično obsevanje (SBRT) je novejša obsevalna tehnika, ki omogoča obsevanje z visoko ablativno celokupno dozo v 1–8 obsevalnih odmerkih. Kostne zasevke obsevamo s SBRT v sklopu radikalnega zdravljenja oligometastatske bolezni [12]. Zaradi kratkega časa zdravljenja in visoke doze so v štirih randomiziranih raziskavah preverili protibolečinsko učinkovitost v primerjavi s paliativnim obsevanjem, vendar z mešanimi rezultati [5]. Na kongresu ESTRO 2023 so predstavili izsledke sistematičnega pregleda 69 raziskav SBRT vretenc, ki je pokazal 83,8 % protibolečinski učinek s popolnim odgovorom pri 43,5 % bolnikov, kar je primerljivo s paliativnim obsevanjem [13]. Primerljivost obeh obsevalnih tehnik je potrdila metaanaliza treh raziskav, prikazala pa je možni boljši popolni protibolečinski odgovor tri mesece po SBRT [14]. SBRT je sicer enako varno kot konvencionalno paliativno obsevanje, čeprav lahko pričakujemo višje tveganje za zlom vretenc (pozni zaplet) [15]. Trenutne smernice ne priporočajo protibolečinskega obsevanja kostnih zasevkov s SBRT izven kliničnih raziskav [2, 3, 5, 6]. Po priporočilih National Institute for Health and Care Excellence (NICE) pa protibolečinsko obsevanje s SBRT pride v poštev tudi pri bolnikih s številnimi zasevki in z zelo dobro prognozo [11].

## PROFILAKTIČNO OBSEVANJE NESIMPTOMATSKIH KOSTNIH ZASEVKOV

Eden dolgotrajnih učinkov obsevanja kosti je remineralizacija litičnih lezij s potencialnim učinkom preprečevanja bolečine in zloma. S t. i. profilaktičnim obsevanjem kostnih zasevkov bi lahko te zaplete preprečili. V retrospektivni raziskavi 171 bolnikov z asimptomatskimi kostnimi zasevki so imeli bolniki v skupini z obsevanjem pomembno podaljšanje časa do skeletnega dogodka v primerjavi z bolniki, ki obsevanja niso prejeli (25 mesecev proti 81 mesecev) [16]. Rezultati nedavno objavljene randomizirane raziskave faze II so zelo obetavni. V raziskavo je bilo vključenih 78 bolnikov s kostnimi zasevki različnih histologij, z visokim tveganjem za možen zaplet. V skupini bolnikov, ki so prejeli profilaktično obsevanje, je bilo po enem letu sledenja skeletnih dogodkov značilno manj (1,6 %) v primerjavi s skupino, ki profilaktičnega obsevanja ni prejela (29 %). Poleg tega so v skupini bolnikov s profilaktičnim obsevanjem na podlagi multivariatne analize ugotovili tudi daljše preživetje [17]. Do potrditve dobrobiti v večjih randomiziranih raziskavah se profilaktično obsevanje asimptomatskih kostnih zasevkov ne uporablja rutinsko, temveč pride v poštev za izbrane bolnike [2, 3, 6].

## TOKSIČNOST PROTIBOLEČINSKEGA OBSEVANJA

Zgodnja toksičnost je povezana z obsevanjem hitro delečih se tkiv. Tako lahko pri obsevanju zgornjega abdomna pričakujemo slabost in bruhanje, zato že med obsevanjem predpišemo antiemetik. Če je v obsevalnem polju črevo, se lahko po zaključenem obsevanju pojavijo tenezmi in driska, poškodba požiralnika pa se kaže z bolečino pri požiranju. Na koži se lahko pojavi radiodermatitis. Ob nizki dozi paliativnega obsevanja so stranski učinki običajno blagi in kratkotrajni, pri obsevanju večjih kostnih zasevkov pa se lahko po obsevanju pojavi t. i. pain flare ali bolečinski sindrom. Kaže se kot nenadna okrepljena bolečina in traja nekaj dni. Je dokaj pogosta (35–40 % bolnikov), za preprečevanje in zdravljenje pa sta učinkovita paracetamol in peroralni odmerek deksametazona 4 mg dnevno. Pomembna pozna posledica obsevanja je zlom kosti, kar je še posebej pomembno pri spinalnih zasevkih. Verjetnost zloma vretenca raste s celokupno dozo. Pojavi se v 5–21 % po konvencionalnem paliativnem obsevanju in 10–28 % po SBRT [14, 18].

## IZBOR BOLNIKOV ZA PROTIBOLEČINSKO OBSEVANJE

Pri izbiri paliativnega zdravljenja vedno upoštevamo pričakovani učinek, hitrost olajšanja simptomov, breme poteka zdravljenja za bolnika in stranske učinke zdravljenja. Učinek protibolečinskega obsevanja nastopi v 3–4 tednih, zato ima farmakoterapija vedno prednost. Na obsevanje bi morali biti napoteni bolniki:

- z nezadostnim učinkom analgetičnega zdravljenja,
- s potrebo po zmanjšanju analgetikov ob stranskih učinkih (opiati),
- s pričakovanim preživetjem > 1 mesec,
- sposobni ležati pri miru 20 min.

Odločitev o zdravljenju mora biti multidisciplinarna, v skladu z mednarodnimi smernicami (Tabela 1).

**REZULTATI**

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo opravili retrospektivni pregled paliativnih obsevanj kosti v letih 2018 – 2021. Letno povprečno obsevamo 800 kostnih zasevkov (Slika 3). Skoraj polovica bolnikov je bila obsevana s 5 x 4 Gy, 10 % z režimom 10 x 3 Gy, kar četrtnina pa z drugimi nestandardnimi režimi. Enkratno obsevanje smo 2020 uporabili v 30 % primerov, leto kasneje (med pandemijo COVID-19) pa samo še pri 10 % obsevanj. Beležimo tudi celokupni upad paliativnih obsevanj kosti za skoraj 20 %.

**RAZPRAVA**

Paliativno obsevanje kosti ima dober protibolečinski učinek in je standardno zdravljenje maligne kostne bolečine. Mednarodne smernice svetujejo obsevanje v kratkih obsevalnih režimih, najpogosteje v enem obsevalnem odmerku. Naši rezultati kažejo na to, da klinična praksa odstopa od uveljavljenih načel, saj je delež bolnikov, ki so obsevani z enkratnim odmerkom 8 Gy, nizek. Vzroki za to so lahko različni. Bolniki si pogosto želijo več zdravljenja, zdravniki pa bi z višjo dozo želeli bolnikom omogočiti boljši in dolgotrajnejši učinek, čeprav številne raziskave kažejo nasprotno. Kljub novemu znanju na področju obvladovanja kostne bolečine žal, delež bolnikov z bolečino skozi vsa leta ostaja enak. Dve neodvisni francoski raziskavi, objavljeni v razmaku 15 let, sta opredelili prevalenco bolečine pri onkoloških bolnikih na 56 % in 57 %, torej brez izboljšanja, kljub napredku v medicini [4]. Ocenjuje se, da je kar tretjina bolnikov nezadostno zdravljenih [3]. Tudi pri nas imamo delež premalo zdravljenih bolnikov, ki niso napoteni na protibolečinsko obsevanje, saj opažamo celo upad števila obsevanih bolnikov v opazovanem obdobju. Del paliativnih obsevanj je v tem obdobju prevzela Enota radioterapije Oddelka za onkologijo UKC Maribor, kar pa popolnoma ne razloži upada. Ob naraščanju incidence raka

pljuč, dojke in prostate, bi moralo število paliativnih obsevanj kosti skozi vsa leta ostati vsaj enako. Na kongresu ESTRO 23 je center iz Bologne predstavil svoje izkušnje premagovanja ovir pri paliativnem obsevanju kosti v obdobju od 2014–2021. S poenostavitvijo obsevalnih postopkov, pospešitvijo načrtovanja in izvedbe, ureditvijo paliativnega obsevalnega tima in z okrepljenim interdisciplinarnim sodelovanjem so uspeli zvišati število protibolečinskih obsevanj kosti s 129 (2014) na 254 (2021) [19]. S tem so skoraj podvojili zdravljenje bolnikov z maligno kostno bolečino. Analiza kaže na to, da bi lahko zgled dobrega modela iz Nizozemske uporabili tudi pri nas.

**ZAKLJUČEK**

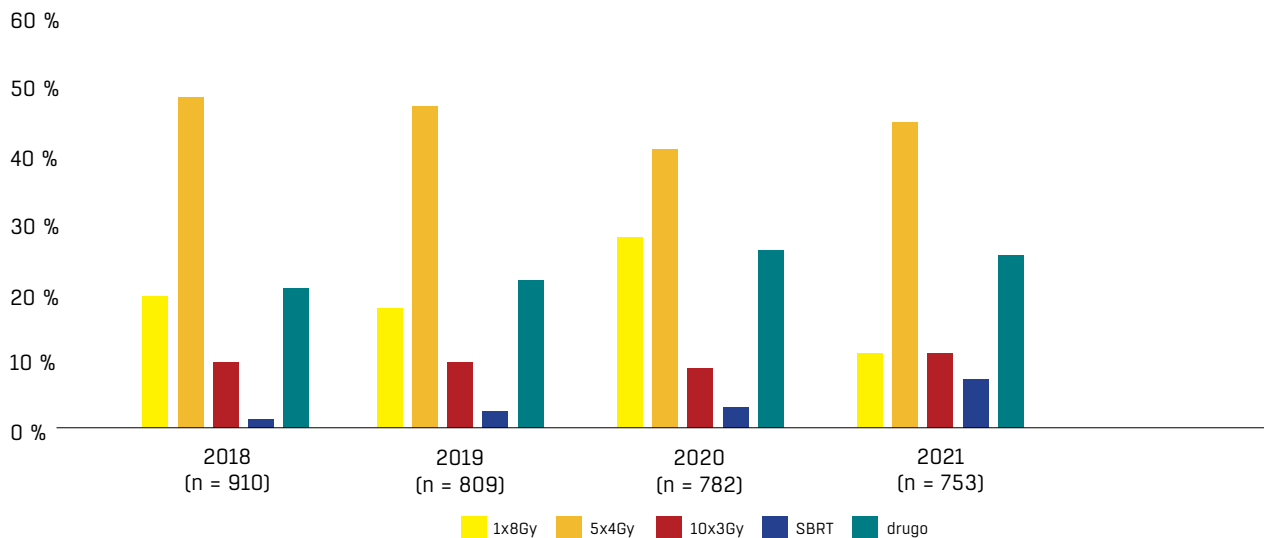
Kljub osupljivo hitremu napredku znanja v onkologiji se žal delež bolnikov, ki trpijo za bolečino, ne spreminja in je bolečina pogosto nezadostno zdravljena, zato je pomembno, da je obravnava bolečine multidisciplinarna in bolniki prejmejo različne modalitete zdravljenja. Protibolečinsko obsevanje kosti je učinkovito, stroškovno učinkovito in varno. Učinek nastopi v 3–4 tednih pri 80 % bolnikov in traja povprečno 18–21 mesecev. Ob poslabšanju bolečine je možno ponovno učinkovito in varno obsevati. Pomembno je prepoznati bolnike, ki bi imeli korist od protibolečinskega obsevanja, in jih napotiti na konzilij, oziroma predstaviti specialistu onkologije z radioterapijo. S poenostavitvijo radioterapevtskih postopkov in enkratnim obsevanjem je lahko obsevalno zdravljenje bolniku prijaznejše in dostopnejše.

Tabela 1: Zdravljenje bolečih kostnih zasevkov povzeto po priporočilih ESTRO [5, 6] in NICE [11].

TIP KOSTNEGA ZASEVKA		Priporočeno zdravljenje
<b>NEKOMPLICIRANI KOSTNI ZASEVKI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Boleči</li> <li>Brez grozeče oziroma prisotne patološke frakture ali maligne utesnitve hrbtnjače</li> <li>Velikost samega zasevka ni pomembna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 x 8 Gy</li> <li>Presoja o SBRT za izbrane bolnike**</li> </ul>
<b>KOMPLICIRANI KOSTNI ZASEVKI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GROZEČ ALI PRISOTEN PATOLOŠKI ZLOM Bolniki, s pričakovanim preživetjem več kot 6-12 tednov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kirurška stabilizacija*</li> <li>Pooperativno obsevanje (1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy)***</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>GROZEČ ALI PRISOTEN PATOLOŠKI ZLOM Bolniki, s pričakovanim preživetjem manj kot 6-12 tednov ali neprimerni za operativni poseg*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 x 8 Gy</li> <li>5 x 4 Gy</li> <li>10 x 3 Gy</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>MALIGNNA UTESNITEV HRBTENJAČE ALI KAVDE Bolniki, s pričakovanim preživetjem več kot 3 mesece in s trajanjem simptomov utesnitve manj kot 48 ur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urgentna kirurška dekompresija in stabilizacija vretenc*</li> <li>Kortikosteroidi</li> <li>Pooperativno obsevanje 10 x 3 Gy***</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>MALIGNNA UTESNITEV HRBTENJAČE ALI KAVDE Bolniki s pričakovanim preživetjem manj kot 3 mesece in s trajanjem utesnitve več kot 48 ur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 x 8-10 Gy</li> <li>Frakcionirano pri izbranih bolnikih**** (Rades 2023)</li> </ul>

\*Končno odločitev sprejme multidisciplinarni konzilij, oziroma gre za multidisciplinarno odločitev onkologa, radiologa, kirurga in nevrologa.  
 \*\*Po priporočilih National Institute for Health and Care Excellence (NICE) protibolečinsko obsevanje s SBRT pride v poštev tudi pri bolnikih s številnimi zasevki in z zelo dobro prognozo.  
 \*\*\*Pri bolnikih v slabem splošnem stanju in s kratkim pričakovanim preživetjem lahko pooperativno obsevanje izpustimo.  
 \*\*\*\* Po priporočilu Rades s sod. se pri bolnikih z boljšo prognozo, ki niso operirani, za boljšo lokalno kontrolo lahko odločimo za frakcionirano obsevanje. Pri pričakovanem preživetju > 6m obsevanje s 5 x 5 Gy, pri preživetju > 1 leto pa obsevanje s celokupno dozo > 30 Gy (15 x 2,5 Gy in 20 x 2 Gy)[20].

Slika 3: Obsevanje kosti na Onkološkem inštitutu Ljubljana od 2018 do 2022.



Kratice: n – število; SBRT – stereotaktična radioterapija

## LITERATURA

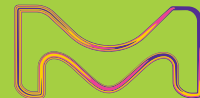
- Huang J-F, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med* 2020;8:482–482. doi:10.21037/atm.2020.03.55.
- Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2023.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018 Oct1;29(Suppl 4):iv166–iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152.
- Leitner A, Chang C, editors. *Fundamentals of Cancer Pain Management*. 1st ed. Springer; 2021. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-030-81526-4.
- van der Velden J, Willmann J, Spalek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol* 2022 Aug;173:197–206. doi:10.1016/j.radonc.2022.05.024.
- Oldenburger E, Brown S, Willmann J, van der Velden JM, Spalek M, van der Linden YM, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol* 2022;173:240–53. doi:10.1016/j.radonc.2022.06.002.
- Migliorini F, Eschweiler J, Trivellas A, Driessen A, Knobe M, Tingart M, et al. Better pain control with 8-gray single fraction palliative radiotherapy for skeletal metastases: a Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Metastasis*. 2021 Apr;38(2):197–208. doi: 10.1007/s10585-020-10067-7.
- Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol*. 2018 Mar;126(3):547–557. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.003.
- van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CAM, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:528–37. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.006.
- Murray I, Du Y. Systemic Radiotherapy of Bone Metastases With Radionuclides. *Clin Oncol* 2021;33:98–105. doi:https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.11.028.
- Spinal metastases and metastatic spinal cord compression NICE guideline. NICE Guidel [NG234] 2023:1–79. https://www.nice.org.uk/guidance/ng234.
- Ratoša I, Stanič K, Ovčariček T, Šečerov Ermenc A, Čarman J, Grošelj B, et al. Oligometastatski rak. *Onkologija* 2022;26(2):22–28. doi:10.25670/oi2022-009on.
- Guminski RS, Cuccia F, Andratschke N, Belka C, Bellut D, Dahele M, et al. OC-0271 SBRT for spine metastases: A systematic review for preparation of an ESTRO practice guideline. *Radiother Oncol* 2023;182:S207. doi:10.1016/s0167-8140(23)08566-3.
- Wong HCY, Lee SF, Chan AW, Caini S, Hoskin P, Simone II CB, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy versus Conventional External Beam Radiotherapy for Spinal Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiother Oncol* 2023 Sep 20;189:109914 doi:101016/j.radonc.2023.109914.
- Wong HCY, Chan AW, Johnstone P, Simone II CB, Navarro-Domenech I, Hoskin P, et al. A critical appraisal of the four systematic reviews and meta-analysis on stereotactic body radiation therapy versus external beam radiotherapy for painful bone metastases and where we go from here. *Ann Palliat Med*. 2023 Jun 2;apm-23-218. doi:10.21037/apm-23-218.
- Shulman RM, Meyer JE, Li T, Howell KJ. External beam radiation therapy (EBRT) for asymptomatic bone

- metastases in patients with solid tumors reduces the risk of skeletal-related events (SREs). *Ann Palliat Med* 2019;8:159–67. doi:10.21037/apm.2018.10.04.
17. Gillespie EF, Yang JC, Mathis NJ, Marine CB, White C, Zhang Z, et al. Prophylactic Radiation Therapy Versus Standard of Care for Patients With High-Risk Asymptomatic Bone Metastases: A Multicenter, Randomized Phase II Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2023;JCO2300753. doi:10.1200/JCO.23.00753.
  18. Guckenberger M, Dahele M, Ong WL, Sahgal A. Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases: Benefits and Limitations. *Semin Radiat Oncol* 2023;33:159–71. doi:https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2022.11.006.
  19. Donati CM, Siepe G, Zamagni A, Bezzi E, Mammini F, Ammendolia I, et al. PD-0073 Overcoming the barriers to the use of palliative radiotherapy in patients with bone metastasis. *Radiother Oncol* 2023;182:S40–1. doi:10.1016/s0167-8140(23)08781-9.
  20. Personalization of Radiation Therapy in the Primary Treatment of Malignant Epidural Spinal Cord Compression (MESCC). *Semin Radiat Oncol*. 2023 Apr;33(2):148-158. doi: 10.1016/j.semradonc.2022.11.005.

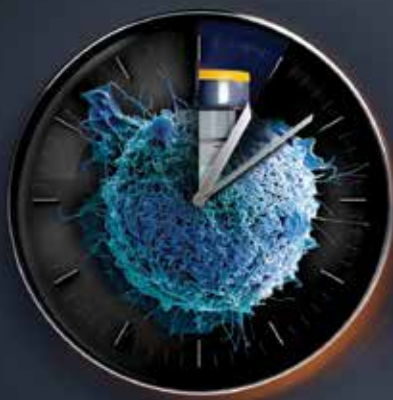
© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Pravi čas



Izbrani bolnik



Najboljši odziv



Naše poslanstvo se nadaljuje

**ERBITUX**  
CETUXIMAB

**MERCK**

#### Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

**Sestava:** En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG, protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m<sup>2</sup> telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m<sup>2</sup>. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija ( $\geq 3$ . stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Pakiranje: 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2022.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si) ali na [drug.safety.easterneurope@merckgroup.com](mailto:drug.safety.easterneurope@merckgroup.com).

Samo za strokovno javnost.

**Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:**

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: [info@merck.si](mailto:info@merck.si)

# Incidenca raka v prvem letu epidemije covid-19

## Cancer incidence in the first year of COVID-19 epidemic

Zadnik Vesna<sup>1</sup>, Žagar Tina<sup>1</sup>, Bric Nika<sup>1</sup>, Birk Mojca<sup>1</sup>, Duratovič Konjevič Amela<sup>2</sup>, Mihor Ana<sup>1</sup>, Lokar Katarina<sup>1</sup>, Tomšič Sonja<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Služba za odnose z javnostjo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

E-mail: vzadnik@onko-i.si

Poslano / Received: 21.10.2023

Sprejeto / Accepted: 27.10.2023

doi:10.25670/oi2023-009on

### IZVLEČEK

**Uvod:** Število novih diagnoz raka (incidenca) se v Sloveniji v zadnjem desetletju povečuje za povprečno 1,6 % na leto. V letu 2020, prvem letu omejitvenih ukrepov zaradi epidemije covid-19, smo s platformo OnKOvid predvideli 3–8-odstotni padec novih diagnoz raka. Namen je predstaviti uradno incidenco raka za Slovenijo za leto 2020 in ugotoviti, kolikšen je bil dejansko manko novih diagnoz raka.

**Metode:** V Registru raka Republike Slovenije smo v skladu z mednarodnimi pravili registrirali vse nove primere raka pri prebivalcih s stalnim prebivališčem v Sloveniji. Primerjali smo jih z registrirano incidenco za 2019, modelno incidenco za 2020, preliminarnimi rezultati OnKovida in dostopnimi rezultati incidence iz registrov raka iz drugih držav.

**Rezultati:** V letu 2020 je za rakom zbolelo 15.096 oseb v Sloveniji (7.034 žensk, 8.002 moška). Glede na modelno oceno incidence za leto 2020 gre za manko 1.854 oseb (10,9 %; 11,6 % žensk, 10,4 % moških). Pri tem je za 10,5 % manj ugotovljenih rakov v omejenem stadiju, najbolj izrazito v starosti 50–69 let (za 13,2 %). Upad je primerljiv s poročili iz Anglije, ZDA in Kanade ter deloma večji kot na Škotskem in Švedskem. Najbolj izrazit upad novih diagnoz raka ugotavljamo pri nemelanomskem kožnem raku (23 %, najbolj po 50. letu), raku prostate (15,9 %, najbolj v omejenem stadiju), pljučnem raku (8,9 %, 60–64 let, v razširjenem stadiju), raku dojke (8,3 %, 45–64 let), ne-Hodgkinovim limfomu (9 %) in levkemijah (11,6 %). Pri kožnem melanomu, raku debelega črevesa in danke ni bilo primanjkljaja.

**Zaključek:** Upad incidence raka v letu 2020 gre verjetno na račun omejitvenih ukrepov, reorganizacije zdravstva in z zdravjem povezanega vedenja med epidemijo covid-19, beležijo jo v več državah. Med epidemijami je potrebno nemoteno izvajanje onkologije.

**Ključne besede:** rak, incidenca, register raka, epidemija, covid-19, Slovenija

### ABSTRACT

**Introduction:** During the past decade in Slovenia, the number of new cancer diagnoses (incidence) has risen by 1.6% annually. In 2020, the first year of the COVID-19 epidemic, a 3–8% decrease in new cancer diagnoses was projected by the OnCOvid platform. Our aim is to present the official cancer incidence for 2020 for Slovenia and to communicate the actual lack of new cancer diagnose.

**Methods:** In the Slovenian Cancer Registry, all Slovene inhabitants diagnosed with cancer in 2020 were registered following the international rules. The results were compared to the official incidence for 2019, modelled incidence for 2020, OnCOvid's preliminary results and available data from other population-based cancer registries.

**Results:** In 2020, 15,096 inhabitants were diagnosed with cancer in Slovenia (7,034 women, 8,002 men). Compared to the modelled incidence for 2020, there was a decrease of 1,854 persons (10.9%; 11.6% in women, 10.4 % in men). The decrease is highest in the localized stage and in patients aged 50–69 years (13.2%). The decrease for Slovenia is comparable to decreases in England, the United States and Canada, but somewhat higher than in Scotland and Sweden. The largest decrease in new cancer cases was found for non-melanoma skin cancer (23%, mostly after age 50), prostate (15.9%, localized stage), lung (8.9%, 60–64 years, regional stage) and breast cancer (8.3%, 45–64 years), non-Hodgkin lymphoma (9%) and leukaemia (11.6%), with no decrease in melanoma and colorectal cancer cases.

**Conclusions:** The decrease in cancer incidence for 2020 is likely due to containment measures, healthcare reorganisation and health-seeking behaviour during the COVID-19 epidemic, which is also reported by other countries. Uninterrupted provision of cancer care during epidemics is needed.

**Keywords:** cancer, incidence, cancer registry, epidemic, COVID-19, Slovenia



## 1. SPREMLJANJE BREMENA RAKA V SLOVENIJI

Zbiranje podatkov o bolnikih z rakom ima v Sloveniji dolgoletno tradicijo, saj imamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana enega najstarejših populacijskih registrov raka v Evropi. Register raka Republike Slovenije je bil ustanovljen leta 1950 kot posebna služba za zbiranje in obdelavo podatkov o incidenci raka in preživetju bolnikov z rakom. Ti podatki so pomembno izhodišče za ocenjevanje bremena rakavih bolezni v državi, za načrtovanje in ocenjevanje onkološkega varstva na področju primarne in sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, za načrtovanje zmogljivosti in sredstev, ki so potrebni za obvladovanje rakavih bolezni (osebje, medicinska oprema, posteljne zmogljivosti), ter za klinične in epidemiološke raziskave v Sloveniji in v sklopu širših mednarodnih raziskav (1).

Breme raka opisujemo z osnovnimi kazalniki, kot so incidenca, umrljivost, prevalenca in preživetje. Incidenca pomeni število vseh v enem koledarskem letu na novo ugotovljenih primerov raka v točno določeni populaciji.

Incidenca raka se je do leta 2019 ves čas povečevala; v zadnjih 20 letih se je skoraj podvojila, v zadnjem desetletju se veča za 1,6 % povprečno letno (1,0 % pri moških in 2,4 % pri ženskah) (2). Več kot polovico tega povečanja lahko pripišemo staranju prebivalstva, saj z daljšo življenjsko dobo lahko tudi več ljudi dočaka to bolezen. Spreminjanje incidence s časom je pri posameznih vrstah raka različna. Med pogostejšimi rakavimi boleznimi se je npr. incidenčna stopnja pljučnega raka pri moških večala vse do začetka novega tisočletja, ko se je ustalila. Pljučnega raka strmo prehitvata rak prostate in nemelanomski kožni rak (povečanje za povprečno 4,1 % na leto). Izjemno povečanje incidence raka prostate v zadnjih dveh desetletjih ni posledica pojava kakšnega novega nevarnostnega dejavnika v populaciji, temveč predvsem vse širše rabe testa za določanje prostatičnega specifičnega antigena (PSA) v krvi pri moških brez zdravstvenih težav in odkrivanja velikega števila primerov, ki bi sicer ostali vse življenje prikriti (3). Podatki za zadnja leta kažejo, da smo vrh incidence raka prostate že dosegli (4). Tudi časovne spremembe v pojavljanju raka debelega črevesa in danke je treba ocenjevati ob upoštevanju sprememb v diagnostiki – leta 2009 smo namreč v Sloveniji uvedli Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki (Program Svit). Groba incidenčna stopnja raka debelega črevesa in danke pri moških od leta 2011 pada za 2,5 % letno, pred tem pa je v desetletnem obdobju 1999–2008 naraščala vsako leto za 3,6 %. Med pogostejšimi rakavimi boleznimi pri ženskah so se večale grobe incidenčne stopnje raka dojke (za 2,6 % povprečno letno), nemelanomskega kožnega raka (povečanje za povprečno 4,5 % letno), pljučnega raka (za 6,3 %) in raka materničnega telesa (za 2,1 %). Incidenčna stopnja raka materničnega vratu od uvedbe Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (ZORA) pada (za povprečno 1,9 % na leto v zadnjih desetih letih) (1). Podobno kot pri moških se tudi pri ženskah zaradi uvedbe presejalnega programa Svit leta 2009 spreminja časovni trend pojavljanja raka debelega črevesa in danke – od leta 2011 groba incidenčna stopnja pada za 1,6 % letno, pred tem pa je med 1999 in 2008 naraščala vsako leto za 3,4 % (5). Z mamografijami v Državnem presejalnem programu za raka dojke (DORA) ne odkrivamo premalignih sprememb, zato ta program ne zmanjšuje incidence raka dojke. Kljub temu pa smo že v času vpeljave programa opazali izboljšanje drugih kazalnikov bremena raka dojke, kot je boljše preživetje vključenih žensk (6).

## 2. ONKOLOGIJA MED EPIDEMIJO COVIDA-19

S pojavom novega virusa SARS-CoV-2 konec leta 2019 na Kitajskem oz. v začetku leta 2020 v Evropi so posamezne države sprejele različne ukrepe za zajezitev širjenja okužbe, ki so med drugim neposredno ali posredno vplivali na dostop in izvajanje zdravstvenih storitev (7, 8). Področje onkologije je sicer področje zdravstva, ki naj bi bilo čim dlje ohranjeno neprizadeto tudi ob različnih izrednih dogodkih, saj je prognoza rakave bolezni tesno povezana s čimprejšnjim odkrivanjem in zdravljenjem. Slovenija je v različnih uredbah, povezanih z omejitvenimi interventnimi ukrepi v povezavi s covidom-19, navajala onkologijo kot izjemo med zdravstvenimi dejavnostmi, katere delovanje se mora kljub različnim drugim spremembam v delovanju zdravstvenega sistema izvajati nemoteno. Začasno so bili v času prvega vala epidemije (marec–maj 2020) na področju raka ustavljeni le presejalni programi (DORA, ZORA, Svit). Kljub navajanju onkologije kot izjeme v uredbah za zajezitev širjenja covid-19 pa so različne širše družbene spremembe posredno vplivale na koriščenje in dostopnost do onkoloških zdravstvenih storitev (7).

V Registru raka Republike Slovenije smo na osnovi dostopnih sprotnih podatkov že kmalu po zaključenem prvem valu epidemije covid-19 pripravili analizo onkoloških obravnjav, pri čemer smo ugotovili precejšen padec števila prijavljenih novih primerov raka, približno 30 %, prav tako pa tudi padec v številu napotitev na onkološko obravnavo in številu izvedenih obravnjav ali preiskav (7). Zaradi ponovnega vala okužb s SARS-CoV-2 in novih omejitvenih ukrepov konec leta 2020 smo se odločili, da uvedemo sprotno spremljanje vpliva epidemije covid-19 na slovensko onkologijo – vzpostavili smo platformo OnKOvid (9), s katero smo ažurno spremljali razmere ter na osnovi dostopnih preliminarnih podatkov opazovali morebitne odklone v obravnavi onkoloških bolnikov, opozarjali na negativne posledice za onkološko zdravstveno varstvo in s tem omogočali odločevalcem možnost za spremembe ukrepov (8). Na primer, v drugem valu uradno razglašene epidemije covid-19 presejalni programi za raka niso ustavili svoje dejavnosti v nasprotju z drugimi preventivnimi programi, le prilagodili so svoje izvajanje, tako da je bilo varno tako za udeležence kot tudi za izvajalce s stališča obvladovanja epidemije covid-19.

Na podlagi podatkov iz OnKOvida smo leta 2022 pripravili oceno vpliva epidemije covid-19 na breme raka in njegovo obravnavo v Sloveniji (8). Število novih diagnoz raka se je v vseh opazovanih letih 2020, 2021, 2022 in do julija 2023 zmanjšalo za 3–8 %, odvisno od vrste raka. Največji padec je bil opazen v starostni skupini 50–64 let (skoraj 14 % v 2020 in 16 % v 2021), pri bolnikih, starejših od 80 let, pa so bile številke večje od pričakovanih (4 % več primerov v 2020 in 8 % v 2021). Za ocene vpliva epidemije na OnKOvidu smo uporabljali podatke iz ažurno dostopnih virov, ki pa niso bili dostopni za celotno populacijo. Poleg tega v Registru raka Republike Slovenije posebej izobraženi kader vsak primer raka preveri in ustrezno pokodira po internih in mednarodnih pravilih (10). Zaradi uradnih postopkov registracije in velikega števila primerov raka je incidenca za leto 2020 objavljena tri leta pozneje od ocen na OnKOvidu (1). V nadaljevanju prispevka torej podajamo uradno registrirano incidenco za prvo leto epidemije, 2020, v Sloveniji. Podobno kot v Sloveniji so tudi v nekaterih drugih registrih raka po svetu že podali incidenco raka za leto 2020 in s tem prvo uradno oceno vpliva epidemije covid-19 na breme raka. V prispevku primerjamo slovenske ugotovitve z objavami incidence za leto 2020 iz Škotske (11), Anglije (12), Švedske (13), Združenih držav Amerike (ZDA) (14) in Kanade (15).

### 3. INCIDENCA RAKA V LETU 2020

Leta 2020 je v Sloveniji za rakom zbolelo 15.096 oseb, 7.034 žensk in 8.062 moških. V primerjavi z letom 2019 je številka manjša za 1.337 primerov. Slika 1 zgoraj prikazuje 10-letni trend števila novih bolnikov z rakom v Sloveniji po spolu in za oba spola skupaj ter padec incidence v letu 2020. Spodnja grafa na Sliki 1 pa primerjata incidenco v letih 2019 in 2020 po 5-letnih starostnih skupinah in po stadiju za solidne rake (C00–C80).

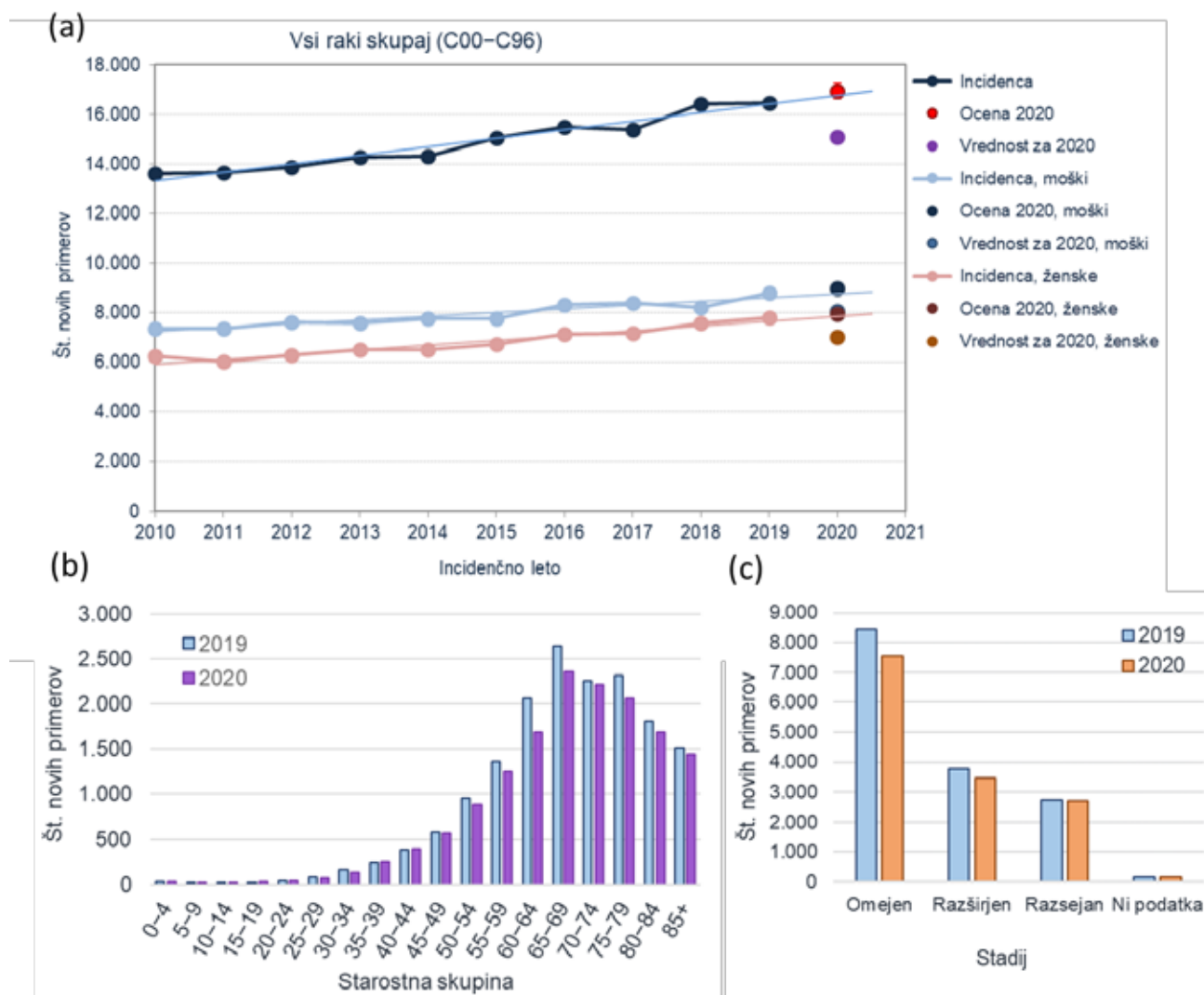
Največji manko diagnoz je v omejenem stadiju (za 10,5 %) ter med prebivalci, starimi od 50 do 69 let (za 13,2 %). Številke iz leta v leto pričakovano nihajo, zato smo lahko na podlagi obstoječih trendov ocenili število zbolelih (incidenco) za leto 2020 z metodo po Dybi in Hakulinenu (16), ki je primerna za kratkoročne napovedi ter temelji na starostno in po spolu specifičnih incidenčnih stopnjah (število novih primerov, preračunano na 100.000 oseb opazovane populacije v posamezni starostni skupini). V model so vključeni bolniki glede na obdobje diagnoze, spol in starost ob diagnozi za zadnjih deset let (2011–2019). Tako dobljeno oceno za leto 2020 smo s pomočjo 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ) primerjali s številom primerov, ki smo ga nato zabeležili v slovenski populaciji v letu 2020. Na Sliki 1 zgoraj je opažena incidenca za leto 2020 v slovenski populaciji veliko nižja od ocenjene in je tudi izven 95 % IZ, ki je zaradi ozkosti

na grafu komaj viden. Na grafih sicer s črto prikazujemo tudi linearen trend, ki pa nikakor ni osnova za izračun ocene v letu 2020, temveč je namenjen le preglednosti podatkov.

V letu 2020 smo v skladu z dosedanjimi trendi zbolevanja pričakovali 16.949 novih bolnikov (95 % IZ je 16.638–17.261). Razlika med napovedano incidenco v letu 2020 in dejanskim številom novih bolnikov v 2020 je 1.854 oseb. V letu 2020 smo tako zabeležili 10,9 % manj novih primerov raka od modeliranih pričakovanj (Tabela 1). Pri ženskah je bil manko novih diagnoz raka 11,6 % (opazovana incidenca je 7.034, ocenjena pa 7.956 (7743–8169)), pri moških pa 10,4 % (opazovana incidenca je 8.057, ocenjena pa 8.994 (8.767–9.221)).

Predstavljen manko novih primerov raka v prvem letu epidemije covida-19 je še nekoliko večji od pričakovanega na osnovi sprotnega spremljanja med epidemijo na delnih podatkih OnKOvida, saj smo na podlagi analiz iz portala OnKOvid ocenili, da bo manko diagnoz v letu 2020 približno 6 % (8). Čeprav primerjava z drugimi državami ni neposredno primerljiva, saj gre pri vsaki od analiz za nekoliko drugačen metodološki pristop, pa vseeno lahko glede na objavljene rezultate iz drugih držav ugotovljamo, da je manko novih bolnikov z rakom v Sloveniji primerljiv kot v Angliji, ZDA in Kanadi ter nekoliko večji v primerjavi s Škotsko in Švedsko (Tabela 2).

Slika 1: Desetletni trendi incidence za vse rake skupaj z odstopanjem od napovedi za leto 2020 (a) ter primerjava incidence v letih 2019 in 2020 po 5-letnih starostnih skupinah (b) in po stadiju za solidne rake (C00–C80) (c).



Analiza po vrstah raka kaže, da je bil največji manko zabeležen pri zbolelih z nemelanomskim **kožnim rakom**. Zanimiva pa je tudi ugotovitev, da je za kožnim melanomom zbolelo pričakovano število oseb. Razlike med pričakovanim in dejanskim številom zbolelih so prikazane na Sliki 2 ter v Tabeli 1. Leta 2020 je v Sloveniji za nemelanomskim kožnim rakom zbolelo 3.007, za kožnim melanomom pa 639 oseb. V letu 2020 smo v skladu z dosedanjimi trendi zbolevanja pričakovali 3.906 novih bolnikov z nemelanomskim kožnim rakom in 643 bolnikov s kožnim melanomom. Razlike med napovedano incidenco v letu 2020 in dejanskim številom novih bolnikov v 2020 pri kožnem melanomu torej ni, pri nemelanomskem kožnem raku pa znaša 899 oseb in je statistično značilna. V letu 2020 smo tako zabeležili 23,0 % manj novih primerov nemelanomskega kožnega raka od pričakovanih. Največji manko novih diagnoz se je pojavil pri osebah, starih od

50 let. Predstavljen manko novih primerov nemelanomskega kožnega raka v prvem letu epidemije covid-19 je še nekoliko večji od pričakovanega na osnovi sprotne spremljanja delnih podatkov, saj smo na podlagi analiz iz portala OnKOvid ocenili, da bo manko diagnoz nemelanomskega kožnega raka v letu 2020 9 % (8). Na portalu OnKOvid smo opazovali in predvidevali tudi 11-odstotni manko novih primerov kožnega melanoma (8). Podobno o velikem manku bolnikov s kožnimi raki poročajo iz Škotske, Anglije, ZDA in Kanade (Tabela 2).

Leta 2020 je v Sloveniji za **rakom prostate** zbolelo 1.460 oseb. Razlike med pričakovanim in dejanskim številom zbolelih so prikazane na Sliki 2 ter v Tabeli 1. V letu 2020 smo v skladu z dosedanjimi trendi zbolevanja pričakovali 1.736 novih bolnikov z rakom prostate. Razlike med napovedano incidenco v letu

Tabela 1: Incidenca raka v Sloveniji 2019 in 2020: razlike med napovedanimi (N) in opazovanimi vrednostmi (O).

Vrsta raka	O 2019	N 2020 (95 % IZ)	O 2020	Razlika med O in N za 2020	Sprememba O glede na N za 2020 (%)
Vsi raki skupaj (C00–C96)	16.433	16.949 (16.638–17.261)	15.096	-1.853*	-10,9
Nemelanomski kožni rak (C44)	3.673	3.906 (3.755–4.056)	3.007	-899*	-23,0
Kožni melanom (C43)	637	643 (582–703)	639	-4	-0,6
Prostata (C61)	1.610	1.736 (1.634–1.837)	1.460	-276*	-15,9
Pljuča (C33–C34)	1.645	1.700 (1.602–1.798)	1.554	-146*	-8,6
Dojka, ženske (C50)	1.590	1.579 (1.485–1.673)	1.448	-131*	-8,3
Debelo črevo in danko (C18–C20)	1.369	1.300 (1.214–1.385)	1.304	4	0,3
Ne-Hodgkinovi limfomi (C81–C85)	492	509 (454–563)	463	-46	-9,0
Levkemije (C91–C95)	412	414 (369–459)	366	-48*	-11,6

IZ – interval zaupanja

\* razlika je statistično značilna (opazovana vrednost za 2020 je izven 95-odstotnega intervala zaupanja napovedane vrednosti za 2020)

Tabela 2: Manko novih primerov raka (%) v času epidemije covid-19 v Sloveniji in izbranih državah.

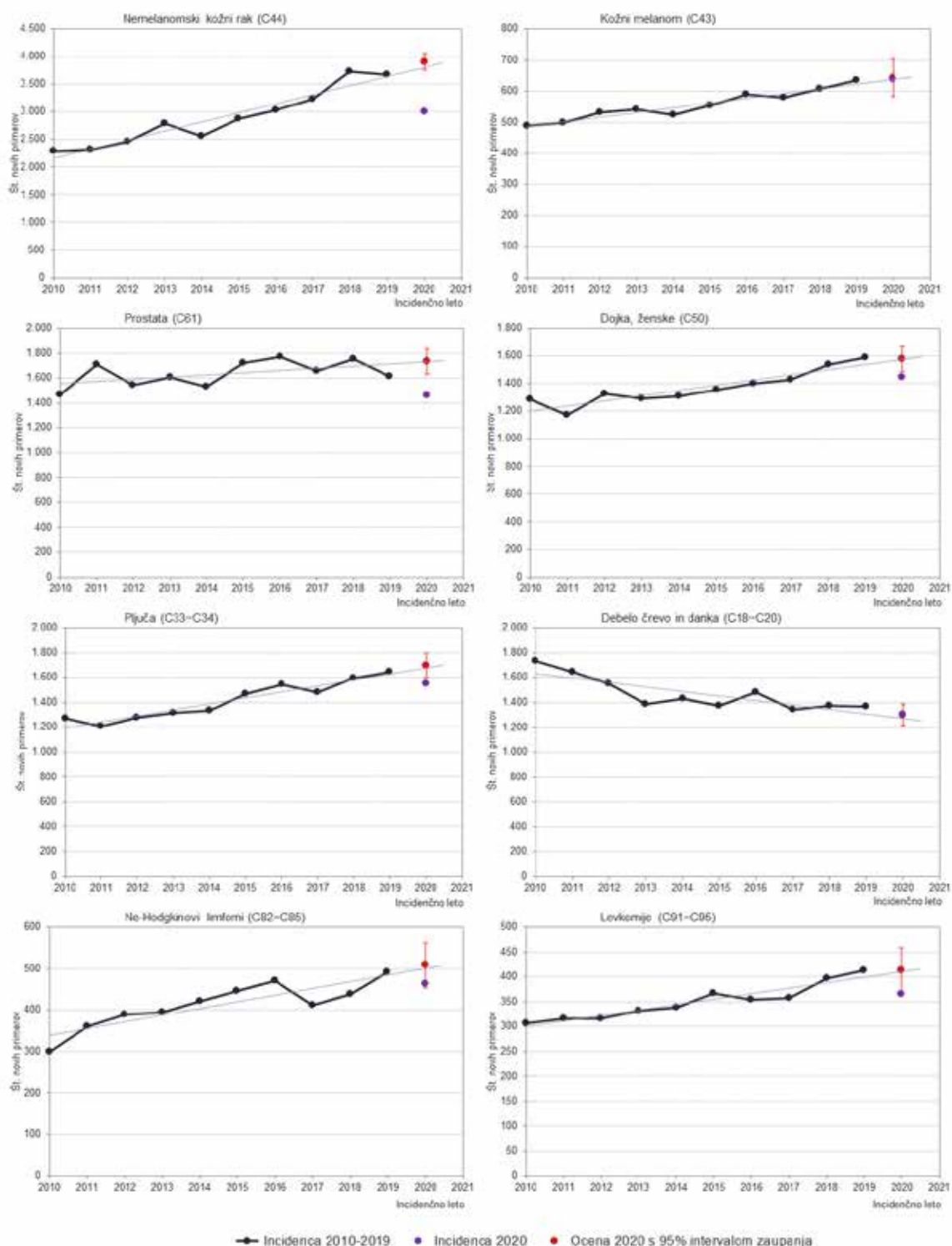
Vrsta raka	Slovenija (%)	Škotska (%) (11)	Anglija (%) (12)	Švedska (%) (13)	ZDA (%) (14)	Kanada (%) (15)
Vsi raki skupaj (C00–C96)	-11	-8	-12	-4	-11	-12
Nemelanomski kožni rak (C44)	-23		-21			
Kožni melanom (C43)	0	-26	-18		-15	-18
Prostata (C61)	-16	-10	-25	-18	-15	-18
Pljuča (C33–C34)	-9	-7	-8		-13	
Dojka (C50)	-8	-11	-17	-6	-10	-11
Debelo črevo in danko (C18–C20)	0	-19	-9		-12	
Ne-Hodgkinovi limfomi (C81–C85)	-9		-10		-10	
Levkemije (C91–C95)	-12		-11		-8	

2020 in dejanskim številom novih bolnikov v 2020 znaša pri raku prostate 276 oseb. V letu 2020 smo tako zabeležili 15,9 % manj novih primerov raka prostate od napovedi. Največji manko novih diagnoz se je pojavil pri osebah, starih med 60 in 79 let. Pri analizi razširjenosti bolezni ob ugotovitvi pa opazamo največji manko bolnikov z rakom prostate, odkritih v omejenem stadiju. Predstavljen manko novih primerov raka prostate v prvem letu epidemije covid-19 je nekoliko manjši od pričakovanega na

osnovi sprotnega spremljanja delnih podatkov, saj smo na podlagi analiz iz portala OnKOvid ocenili, da bo manko diagnoz v letu 2020 21 % (8). Manko novih bolnikov z rakom v Sloveniji je primerljiv kot na Švedskem, v ZDA in Kanadi ter nekoliko večji v primerjavi s Škotsko in manjši v primerjavi z Anglijo (Tabela 2).

Leta 2020 je v Sloveniji za **pljučnim rakom** zbolelo 1.554 oseb, 619 žensk in 935 moških. Razlike med pričakovanim in dejanskim številom zbolelih so prikazane na Sliki 2 ter v Tabeli

Slika 2: Desetletni trendi incidence z odstopanjem od napovedi za leto 2020 po vrsti raka.



1. V letu 2020 smo v skladu z dosedanjimi trendi zbolevanja pričakovali 1.700 novih bolnikov s pljučnim rakom. Razlike med napovedano incidenco v letu 2020 in dejanskim številom novih bolnikov v 2020 znaša pri pljučnem raku 146 oseb. V letu 2020 smo tako zabeležili 8,6 % manj novih primerov raka pljuč od napovedi. Največji manko novih diagnoz se je pojavil pri osebah, starih med 60 in 64 let. Pri analizi razširjenosti bolezni ob ugotovitvi pa opazamo največji manko primerov raka, odkritih v razširjenem stadiju. Bolnikov, pri katerih je bil rak odkrit v omejenem stadiju, pa je bilo celo značilno več od napovedanega. Predstavljen manko novih primerov raka pljuč v prvem letu epidemije covid-19 je večji od pričakovanega na osnovi sprotnega spremljanja delnih podatkov, saj smo na podlagi analiz iz portala OnKOvid ocenili, da manka diagnoz pljučnega raka zaradi večjega števila diagnostičnih preiskav ob okužbah dihal v letu 2020 ne bo (8). Manko novih bolnikov s pljučnim rakom v Sloveniji je podoben kot na Škotskem in v Angliji ter nekoliko manjši kot na Švedskem (Tabela 2).

Leta 2020 je v Sloveniji za **rakom dojke** zbolelo 1.448 žensk. Razlike med pričakovanim in dejanskim številom zbolelih so prikazane na Sliki 2 ter v Tabeli 1. V letu 2020 smo v skladu z dosedanjimi trendi zbolevanja pričakovali 1.579 novih bolnic z rakom dojke. Razlike med napovedano incidenco v letu 2020 in dejanskim številom novih bolnikov v 2020 znaša pri raku dojke 131 oseb. V letu 2020 smo tako zabeležili 8,3 % manj novih primerov raka dojke od pričakovanih. Največji manko novih diagnoz se je pojavil pri osebah, starih med 45 in 64 let. Ker je bil v letu 2020 za 2,5 meseca zaustavljen presejalni program DORA, ti zaostanki pa so bili v celoti nadomeščeni v prvi polovici leta 2021 (Žagar 2022, Novak Mlakar 2020), ne preseneča, da je manko primerljiv tako pri primerih, ki so ugotovljeni v presejalnem programu, kot tudi izven njega. Predstavljen manko novih primerov raka dojke v prvem letu epidemije covid-19 je nekoliko manjši od pričakovanega na osnovi sprotnega spremljanja delnih podatkov, saj smo na podlagi analiz iz portala OnKOvid ocenili, da bo manko diagnoz v letu 2020 17 % (8). Manko novih bolnic z rakom dojke v Sloveniji je podoben kot na Škotskem, Švedskem, ZDA in Kanadi ter manjši kot v Angliji (Tabela 2).

Leta 2020 so v Sloveniji za **rakom debelega črevesa in danke** zbolele 1.304 osebe. Razlike med pričakovanim in dejanskim številom zbolelih so prikazane na Sliki 2 ter v Tabeli 1. V letu 2020 smo v skladu z dosedanjimi trendi zbolevanja pričakovali 1.300 novih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Razlike med napovedano incidenco v letu 2020 in dejanskim številom novih bolnikov v 2020 torej ni. Primerjava med primeri, ugotovljenimi v presejalnem programu Svit, in tistimi, ugotovljenimi izven njega, poda identične zaključke. Tudi že med epidemijo covid-19 smo z uporabo portala OnKOvid prišli do podobnih zaključkov (Žagar 2022). V presejalnem programu Svit jim je že v letu 2020 uspelo nadomestiti vsa predvidena presejanja in po prvih podatkih so prišli do enakega števila diagnoz raka debelega črevesa in danke v letu 2020 kot v 2019 (8, 17). Drugače kot pri nas pa so precejšen manko novih diagnoz raka debelega črevesa in danke zabeležili na Škotskem, v Angliji in v ZDA (Tabela 2).

Precejšen manko novih diagnoz beležimo tudi pri **hematoloških rakih**. Leta 2020 je v Sloveniji za ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) zbolelo 463, za levkemijo pa 365 oseb. Razlike med pričakovanim in dejanskim številom zbolelih so prikazane na Sliki 2 ter v Tabeli 1. V letu 2020 smo v skladu z dosedanjimi trendi zbolevanja pričakovali 509 novih bolnikov z NHL in 414 z levkemijo. Razlike med napovedano incidenco v letu 2020 in dejanskim številom novih bolnikov v 2020 znaša pri NHL 46 oseb, 48 pa pri levkemijah. V letu 2020 smo tako zabeležili 9,0 % manj novih NHL in 11,6 % manj levkemij. Največji manko novih

diagnoz se je pojavil pri osebah, starih med 55 in 74 let. Predstavljen manko novih primerov hematoloških rakov v prvem letu epidemije covid-19 je nekoliko večji od pričakovanega na osnovi sprotnega spremljanja delnih podatkov, saj smo na podlagi analiz iz portala OnKOvid ocenili, da bo manko limfomov v letu 2020 6 % (8). Manko novih bolnikov s hematološkimi raki je primerljiv kot v drugih državah, kjer so spremljali ta kazalnik (Tabela 2).

#### 4. RAZLOGI ZA MANKO DIAGNOZ IN PRIČAKOVANJA V PRIHODNJE

Upad novih diagnoz raka v letu epidemičnem letu 2020 tako kot v Sloveniji opazajo tudi v več drugih državah Evrope, ZDA in Kanade (11–15, 17–24). Namen naše analize ni bil ugotavljanje razlogov za zmanjšanje števila novih primerov raka, zato o razlogih za ugotovljen manko lahko sklepamo le na podlagi ugotovitev drugih avtorjev (11–15, 17–25). Glede na pretekle trende kazalnikov bremena raka lahko vseeno sklepamo, da tak padec števila novih bolnikov z rakom najverjetneje ni posledica dejanskega zmanjšanja pojavljanja novih primerov raka v populaciji, ampak je kombinacija različnih vzrokov, povezanih z epidemijo covid-19, kot so omejenost dostopa do primarne ravni zdravstvenega varstva in diagnostike, ki je lahko tako na strani zdravstvenega sistema (otežen dostop do osebnih zdravnikov, zmanjšanje napotitev s strani zdravnikov) kot tudi na strani bolnikov samih (odlašanje z iskanjem pomoči v času epidemije) ter začasne zaustavitve presejalnih programov za raka. Rezultati nacionalne raziskave med odraslimi o vplivu pandemije covid-19 na življenje ljudi (SI-PANDA) so na primer pokazali, da se je leta 2020 in v začetku leta 2021 več kot 35 % anketirancev izogibalo obisku zdravnika zaradi težav, ki niso bile povezane s covidom-19 (25). Zamuda pri postavitvi diagnoze lahko vodi v večji delež rakov, odkritih v višjih stadijih, kar bi lahko dolgoročno vplivalo na izide bolezni (slabša prognoza in posledično slabša kakovost življenja in v nekaterih primerih tudi zgodnejša smrt). Del upada pa gre verjetno tudi na račun presežnih smrti zaradi epidemije covid-19, torej da so osebe umrle zaradi covid-19, preden je bil njihov rak ugotovljen.

Kakšen bo vpliv na dolgoročne kazalnike bremena raka, kot je preživetje bolnikov ali razporeditev stadijev ob diagnozi, bomo realno lahko vrednotili šele na daljši rok, ko se bo tudi pokazalo, kako hitro nam je zaostanke, predvsem iz prvega vala epidemije, na vseh ravneh sistema uspelo nadoknaditi. Rezultati OnKOvida o izvajanju zdravstvenih storitev za dva največja onkološka centra v Sloveniji v letu 2020 so pokazali, da jim je uspelo nadomestiti velik del onkoloških zdravstvenih storitev že v drugi polovici leta 2020, nato pa v letu 2021 in pozneje (7, 8), kar podobno velja za vse tri presejalne programe (7, 8, 17, 24).

Rak ostaja pomemben javnozdravstveni problem naše populacije, njegovo breme mnogotero presega breme covid-19. Čeprav je bila onkologija v času covidnih ukrepov obravnavana kot izjema, pa so različne spremembe tako v delovanju zdravstvenega sistema kot družbe kot celote pomembno vplivale na obravnavo onkoloških bolnikov, kar se kaže v zmanjšanju števila novih diagnoz raka v letu 2020. Nemotena obravnava onkoloških bolnikov je torej ena od ključnih nalog naše celotne družbe tudi v času epidemij ali drugih kriznih situacij, saj bi brez tega bile posledice zagotovo še večje.

## LITERATURA

1. Zadnik V (ur.). Rak v Sloveniji 2020. Poročilo RR št. 62. Ljubljana: Register raka Republike Slovenije, Onkološki inštitut Ljubljana, 2023.
2. Zadnik V (ur.). Rak v Sloveniji 2019. Poročilo RR št. 61. Ljubljana: Register raka Republike Slovenije, Onkološki inštitut Ljubljana, 2022.
3. Primic Žakelj M, Žagar T. The burden of cancer in Europe. V: Coleman MP, Alexe D, Albrecht T, McKee M (ur.). Cancer control in Slovenia: achievements, shortcomings and opportunities. Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, 2008: 279–96.
4. Zadnik V, Primic Žakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanuš U, Žagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55.
5. Tepeš B, Mlakar DN, Stefanovič M, Štabuc B, Grazio SF, Zakotnik JM. The impact of 6 years of the National Colorectal Cancer Screening Program on colorectal cancer incidence and 5-year survival. *Eur J Cancer Prev* 2021; 30(4): 304–310.
6. Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Register raka Republike Slovenije. *Arhivi* 2018; 41 (1): 171–183.
7. Tomšič S, Žagar T, Mihor A, Mlakar M, Lokar K, Jarm K, et al. Prognostic factors and outcomes in women with breast cancer in Slovenia in relation to step-wise implementation of organized screening. *PLoS One* 2022; 17(11): e0278384.
8. Zadnik V, Mihor A, Tomšič S, Žagar T, Bric N, Lokar K, et al. Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia – preliminary results. *Radiol Oncol* 2020; 54(3): 329–34.
9. Žagar T, Tomšič S, Zadnik V, Bric N, Birk M, Vurzer B, et al. Impact of the COVID-19 epidemic on cancer burden and cancer care in Slovenia: a follow-up study. *Radiol Oncol* 2022; 56(4): 488–500.
10. OnKOvid. Spremljanje bremena raka in obravnava onkoloških bolnikov v obdobju epidemije COVID-19 v Sloveniji [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 19. 10. 2023 s spletne strani: <http://www.slora.si/>
11. Public Health Scotland. Cancer incidence in Scotland – to December 2020 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 19. 10. 2023 s spletne strani: <https://publichealthscotland.scot/publications/cancer-incidence-in-scotland/cancer-incidence-in-scotland-to-december-2020/>.
12. National Health Service. Cancer Registration Statistics, England 2020 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 19. 10. 2023 s spletne strani: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cancer-registration-statistics/england-2020>.
13. Socialstyrelsen. Official statistics of Sweden. Statistics on cancer incidence 2020 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 19. 10. 2023 s spletne strani: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2021-12-7701.pdf>.
14. Centre for Disease Control and Prevention. U.S. Cancer statistics: highlights from 2020 mortality and incidence with comparison to 2019 incidence to assess the effect of the COVID-19 pandemic [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 19.10.2023 s spletne strani: <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no35-USCS-highlights-2020.htm>.
15. Statistics Canada. Cancer incidence in Canada, 2020 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 19.10.2023 s spletne strani: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/230516/dq230516c-eng.htm>.
16. Dyba T, Hakulinen T. Comparison of different approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques. *Stat Med* 2000; 19(13): 1741–52.
17. Novak Mlakar D, Jarm K, Ivanuš U. Vpliv epidemije covid-19 na izvajanje presejalnih programov. V: Obvladovanje raka v času COVIDA-19 v luči preventive XXVIII. seminar In memoriam dr. Dušana Reje, Ljubljana, 3. december 2020. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2020: 114–133.
18. Soerjomataram I, Bardot A, Aitken J, Piñeros M, Znaor A, Steliarova-Foucher E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on population-based cancer registry. *Int J Cancer* 2022; 150: 273-8.
19. Kostner L, Cerminara SE, Pamplona GSP, Maul JT, Dummer R, Ramelyte E, et al. Effects of COVID-19 lockdown on melanoma diagnosis in Switzerland: increased tumor thickness in elderly females and shift towards stage IV melanoma during lockdown. *Cancers* 2022; 14: 2360.
20. Ribes J, Pareja L, Sanz X, Mosteiro S, Escribà JM, Esteban L, et al. Cancer diagnosis in Catalonia (Spain) after two years of COVID-19 pandemic: an incomplete recovery. *ESMO Open* 2022; 7: 100486.
21. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, Nederveen FH, Willems SM, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol* 2020; 21: 750-1.
22. Peacock HM, Tambuyzer T, Verdoodt F, Calay F, Poirrel HA, Schutter H, et al. Decline and incomplete recovery in cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic in Belgium: a year-long, population-level analysis. *ESMO Open* 2021; 6: 100197.
23. Hamilton AC, Donnelly DW, Loughrey MB, Turkington RC, Fox C, Fitzpatrick D, et al. Inequalities in the decline and recovery of pathological cancer diagnoses during the first six months of the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Br J Cancer* 2021; 125: 798–805.
24. Ivanuš U, Jerman T, Gašper Oblak U, Meglič L, Florjančič M, Strojjan Fležar M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on organised cervical cancer screening: The first results of the Slovenian cervical screening programme and registry. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 5: 100101.
25. Hočevar Grom A, Belščak Čolaković A, Rehberger M, Lavtar D. SI-PANDA – survey on the impact of the COVID-19 pandemic on people's lives. In: Vračko P, Kolar U, editors. Public health achievements in Slovenia. Ljubljana: National Institute of Public Health; 2021: 17.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

# DOVOLI SI VERJETI

**Lynparza**<sup>®</sup>  
olaparib  
tablete 100 mg  
tablete 150 mg

Prvi in edini zaviralec PARP odobren za 4 različne lokalizacije tumorjev<sup>1-5</sup>

## RAK JAJČNIKOV

Prvi zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje napredovelega raka jajčnikov v monoterapiji (v 1L pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA1/2* in 2L) ali kombinaciji z bevacizumabom (pri bolnicah s HRD).<sup>1,3,5</sup>

## RAK DOJK

Prvi zaviralec PARP odobren za zdravljenje, pri bolnicah z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativni zgodnji, lokalno napredovali ali razsejan rak dojke.<sup>\*,1-2,4</sup>

## RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo razsejani adenokarcinom trebušne slinavke in jim bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih prvoga reda zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.<sup>1-4</sup>

## RAK PROSTATE

Edini zaviralec PARP odobren za zdravljenje bolnikov z razsejanim KORP v monoterapiji za bolnike z mutacijami gena *BRCA1/2*, ki jim je bolezen napredovala po zdravljenju z novim hormonskim zdravilom, in v kombinaciji z abirateronom ne glede na status mutacij.<sup>\*,1-4</sup>

\* Zdravilo Lynparza se ni razvilo na listo zdravil za naslednje indikacije: zgodnji rak dojk in v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje raka prostate.

PARP – poli (ADP-riboza) polimeraza, 1L – v prvem redu zdravljenja, 2L – v drugem redu zdravljenja, HRD – pomanjkanje homologne rekombinacije, KORP – na kastracijo odporen rak prostate

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete

### LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

**SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.

#### INDIKACIJE:

Rak jajčnikov: 1) Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:

vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelialnim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalno in/ali somatski), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epitelialnega raka visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

2) Zdravilo Lynparza je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za:

vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelialnim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljenim z mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genomsko nestabilnostjo.

Rak prostate: Zdravilo Lynparza je indicirano kot:

monoterapija ali v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega zgodnjega raka dojk z velikim tveganjem in so bili predhodno zdravljeni z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo. Monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovelega ali metastatskega raka dojk. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antineoplastičnim in taksonom v onkologiji (neoadjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ta zdravljenja niso primerni). Pri bolnikih, ki imajo raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptori (HRH), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimere za hormonsko zdravljenje.

Adenokarcinom trebušne slinavke: Zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih zdravljenja s platino v shemi prve linije kemoterapije.

Rak prostate: Zdravilo Lynparza je indicirano:

kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) in mutacijami gena *BRCA1/2* (germinalnimi in/ali somatskimi), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravilo.

v kombinaciji z abirateronom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z mKORP, pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana

**ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerki zdravila Lynparza pri monoterapiji ali v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov ali v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom za rak prostate ali z endokrinim zdravljenjem je 300 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 600 mg). 100-mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s poznejšo raka jajčnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje 8 tednih po zaključeni prvi liniji zdravljenja na osnovi platine. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platine in v bevacizumab, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravljenju z bevacizumabom. Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravila/partnerskih zdravil (zaviralca aromataze/antiestrogen in/ali LHRH) v kombinaciji endokrinega zdravljenja glejte celotne informacije o zadevnem zdravljenju. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje bolnikov z mKORP, je odmerek abiraterona 1000 mg peroralno enkrat na dan. Abirateron je treba dajati 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravljenju z abirateronom. Prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja napredovelega raka jajčnikov z mutacijo gena *BRCA1* in prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovelega raka jajčnikov v kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje, če bi le to po mnenju zdravnika bilo koristno za bolnico. Glejte informacije o zdravljenju z bevacizumabom za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje.

Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojk je priporočljivo, da bolniki prejmejo zdravljenje do 1 leta ali do ponovitve bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej. Zdravljenje ponovite raka jajčnikov, raka dojk, adenokarcinoma trebušne slinavke in raka prostate je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Učinkovitost in varnost ponovnega vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Lynparza po prvi ali poznejši ponovitvi bolezni pri bolnicah z rakom jajčnikov nista bili dokazani. Podatki o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja pri bolnicah z rakom dojk ni. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom, je zdravljenje priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem še naprej uporabljati analoge GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona) ali pa morajo bolniki pred tem opraviti obojestransko orhidektomijo. Glejte informacije o zdravljenju za abirateron. Podatki o učinkovitosti ali varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Lynparza pri bolnikih z rakom prostate ni. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 400 mg).

Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora ustvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Mutacijsko stanje *BRCA1* in/ali genomsko nestabilnost morajo imeti bolniki potrjeno z validiranim testom. Pred uporabo zdravila Lynparza v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom za zdravljenje bolnikov z mKORP genomsko testiranje ni potrebno. Genetsko svetovanje bolnikom z mutacijami *BRCA1* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočeno odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporaba zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila Lynparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme gristi, drobiti, raztapljati ali lomiti. Lahko se jih jemlje ne glede na obroke.

**KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku.

**POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Hematološki toksični učinki: Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lynparza, so bili opisani hematološki toksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevropatije, trombocitopenije in limfopenije. Bolniki ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematoloških toksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolniku pojavijo hudi hematološki toksični učinki ali je odvisen od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. *Mielodisplastični sindrom/akutna mieloidna levkemija (MDS/AML):* Celokupna pojavnost MDS/AML je bila pri bolnikih, ki so v kliničnih preizkušanjih prejeli monoterapijo z zdravilom Lynparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja prejetega, < 1,5 %, z večjo pojavnostjo pri bolnikih z *BRCA1/2*, pri katerih je prišlo do ponovitve na platino občutljivega raka jajčnikov, ki so predhodno prejele vsaj dve liniji kemoterapije s platino in so jih spremljali 5 let. Večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Če obstaja sum na MDS/AML, je potrebno bolnico napotiti na nadaljnje preiskave k hematologu, vključno z analizo kostnega mozga in odvzemom krvi za citogenetiko. Če se po preiskavi dolgotrajne hematološke toksičnosti potrdi MDS/AML, je treba uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. *Vrski tromboembolični dogodki:* Med zdravljenjem z zdravilom Lynparza so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih, predvsem o pljučni emboliji, vendar ti dogodki niso imeli kakšnega poslednjega kliničnega vzorca. V primerjavi z drugimi odobrenimi indikacijami so opažali večjo pojavnost pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli tudi androgeno privlačno zdravljenje. Bolnike spremljajte glede kliničnih znakov in simptomov venske tromboze in pljučne embolije, ter jih zdravite kot je medicinsko ustrezno. Bolniki z anamnezo VTE imajo morda večje tveganje za njeno ponovitev in jih je treba ustrezno spremljati. *Pnevmonitis:* V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lynparza, spremljali pa so jih številni predispozicijski dejavniki. Če se pri bolniku pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen ne normalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če se pnevmonitis potrjuje, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. *Hepatotoksičnost:* Če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na možno hepatotoksičnost, je treba takoj izvesti klinično oceno bolnika in preiskave delovanja jeter. V primeru suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter (DILI - drug-induced liver injury) je treba zdravljenje prekiniti. V primeru hude DILI je treba razmisлити o ukinitvi zdravljenja, kot je klinično primerno.

**MESEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z mielosupresivnimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za preskušene odmerke olapariba so pretežno odgovorni izencemici CYP3A4/5. Sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci tega izencemici ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo pitje grenivkinega soka. Prav tako olaparib ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi do močnimi induktorji tega izencemici, ker obstaja možnost, da se učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Olaparib *in vitro* zavira CYP3A4 *in vivo* predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ozko terapevtsko okno. Bolnike, ki sočasno z olaparibom prejmejo substrat CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. *In vitro* so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalca beljakovin. Učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša, če so uporabljani sočasno z olaparibom. *In vitro* olaparib zavira efluksi prenašalca P-gp, zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejmejo substrat P-gp, ustrezno klinično spremljati. *In vitro* olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom. Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolom, letrozolom in tamoksifenom, vendar klinično pomembnih mesebojnih delovanj niso opazili.

**NEZELENI UČINKI:** Zdravilo Lynparza je bilo povezano z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerne resnosti (stopnja po CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevale prekinitve zdravljenja. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov ali v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom za rak prostate, se varnostni profil na splošno sklada z varnostnim profilom vsakega posameznega zdravila. Varnostni profili temelji na kumulativnih podatkih 4499 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih preskušanjih zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Lynparza v priporočeni odmerku. *Zelo pogosti neželeni učinki:* anemija, nevropatija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, sprejemlen okus, kašelj, dispneja, bruhanje, driska, navzea, dispneja in utrujenost (vključno z astenijo). *Pogosti neželeni učinki:* limfopenija, trombocitopenija, zvišanje transaminaz, stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha, izpuščaji, zvišanje kreatinina v krvi in venska tromboembolija.

**PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti teste nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivo sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Zaradi možnosti mesebojnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni nehoronski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisлити o dveh nehoronskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Moški bolniki morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza med spolnimi odnosi z nosečo žensko ali žensko v rodni dobi uporabljati kondom. Tudi partnerke moških bolnikov morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, če so v rodni dobi. Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati sperme.

**REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec.

**DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 31. 8. 2023 (SI-3400).

**IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska.

Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji,

Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.

**Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

**Literatura:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, 31. 8. 2023, 2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olaparib/olaparib>, dostopano 20. 10. 2023, 3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olaparib/olaparib>, dostopano 20. 10. 2023, 4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olaparib/olaparib>, dostopano 20. 10. 2023, 5. <https://www.ema.europa.eu/en/news/lynparza-recommended-approval-ovarian-cancer>, dostopano 20. 10. 2023

# Stereotaktična radioterapija za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije: prikaz primerov

A series of case reports on stereotactic body radiation for the treatment of refractory ventricular tachycardia

Jarm Tamara<sup>1\*</sup>, Knap Krištof<sup>2\*</sup>, Antolič Bor<sup>2</sup>, Berlot Boštjan<sup>2</sup>, Hudej Rihard<sup>3</sup>, Jenko Aljaša<sup>3</sup>, Šečerov Ermenc Ajra<sup>1,4</sup>, But-Hadžić Jasna<sup>1,4</sup>, Ratoša Ivica<sup>1,4</sup>

\*avtorja sta prispevala enakovredno (enakovredni delež deljenega prvega avtorstva)

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Oddelek za radiofiziko, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med; doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

E-mail: jbut@onko-i.si; iratosa@onko-i.si

Poslano / Received: 1.10.2023

Sprejeto / Accepted: 9.10.2023

doi:10.25670/oi2023-010on

## IZVLEČEK

Stereotaktična radioterapija aritmij (STAR) predstavlja novo in obetavno možnost za bolnike z refraktarno prekatno tahikardijo, ki je odporna proti konvencionalnim metodam zdravljenja. STAR omogoča natančno neinvazivno ablacijo aritmogenega substrata ob minimalni prizadetosti sosednjih organov. Ta metoda zdravljenja je uporabna za bolnike, pri katerih je tarčno tkivo s katetrsko ablacijo nedosegljivo, pogosti šoki implantabilnega kardioverter-defibrilatorja pa močno nižajo njihovo kakovost življenja ali kadar sta ti metodi zdravljenja zaradi slabega zdravstvenega stanja kontraindicirani. Tarčo obsevanja (predel levega prekata) natančno opredelimo s predhodno slikovno diagnostiko, elektrokardiogramom, posnetki prekatne tahikardije in po potrebi invazivnim ali neinvazivnim elektrofiziološkim mapiranjem srca. Po pripravi na obsevanje na simulatorju sledi enkratno obsevanje z visokim odmerkom 25 Gy, ki je trenutno edina standardna frakcionacija. Bolniki obsevanje dobro prenašajo. Dosedanje raziskave so poročale o dobri učinkovitosti zdravljenja z bistvenim zmanjšanjem pogostosti epizod prekatne tahikardije in brez večjih neželenih učinkov. Poročamo o prvi skupini štirih bolnikov z visokorizično refraktarno prekatno tahikardijo, ki so bili zdravljeni s stereotaktično radioterapijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Izvedba STAR se je izkazala kot učinkovita metoda z nizko stopnjo akutnih neželenih učinkov in predstavlja novo možnost obravnave te ranljive skupine bolnikov v slovenskem prostoru.

**Ključne besede:** stereotaktična radioterapija, aritmije, prekatna tahikardija, radioablacija srca

## ABSTRACT

*The development of novel treatment methods is crucial for managing refractory ventricular tachycardia resistant to conventional therapies. Stereotactic arrhythmia radiotherapy holds promising potential for such patients, enabling precise non-invasive ablation of arrhythmogenic substrate with minimal damage to surrounding organs. This approach could be invaluable for patients in whom the target tissue is inaccessible through catheter ablation, frequent implantable cardioverter-defibrillator shocks significantly diminish their quality of life, or for those contraindicated for such treatment options due to poor health status. The target for irradiation is precisely defined through prior imaging diagnostics, ECGs of ventricular tachycardias and invasive or non-invasive electrophysiological mapping of the heart. After radiation treatment planning, irradiation of a single high dose of 25 Gy follows, which is generally well tolerated by the patients. Previous studies have reported good treatment efficacy, with a significant reduction in ventricular tachycardia episode frequency, while causing minimal side effects. We report on the first group of four patients with high-risk refractory ventricular tachycardia treated with stereotactic arrhythmia radiotherapy at the Institute of Oncology Ljubljana. This opens new possibilities for the treatment of this vulnerable patient group within the Slovenian healthcare system and contributes to the evolving field of radiotherapeutic treatment.*

**Keywords:** radiotherapy, stereotactic radiotherapy, arrhythmias, ventricular tachycardia, cardiac radioablation



## UVOD

Prekatna tahikardija (*angl. ventricular tachycardia, VT*) poveča tveganje za nenadno srčno smrt (*angl. sudden cardiac death, SCD*). Najpogosteje se pojavi pri bolnikih s strukturno srčno boleznijo, lahko je tudi idiopatska ali posledica kanalčkopatij (1). Dolgoročno zdravljenje VT je lahko farmakološko, s katetrsko ablacijo ali vstavitvijo implantabilnega kardioverter-defibrilatorja (*angl. implantable cardioverter-defibrillator, ICD*). Antiaritmična zdravila so pomembna kot dopolnilno zdravljenje VT, lahko pa povzročijo različne neželene učinke, kot sta poslabšanje srčnega popuščanja in bradikardne motnje ritma, in so potencialno tudi proaritmogena. Možni in tudi zelo pogosti so ekstrakardialni neželeni učinki, še posebej ob dolgotrajnem zdravljenju z amiodaronom (2). Vstavev ICD se priporoča bolnikom, ki imajo za prekatne motnje ritma visoko tveganje (primarna preventiva), pri bolnikih, kjer je bila zabeležena VT ob strukturni bolezni srca (v sklopu t. i. sekundarne preventive) ali ICD ne preprečuje samih epizod VT, temveč jih zgolj prekine, če se pojavijo. Možni zapleti so neustrezno antitahikardno spodbujanje ali šoki ob nepravilnem zaznavanju nadprekatnih motenj ritma ali šuma ob poškodbi elektrode, poškodbe naprave in z napravo povezane okužbe. Verjetnost zapletov je 5,9 % pri bolnikih s podkožnim in 9,8 % pri bolnikih s transvenskim ICD. Zdravljenje s katetrsko ablacijo je prva izbira zdravljenja pri bolnikih s strukturno srčno boleznijo, kjer je VT po navadi posledica pojava ponovnega vstopa na področju brazgotine (*angl. reentry, npr. po miokardnem infarktu*) (3). Katetrsko ablacija je dolgoročno uspešna v 30–70 % primerov, možni vzroki za neuspeh so nedosegljivost tarčnega tkiva, nezadostna dostava energije skozi celotno srčno steno ali nastanek novih proaritmogenih brazgotin (3–6). Pogostost zapletov pri katetrski ablaciji je med 8–10 %, smrtnost pa med 3–3,8 % (6–8).

Stereotaktična radioterapija (SBRT) je oblika hipofrakcionirane radioterapije, pri kateri dovedemo visoke celokupne odmerke sevanja (dnevni odmerek 6 ali več Gy) v enem do pet obsevalnih odmerkov ali frakcij. Omogoča visoko natančnost in hkrati zmanjšano prizadetost okolnega tkiva (9). SBRT se je v zadnjih letih postopoma uvedla za zdravljenje tumorjev pljuč, jetrnih in drugih abdominalnih tumorjev, kostnih zasevkov in za bolnike z oligometastatsko boleznijo (10). Visoki obsevalni odmerki pri SBRT poleg direktne celične smrti zaradi dvojnih prelomov DNA povzročijo tudi žilne poškodbe in indirektno celično smrt. Visoki celokupni odmerki spodbujajo protitumorsko imunost in inducirajo imunogeno celično smrt, pri zdravljenju skupaj z imunskimi inhibitorji zaviralnih točk pa je bil opisan tudi t. i. abskopalni učinek (11, 12).

Uporabo SBRT za zdravljenje aritmij imenujemo stereotaktična radioterapija aritmij (STAR) (5). O uporabi STAR za zdravljenje refraktarne VT je prvi poročal Loo s sodelavci leta 2015, Cuculich pa je leta 2017 poročal o prvi sistematsko preiskovani kohorti petih bolnikov (5, 13). Pri pripravi pacienta na STAR je najpomembnejša določitev tarče zdravljenja, ki povzroča motnje ritma. Za določitev aritmogenega substrata uporabimo kombinacijo podatkov iz 12-kanalnega elektrokardiograma (EKG) prekatne tahikardije, elektroanatomskih map, ki jih pridobimo med morebitnim invazivnim (ali neinvazivnim) elektrofiziološkim posegom, in slikovnih preiskav, kot so magnetno resonančno slikanje srca (MRI), računalniška tomografija srca (CT) in scintigrafija srčne mišice. Za standardizirano združevanje informacij o položaju tarče, pridobljenih iz različnih metod, je priporočena uporaba 17-segmentnega modela srca Ameriškega združenja za srce (*angl. the American Heart Association, AHA*) (14). Pred izvedbo STAR pri vseh bolnikih izvedemo tudi respiratorno-koreliran štiridimenzionalni CT (*angl. four dimensional CT, 4D-CT*) s kontrastom, ki poda podatke o položaju tarče v različnih fazah dihalnega cikla. Za zmanjšanje

zunanjih premikov pri tem bolnik leži na vakuumski blazini, ki je prilagojena njegovemu telesu. Uporabimo lahko tudi abdominalno kompresijo, ki še dodatno zmanjša gibanje organov zaradi dihanja. Obsevanje je izvedeno s fotonskim obsevalnim snopom na linearnem pospeševalniku in traja nekaj minut. Celoten postopek izvedbe obsevanja traja od 30 do 45 minut (15).

Antiaritmični učinek STAR se v večji meri vzpostavi v prvem tednu po zdravljenju, dokončen pa po navadi v šestih tednih. Natančen antiaritmični mehanizem delovanja SBRT ni povsem pojasnjen. Za akutni učinek STAR na miokard, ki pa se pojavi že v enem tednu in se kaže v pomembnem zmanjšanju epizod VT takoj po zdravljenju, se predvideva, da so odgovorni nekroza in apoptoza celic, poškodbe žilja in tromboza. Predvideva se, da je glavni mehanizem delovanja STAR nastanek fibroze na območju aritmogene tarče, ki se pojavi več mesecev po zdravljenju in blokira prevajanje depolarizacije po miokardu (9, 16).

Leta 2020 smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana v sodelovanju s Kliničnim oddelkom za kardiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana s STAR zdravili prvega bolnika. V pričujočem prispevku poročamo o prvih štirih bolnikih z visokorizično refraktarno VT, ki so bili zdravljeni s STAR na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju 2020–2023. Z uporabo STAR želimo razširiti možnosti za obravnavo te ranljive skupine bolnikov v slovenskem prostoru in prispevati k razvoju radioterapevtskega zdravljenja.

## METODE

Demografske in klinične podatke o bolnikih smo pridobili iz medicinske dokumentacije, obsevalne podatke pa iz načrtovalnega sistema za obsevanje Monaco (Elekta AB, Stockholm, Švedska). Literaturo smo poiskali v bibliografski zbirki PubMed/MEDLINE z uporabo kombinacij iskalnih izrazov: stereotaktično obsevanje srca, radioablacija srca, obsevanje prekatne tahikardije, stereotaktično obsevanje aritmij. V postopku ocenjevanja smo preučili grobe rezultate iskanja in izključili članke, ki niso pomembni za to temo. Upoštevali smo literaturo v angleškem in slovenskem jeziku. Pregledane so bile tudi v gradivih navedene reference za morebitno dopolnitev nabora virov.

Za soglasje za objavo smo zaprosili bolnika, oba še živeča bolnika se z objavo strinjata. Člani etične komisije Onkološkega inštituta Ljubljana so podali sklep, da je objava izkušenj zdravljenja štirih bolnikov z neinvazivno ablacijo srca s stereotaktičnim obsevanjem etično sprejemljiva (Zapisnik 8. spletne seje EK OI, september 2023). Anonimnost bolnikov je zagotovljena v skladu z uveljavljenimi standardi.

## PRIKAZ PRIMEROV

### Bolnik 1

Za zdravljenje s STAR smo se prvič odločili pri 82-letnem pacientu z ishemično dilatativno kardiomiopatijo z močno znižanim iztisnim deležem, stanjem po koronarni obvodni operaciji (CABG), apikalno anevrizmo levega prekata, kronično atrijsko fibrilacijo, po recidivantnih plevro-perikarditisih, z vstavljenim resinhronizacijskim spodbujevalnikom (CRT) in po ablaciji atrioventrikularnega (AV) vozla. Zaradi VT, ki je izvirala iz apikalne anevrizme, so od leta 2013 do 2020 opravili sedem endokardialnih ablacij, od tega v zadnjem letu pred obsevanjem štiri. Zaradi neuspešnih ablacij je bil septembra 2020 zdravljen s STAR, z obsevanjem anevrizmatske spremembe levega prekata s skupnim odmerkom 1 x 25 Gy (slika 1a). V času obsevanja je bil bolnik v izredno slabem splošnem stanju (status zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije, PS WHO, je bil 4).

Tarčo smo določili s pomočjo slikovne diagnostike, EKG-jev in podatkov, pridobljenih z invazivno elektrofiziološko preiskavo. Po zdravljenju s STAR je poleg medikamentozne terapije srčnega popuščanja prejemal tudi antiaritmčno terapijo z bisoprololom (2,5 + 5 mg) in amiodaronom (200 mg).

Ob rednih ambulantnih kontrolah po zaključenem obsevanju implantirani CRT-D (resinhronizacijski spodbujevalnik z defibrilatorsko funkcijo) motenj ritma ni zabeležil, zato je bil odmerek amiodarona po 10 mesecih od posega znižan na 100 mg dnevno. Pri bolniku se je močno izboljšalo stanje zmogljivosti (PS WHO je bil 2–3). Ob popolni odsotnosti zabeleženih motenj ritma je bil postopno znižan tudi odmerek bisoprolola. Bolnik je 24 mesecev po STAR poleg terapije srčnega popuščanja od antiaritmčne terapije prejemal bisoprolol (2,5 mg) in amiodaron (100 mg). Zaradi poslabšanja srčnega popuščanja je bil bolnik hospitaliziran v prvem mesecu po posegu. Možne povezave poslabšanja s STAR ni mogoče izključiti, je pa verjetnejši vzrok primarna bolezen (ishemična dilatativna kardiomiopatija z nizkim iztisnim deležem). Nadaljnjih hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja v času sledenja ni bilo. Tri leta po zdravljenju s STAR je bil nazadnje programsko hospitaliziran zaradi načrtovane menjave baterije ICD septembra 2023.

### Bolnik 2

Drugi bolnik, pri katerem smo se odločili za zdravljenje s STAR, je bil 79-letni moški z refraktarno VT z izvorom v medpreklatnem septumu. Pojavljanje VT je vztrajalo kljub dvema opravljenima ablacijama VT, po blokadi stelatnega ganglija ter ob antiaritmčni terapiji. Etiološko je šlo za neishemično dilatativno kardiomiopatijo z zmerno znižanim iztisnim deležem, stanjem po prebolelem miokarditisu pred 30 leti. Ob ablaciji aritmogenega substrata v medpreklatnem septumu je prišlo do iatrogenega AV bloka, posledično je bila opravljena vstavitev CRT-D. Maja 2021 je bil zdravljen s STAR, opravljeno je bilo obsevanje medpreklatnega septuma s skupnim odmerkom 1 x 25 Gy (slika 1b). Tarčo smo določili s pomočjo slikovne diagnostike, EKG-jev in podatkov, pridobljenih z invazivno elektrofiziološko preiskavo.

Po zdravljenju s STAR je poleg medikamentozne terapije srčnega popuščanja prejemal tudi antiaritmčno terapijo z bisoprololom (2,5 + 2,5 mg), amiodaronom (400 mg) in meksiletinom (200 mg/8 ur).

Na ambulantni kontroli tri mesece po STAR je navajal pogosto vrtoglavico, na CRT-D je bila zabeležena ena epizoda obstojne VT in ena epizoda neobstojne VT. Na kontroli štiri mesece po STAR je navajal težave z nihanjem krvnega tlaka, zabeležene so bile tri krajše epizode nekaj sekund trajajoče počasne VT, ob katerih je bil sicer asimptomatski. Iz redne terapije je bil zaradi stranskih učinkov ukinjen meksiletin. Pet mesecev po STAR je bil zaradi pogostih epizod povišanega krvnega tlaka in slabosti hospitaliziran na kardiološkem oddelku, kjer organskega vzroka težav niso odkrili. Bolniku se je večkrat svetovala ukinitvev amiodarona, vendar ga zaradi strahu pred ponovnimi motnjami ritma ni prenehal jemati. Marca 2022 je bil sprejet v bolnišnico zaradi splošne oslabelosti in febrilnega stanja, diagnosticirani sta bili desnostranska pljučnica in akutna respiratorna odpoved, izkazalo se je, da je šlo za amiodaronski pnevmonitis. Ob hospitalizaciji je prišlo do večkratnega proženja CRT-D. Zaradi napredovanja respiratorne odpovedi je bolnik aprila 2022 v 80. letu starosti umrl.

### Bolnik 3

Devetdesetletni pacient je bil v letih 2021 in 2022 trikrat hospitaliziran na kardiološkem oddelku zaradi obstojne prekatne tahikardije. Etiološko je šlo za infiltrativno kardiomiopatijo

z ohranjenim iztisnim deležem. S kombinacijami več antiaritmčnih zdravil so poskušali preprečiti ponavljanje VT, a so bili neuspešni. Zaradi napredovale starosti in nestrinjanja z invazivno elektrofiziološko diagnostiko in terapijo smo sprejeli odločitev za STAR. Decembra 2022 je bilo opravljeno obsevanje levega prekata s skupnim odmerkom 1 x 25 Gy (slika 1c). Tarčo smo pri pacientu določili zgolj na podlagi slikovne diagnostike in EKG-jev VT, brez invazivne elektrofiziološke preiskave.

Predhodno je imel zaradi obstojne VT opravljenih več elektrokonverzij in uvedeno antiaritmčno zdravilo meksiletin. Po opravljenem posegu STAR in nadaljevanju antiaritmčne terapije z bisoprololom (2,5 mg) in meksiletinom (200 mg/8 ur) motenj ritma nismo beležili. Pacient je umrl zaradi posledic srčnega popuščanja septembra 2023 v 92. letu.

### Bolnik 4

Četrty bolnik je imel zaradi zunajbolnišničnega srčnega zastoja pri 67. letih vstavljen ICD. Etiološko je šlo za ishemično kardiomiopatijo, po več perkutanih revaskularizacijah. Pri 75. letih je bil hospitaliziran na infekcijski kliniki zaradi spondilodiscitisa. Zaradi okužbe ICD sistema je bila opravljena eksplantacija. Zaradi pogostega pojavljanja monomorfnih VT med hospitalizacijo kljub antiaritmčni terapiji sta bila opravljena ponovna implantacija ICD in poskus endokardne ablacije. Ob posegu so ugotovili zgolj majhno brazgotinsko območje endokardialno, glede na mapiranje in slikovno diagnostiko smo sklepali, da je prisoten obsežen substrat epikardialno. Zaradi slabega splošnega stanja bolnika smo se odločili za zdravljenje s STAR.

Maja 2023 je bilo opravljeno zdravljenje s STAR, opravljeno je bilo obsevanje levega prekata in deloma medpreklatnega septuma s skupnim odmerkom 1 x 25 Gy (slika 1d). Po opravljenem posegu je prejemal antiaritmčno terapijo z bisoprololom, amiodaronom in meksiletinom.

Po opravljenem posegu novih motenj ritma ni bilo zabeleženih, zaradi ponovne okužbe elektrode ICD elektrode je bil le-ta konec junija 2023 odstranjen. Do odpusta iz bolnišnice (julij 2023) motenj ritma ni bilo zabeleženih. Odpuščen je bil z antiaritmčno terapijo z bisoprololom (10 mg), amiodaronom (100 mg) in meksiletinom (200 mg/12 ur). Za ponovno vstavitev ICD se nismo odločili. En mesec po obsevanju je bil hospitaliziran zaradi okužbe nejasne lokalizacije na internističnem oddelku. Motenj ritma anamnesticno ni imel. Slika 1 prikazuje tarčo in obsevalne načrte stereotaktične radioterapije vseh 4 bolnikov.

### RAZPRAVA

V prispevku poročamo o štirih bolnikih z napredovalo boleznijo srca in refraktarno VT, zdravljenimi s STAR na Onkološkem inštitutu Ljubljana med letoma 2020 in 2023. Kot v predhodnih kliničnih raziskavah so imeli vsi bolniki ob nadaljevanju VT epizod slabo prognozo, predhodno pa so že bili neuspešno zdravljeni z antiaritmičnimi zdravili, katetrsko ablacijo in/ali vstavitvijo ICD. Pri vseh štirih bolnikih je bil s STAR dostavljen standardni odmerek 25 Gy v enem odmerku. Obsevanje je potekalo pri vseh brez zapletov. Pri vseh bolnikih je po zdravljenju prišlo do zmanjšanja oziroma celo popolne odsotnosti novih epizod VT. Pri bolniku 1 ob rednih kontrolah v treh letih po zdravljenju s STAR ni bilo zabeleženih VT, ob čemer so bili odmerki antiaritmčnih zdravil uspešno znižani brez ponovitve VT. Deset dni po zdravljenju s STAR je bil bolnik 1 sicer kratkotrajno hospitaliziran zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, potencialne povezave med obsevanjem in poslabšanjem srčnega popuščanja neposredno po posegu ni mogoče izključiti. Pri bolniku 2 se je število epizod VT močno zmanjšalo, bolnik je bil po zaključenem STAR

dvakrat hospitaliziran. Med prvo hospitalizacijo je bil izključen jasen organski vzrok težav, motnje ritma niso bile vzrok težav. Kljub nasvetom, da naj prekine z jemanjem amiodarona, je z jemanjem nadaljeval. Ponovno je bil hospitaliziran 10 mesecev po STAR zaradi suma na okužbo. Izkazalo se je, da je šlo za amiodaronski pnevmonitis. Zaradi napredovanja respiratorne insuficience je bolnik med drugo hospitalizacijo umrl. Pri bolnikih 3 in 4 po zdravljenju ni bilo zabeleženih ponovitev motenj ritma.

V naši seriji štirih bolnikov ocenjujemo zdravljenje kot učinkovito kljub njihovem izhodiščno slabemu zdravstvenemu stanju. Pri bolniku 2 so se epizode obstojne VT ponovile ob akutni internistični bolezni, ki je bila pozneje tudi usodna. Pri bolniku 4 je potrebno še daljše sledenje po samem zdravljenju, da lahko opredelimo dolgoročno učinkovitost STAR.

Učinkovitost in varnost STAR potrjujejo tudi objave v literaturi. V metaanalizi, v katero je bilo vključenih sedem opazovalnih raziskav s skupno 61 obravnavanimi bolniki, so po šestih mesecih ugotavljali znižanje bremena VT za 92 % (95 % interval zaupanja, IZ, 85–100 %), znižanje aktivacij ICD za 86 % (95 % IZ, 80–93 %) in uporabo do dveh antiaritmičnih zdravil pri 85 % bolnikov (95 % IZ, 50–100 %). Stopnja poznih neželenih učinkov stopnje 3 ali višje je bila nizka, 2 % (95 % IZ, 0–5 %), brez toksičnosti stopnje 4 ali 5 (17). Morebitnega dolgotrajnega vpliva STAR na srčno mišico še ne poznamo, saj je trenutno primarno namenjena kot paliativni poseg pri bolnikih, pri katerih so druge možnosti zdravljenja že izčrpane. Pozna toksičnost obsevanja z visokimi odmerki na srce je sicer znana iz podatkov konvencionalnega obsevanja bolnikov z rakom, ni pa jasno, ali lahko takšne učinke pričakujemo tudi po SBRT. Možna pa je tudi dobrobit

za srčno mišico, saj so na zadnjem STAR svetovnem kongresu (SNOSTORM, oktober 2023) poročali o izboljšanju iztisnega deleža ventrikla po STAR v predkliničnih raziskavah (še neobjavljeni podatki). Za dokončno razumevanje radiobiologije visokih odmerkov na srčno mišico so nujne dodatne predklinične in klinične raziskave (19).

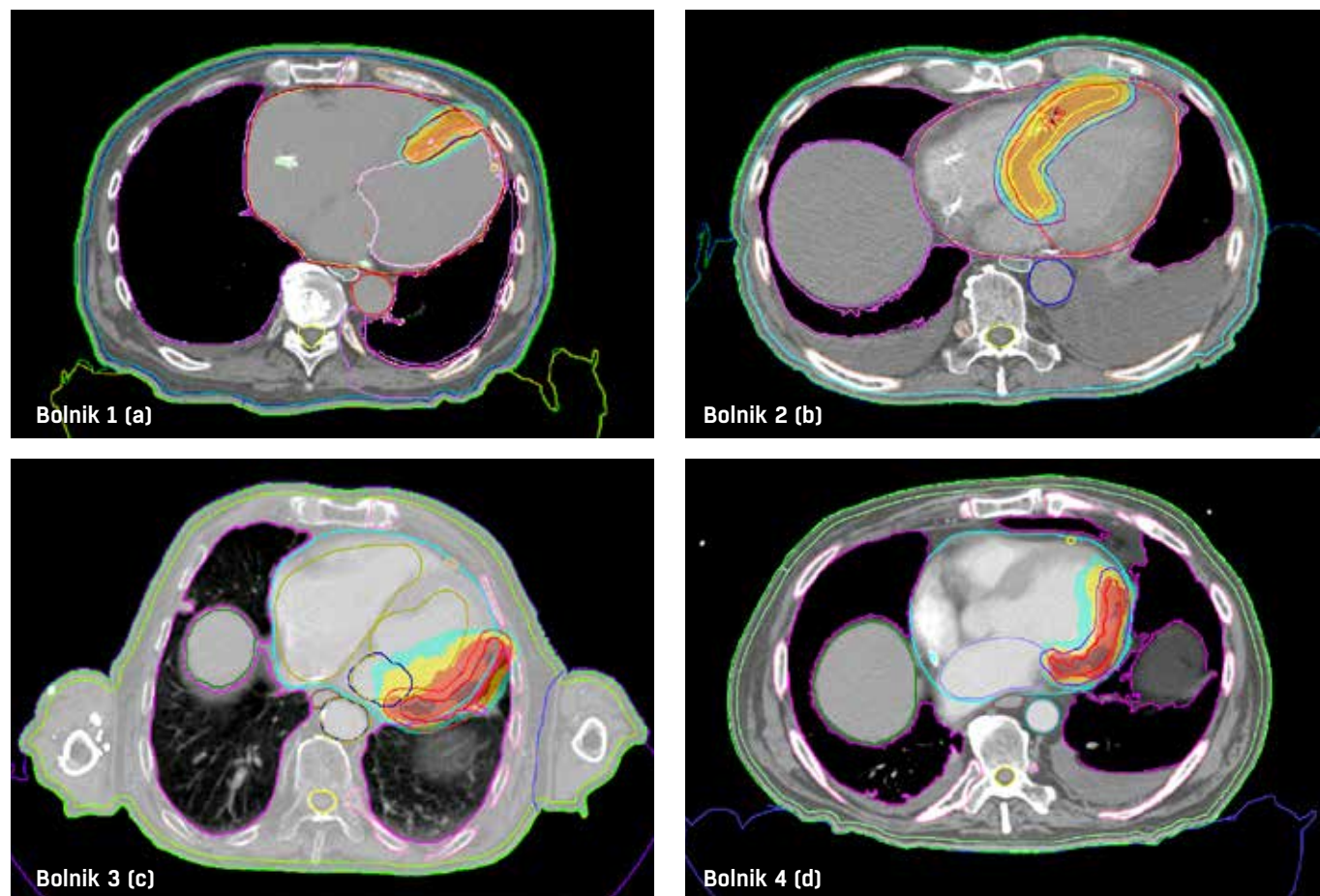
## ZAKLJUČEK

STAR se je izkazala kot učinkovita in varna paliativna metoda zdravljenja za skrbno izbrane bolnike z napredovalo srčno boleznijo in refraktarno VT, pri katerih so druge možnosti zdravljenja že izčrpane. Za dokončno opredelitev varnosti in učinkovitosti STAR so nujne še dodatne raziskave z večjim številom vključenih bolnikov in dolgoročnim spremljanjem, kakor tudi randomizirane raziskave, ki neposredno primerjajo uporabo STAR in katetrsko ablacijo. Dosedanji rezultati zdravljenja s STAR so obetavni in spodbujajo dodatno raziskovanje STAR kot eno izmed možnosti zdravljenja refraktarne VT.

## ZAHVALA

Avtorji članka se zahvaljujejo ekipi Centra za neinvazivno radioterapijo srca (Center for Noninvasive Cardiac Radiotherapy) Washingtonove univerze v St. Louisu za usmeritve in vodenje pri izvedbi STAR pri prvih dveh bolnikih ter ekipi radioloških inženirjev na Aparatu 4 in reanimacijski ekipi oddelka za onkološko anesteziologijo Onkološkega inštituta Ljubljana za sodelovanje in izvedbo samega obsevanja.

Slika 1: Prikaz obsevalnih načrtov obravnavanih bolnikov.



## LITERATURA

1. Koplán BA, Stevenson WG. Ventricular Tachycardia and Sudden Cardiac Death. *Mayo Clin Proc.* 2009 Mar;84(3):289–97.
2. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med* 2018; 7(10):356.
3. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2022 Oct 21;43(40):3997–4126.
4. Chalkia M, Kouloulis V, Tousoulis D, Deftereos S, Tsiachris D, Vrachatis D, et al. Stereotactic Arrhythmia Radioablation as a Novel Treatment Approach for Cardiac Arrhythmias: Facts and Limitations. *Biomedicines.* 2021 Oct 13;9(10):1461.
5. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mutic S, Lang A, Cooper D, et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med.* 2017 Dec 14;377(24):2325–36.
6. Volpato G, Compagnucci P, Cipolletta L, Parisi Q, Valeri Y, Carboni L, et al. Safety and Efficacy of Stereotactic Arrhythmia Radioablation for the Treatment of Ventricular Tachycardia: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:870001.
7. Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, Cihak R, Aldhoon B, Kautzner J. Complications of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Aug;7(4):684–90.
8. Cheung JW, Yeo I, Ip JE, Thomas G, Liu CF, Markowitz SM, et al. Outcomes, Costs, and 30-Day Readmissions After Catheter Ablation of Myocardial Infarct-Associated Ventricular Tachycardia in the Real World. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Nov;11(11):e006754.
9. Jumeau R, Ozsahin M, Schwitter J, Elicin O, Reichlin T, Roten L, et al. Stereotactic Radiotherapy for the Management of Refractory Ventricular Tachycardia: Promise and Future Directions. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:108.
10. Ratoša I. Uvod, zgodovina in prihodnost stereotaktičnega obsevanja. V: Stereotaktično obsevanje : novi izzivi zdravljenja v radioterapiji : strokovno srečanje : elektronski zbornik prispevkov : v Ljubljani, 27.11 2020 [e-knjiga]. Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; 2020. Str. 1–3. [pridobljeno 13.3.2023]. Dostopno na <https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?id=15017>
11. Macià i Garau M. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017;22(2):86–95.
12. Song CW, Glatstein E, Marks LB, Emami B, Grimm J, Sperduto PW, et al. Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 May 1;110(1):21–34.
13. Loo BW, Soltys SG, Wang L, Lo A, Fahimian BP, Iagaru A, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Jun;8(3):748–50.
14. Brownstein J, Afzal M, Okabe T, Harfi TT, Tong MS, Thomas E, et al. Method and Atlas to Enable Targeting for Cardiac Radioablation Employing the American Heart Association Segmented Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Sep 1;111(1):178–85.
15. Jarm T, Antolič B, Ratoša I. Stereotaktična radioterapija telesa za zdravljenje refraktarne prekatne tahikardije. *Med Razgl.* 2023; 62 (3): 359–74.
16. Whitaker J, Zei PC, Ahmad S, Niederer S, O'Neill M, Rinaldi CA. The effect of ionizing radiation through cardiac stereotactic body radiation therapy on myocardial tissue for refractory ventricular arrhythmias: A review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:989886.
17. Viani GA, Gouveia AG, Pavoni JF, Louie AV, Detsky J, Spratt DE, et al. A Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Stereotactic Arrhythmia Radioablation (STAR) in Patients with Refractory Ventricular Tachycardia. *Clin Oncol.* 2023 Sep 1;35(9):611–20.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Zdravilo TUKYSA je indicirano v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki so prejeli najmanj 2 predhodni shemi zdravljenja, usmerjenega proti HER2.<sup>1</sup>

HER - receptor za humani epidermalni rastni faktor

## TUKYSA<sup>®</sup> - SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### TUKYSA<sup>®</sup> 50 mg filmsko obložene tablete, TUKYSA<sup>®</sup> 150 mg filmsko obložene tablete (tukatinib)

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 domnevnem neželenem učinku zdravila.

**To je skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).**  
**Farmacevtska oblika:** Filmsko obložene tablete. Ena tableta vsebuje 50 mg ali 150 mg tukatiniba. **Indikacije:** Zdravilo TUKYSA je indicirano v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki so prejeli najmanj 2 predhodni shemi zdravljenja, usmerjenega proti HER2. **Odmerjanje in način uporabe:** 300 mg tukatiniba, ki se jemlje neprekinjeno, peroralno dvakrat na dan v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom. **Okvara jeter:** Manjši začetni odmerek 200 mg peroralno dvakrat na dan v primeru hude okvare jeter (stopnje C po Child Pughovi lestvici). **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Laboratorijske preiskave:** Vrednosti ALT, AST in skupnega bilirubina je treba preverjati vsake tri tedne ali v skladu s kliničnimi indikacijami. Glede na resnost neželenega učinka je treba začasno prekiniti zdravljenje in nato zmanjšati odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje. **Driska:** Če se pojavi driska, je treba uvesti antidiaroike v skladu s kliničnimi indikacijami. Če je resnost driske stopnje  $\geq 3$ , je treba prekiniti zdravljenje in nato zmanjšati odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje. Takojšnjo medicinsko obravnavo je treba uvesti tudi v primeru vztrajne driske stopnje 2 s sočasno navzeo in/ali bruhanjem stopnje  $\geq 2$ . **Embriofetalna toksičnost:** Tukatinib lahko povzroča škodljive učinke na plod, če se ga daje nosečnicam. **Interakcije:** Sočasno uporabo z drugimi zdravili je treba skrbno ovrednotiti zaradi možnih interakcij med tukatinibom in substrati CYP3A, CYP2C8 in P-gp (vključno z občutljivim črevesnim substratom). Za informacije o priporočenem izogibanju in zmanjšanju odmerka z namenom zmanjšanja morebitne resne/življenjsko ogrožajoče toksičnosti ali zmanjšane aktivnosti glejte celoten SmPC. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem izogibajo zanositvi ter uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Tudi moški bolniki, ki imajo partnerke v rodni dobi, naj med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem je treba prenehati z dojenjem. Tukatinib lahko zmanjša plodnost pri ženskah. **Neželeni učinki:** Epistaksa, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, izpuščaj, artralgija, povišanje vrednosti AST, povišanje vrednosti ALT, povišane vrednosti bilirubina v krvi in zmanjšanje telesne mase so bili opaženi med zdravljenjem (zelo pogosti,  $\geq 1/10$ ). Za popoln opis neželenih učinkov, glejte SmPC. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec. **Številke dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/20/1526/001 (50 mg; 88 filmsko obloženih tablet), EU/1/20/1526/002 (150 mg; 84 filmsko obloženih tablet). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Seagen B.V., Evert van de Beekstraat 1-104, 1118CL Schiphol, Nizozemska. **Datum priprave informacij:** 09/2023.

**Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

REFERENCE: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila TUKYSA (tukatinib). Julij 2023

# Maligna utesnitev hrbtenjače: klinični primer s pregledom področja

## Malignant spinal cord compression: a case report with general review

Šešek Ana<sup>1</sup>, Šegedin Barbara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

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

Korespondenca: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

E-mail: bsegedin@onko-i.si

Poslano / Received: 17.10.2023

Sprejeto / Accepted: 7.11.2023

doi:10.25670/oi2023-011on

### IZVLEČEK

Maligna utesnitev hrbtenjače predstavlja eno izmed nujnih stanj v onkologiji. Izrazit je pomen hitrega ukrepanja znotraj 24 ur, ki pripomore k izidu zdravljenja in nadaljnji kvaliteti življenja bolnika. V večini primerov ima bolnik že znano diagnozo raka, vendar se pri nekaterih maligna utesnitev hrbtenjače pojavi kot prva klinična manifestacija. Le-ta je najpogosteje posledica utesnitev hrbtenjače in hrbteničnega kanala bodisi zaradi rasti tumorja neposredno iz vretenca v svetlino kanala redkeje pa je posledica pritiska kostnih odlomkov na hrbtenjačo, intramedularnih ali leptomeningealnih zasevkov. Najpogosteje je prizadeta prsna hrbtenica. V klinični sliki je vodilni simptom navadno bolečina v predelu hrbtenice, v statusu pa je značilen izpad senzoričnih in/ali motoričnih funkcij z nivojem, ki odraža mesto lezije. Skladno z mestom okvare so lahko pridružene sfinkterske motnje. Največji pomen v diagnostiki maligne utesnitev hrbtenjače ima slikanje z magnetno resonanco. Pomemben pristop k zdravljenju predstavlja radioterapija z ali brez predhodnega kirurškega posega. V prispevku je prikazan primer 60-letnega bolnika z rakom prostate z znanimi kostnimi zasevki in maligno utesnitvijo hrbtenjače.

**Ključne besede:** utesnitev hrbtenjače, radioterapija, pareza, rak prostate

### ABSTRACT

*Malignant spinal cord compression is one of the most serious complications of cancer and represents an oncologic emergency. Timely diagnosis and treatment within 24 hours of symptom onset affects disease outcome and patient's quality of life. Most of the patients that present with spinal cord compression have a known diagnosis of cancer, yet in some of them spinal cord compression is the first clinical manifestation of the disease. Most cases of spinal cord compression are the result of tumour growth from the vertebral body into the spinal canal, dislocation of bone fragments, intramedullary and leptomeningeal metastases are less frequent causes of spinal cord compression. The most common site of malignant spinal cord compression is the thoracic spine. Back pain is the first symptom in majority of patients, later sensory and/or motor deficits and loss of sphincter control can occur. Magnetic resonance imaging of the whole spine is the gold standard in the diagnostic of malignant spinal cord compression. Radiotherapy with or without surgery is the most common treatment approach. We present a case of a patient with prostate cancer with known bone metastases and spinal cord compression.*

**Keywords:** spinal cord compression, radiotherapy, paresis, prostate cancer

### UVOD

Med nujna stanja v onkologiji sodijo nenadna obolenja, katerih vzrok je rak neposredno ali posredno v obliki paraneoplastičnih sindromov (1). V skupini prvih ima pomembno vlogo maligna utesnitev hrbtenjače (MUH), ki je drugi najpogostejši nevrološki zaplet raka za možganskimi zasevki (2). MUH je opredeljena

kot stanje utesnitev hrbtenjače oz. kavde ekvine zaradi zasevkov ali neposredne razširitve rakavega tkiva na vretence. Vretence se zaradi posedanja ali prevelikega zunanega pritiska izboči v svetlino hrbteničnega kanala, s čimer povzroči pritisk na hrbtenjačo, kar lahko vodi v nastanek nevroloških izpadov (3, 4). Pritisk na hrbtenjačo povzroči oteklino, zastajanje venske

krvi in demielinizacijo, ki je reverzibilna, v kolikor je utesnitev razrešena hitro. V primeru daljše utesnitve, slednja privede do poškodb žilja, nekroze hrbtenjače in trajne poškodbe, kar lahko povzroči dolgotrajno bolečino, paralizo in inkontinenco. Bolniki z nevrološkimi izpadi, ki trajajo več kot 48 ur, imajo majhno verjetnost izboljšanja in okrevanja, zato so čim prejšnja klinična prepoznavna, temeljna diagnostika in hitro ustrezno zdravljenje ključnega pomena pri obravnavi bolnikov z MUH (2, 4).

## Epidemiologija

Hrbtenica je zaradi bogate prekrvavitve in obilne limfne drenaže najpogostejše mesto kostnih zasevkov. Zasevke v hrbtenici delimo glede na lokacijo na intraduralne ekstramedularne in intraduralne intramedularne (3). MUH se pojavlja pri 3 do 5 % vseh bolnikov z rakom oz. pri 10 % bolnikov z zasevki v hrbtenici (1, 4, 5). V hrbtenico lahko zasevajo vse vrste raka, najpogostejše pa rak dojke (29 %), pljuč (17 %) in prostate (14 %) (2, 3, 6). Večina bolnikov z MUH ima znano rakavo bolezen, vendar pri 8 do 34 % MUH nastopi kot prvi znak bolezni (6). 35% takih bolnikov predstavljajo bolniki z ob MUH ugotovljenim rakom prostate (7). Najpogostejše je prizadeta prsna hrbtenica (60 do 80 % bolnikov), sledita ledveno-križnična (15 do 30 % bolnikov) in vratna hrbtenica (manj kot 10 % bolnikov) (2, 6). Pogostejša prizadetost prsne hrbtenice se pripisuje njeni kifozni obliki in posledični naravni izpostavljeni velikim mehaničnim pritiskom, celokupno najozjem preseku hrbteničnega kanala ter številčnosti prsnih vretenc. V 8 do 37 % imajo bolniki z MUH asimptomatske zasevke v ostalih vretencih, pri 20 do 35 % bolnikov je MUH prisotna na več nivojih hrbtenice (2). Povprečna starost bolnika z diagnozo MUH je 65 let. Zaradi izboljšanja preživetja bolnikov z razširjeno rakavo boleznijo lahko v prihodnje pričakujemo tudi višjo incidenco MUH (3, 8).

## Patofiziologija

MUH v 85 % primerov nastane kot posledica epiduralnega pritiska na hrbtenjačo, do katerega pride zaradi hematogenega razvoja raka v kostni mozeg vretenca (1–3, 7). V 85 do 90 % primerov je prizadeto telo vretenca, kar povzroči utesnitev hrbtenjače s sprednje strani. Utesnitev je posledica razraščanja mase znotraj vretenca in izbočenja vretenca ali tumorske mase v epiduralni prostor (2, 6).

Na mikroskopskem nivoju ima osrednjo patogenetsko vlogo v razvoju MUH nastanek otekline hrbtenjače (Slika 1), ki jo povzroči pritisk na notranji venski pletež ter zastajanje krvi s posledičnim sproščanjem vnetnih posrednikov in citokinov. Zaradi otekline se povečata pritisk v arteriolah in prepustnost žil, ki privedeta do razvoja prvih nevroloških izpadov, zmanjšan pretok krvi v hrbtenjači, predvsem v belini, pa vodi v ishemični infarkt hrbtenjače (2, 6). Otekanje beline in zatekanje aksonov vodi do demielinizacije nevronov, nekroze beline in glioze (3, 6). Vazogeni oteklini sledi citotoksična otekline kot posledica poškodbe nevronov zaradi pomanjkanja prekrvavitve in kisika (6).

Redkeje do MUH privedejo drugi mehanizmi, ki vključujejo patološki zlom vretenca, infiltracijo paravertebralnih mehkih tkiv, leptomeningealne ali intramedularne zasevke (7). Tak način utesnitve se pojavlja predvsem pri limfomih, nevroblastomih in sarkomih (2).

Trajanje MUH in hitrost njenega razvoja pomembno vplivata na možnost okrevanja. V primeru nenadnega nastanka MUH je potrebna čim hitrejša sprostitev pritiska v 8 do 10 urah, saj je v ozkem časovnem oknu sprememba še reverzibilna (3, 6). V kolikor je zunanji pritisk na hrbtenjačo podaljšan in se razvije

ishemija hrbtenjače, je popolno okrevanje manj verjetno. Pri motoričnih izpadih, ki se razvijejo v daljšem časovnem obdobju (> 7 dni) se hrbtenjača na zmanjšano prekrvavitvev postopoma prilagaja in je izid zdravljenja boljši kot pri razvoju motoričnih izpadov v krajšem času, predvsem če se razvijejo v 24–48 urah (3, 6, 7).

## Klinične značilnosti

Klinična slika MUH je odvisna od hitrosti njenega nastanka. Nenaden nastop MUH se običajno kaže z mešanico naslednjih simptomov: nenadno izgubo senzorične, zastajanjem urina, zaprtostjo, perianalno otrplostjo ali nenadno nezmožnostjo hoje. Le-ti lahko predstavljajo znake ireverzibilne poškodbe žilja in infarkta hrbtenjače (1).

Počasi razvijajoča se MUH se najpogostejše prične z bolečino, ki je prisotna pri 60 do 85 % bolnikov in traja 8 tednov ali več pred postavitvijo diagnoze. Bolečina je sprva lokalizirana, njena jakost se tipično povečuje. Podobna je bolečini pri degenerativnih boleznih hrbtenice, vendar ob počitku ne mine, in se v ležečem položaju poslabša. Pri vsakem bolniku z znanim rakavim obolenjem moramo ob novonastali bolečini v hrbtenici izključiti MUH (1, 2, 9). Poslabšanje je izrazitejše in vztrajnejše pri intraduralnih lezijah. Bolečina je posledica več dejavnikov, in sicer raztezanja periosta, sproščanja vnetnih posrednikov, nestabilnosti hrbtenice in pritiska na izstopajoče korenine živcev (2, 3, 6).

Pomemben znak MUH je okvara oz. prizadetost motorične funkcije (9). Motorični izpadi se pojavijo pri do 91 % bolnikov (Tabela 1) (6). Zaradi najpogostejše prizadete prsne hrbtenice, motorični izpad najpogostejše zajame spodnje okončine in povzroča težave pri hoji (2). Pojavijo se lahko motorični izpadi po tipu zgornjega, spodnjega ali kombinacije obeh motoričnih nevronov, glede na mesto poškodbe hrbtenjače (3, 10). Motorični izpadi lahko preidejo v paraparezo ali paraplegijo (2). Nevrološki status pred zdravljenjem je najpomembnejši napovednik in kazalnik za izboljšanje nevrološkega statusa po zdravljenju (6).

Senzorični izpadi so redkejši od motoričnih (Tabela 1). Območje senzoričnega izpada sovпада z dermatomom prizadetega dela hrbtenjače, pri čemer je izpad tipično eno do pet ravni nižje od anatomske lokacije poškodbe (3, 6). Čeprav so parestezije zaradi tipičnega pritiska na sprednji del hrbtenjače redke, se ob morebitni poškodbi spinotalamične proge bolečina in občutek za temperaturo na kontralateralni strani telesa zmanjšata (3).

V kolikor konus medularis zaradi MUH ni neposredno prizadet, se pozno v poteku MUH pri polovici bolnikov pojavi še izpad avtonomnega živčevja, ki se ujema s stopnjo mišične oslabelosti (Tabela 1) (2, 6). Izpad aktivnosti simpatika se odraža z motnjami delovanja črevesja in mehurja v obliki uhajanja blata oz. urina, impotence ali zastajanja blata oz. urina, z odsotnostjo potenja pod nivojem lezije ter ortostatsko hipotenzijo (2, 3). V kolikor se izpadi avtonomnega živčevja v napredovali fazi pojavijo, so povezani z manjšo verjetnostjo izboljšanja nevrološkega stanja (9).

Ob kliničnem pregledu je značilen znak bolečina ob potrkanju vretenc, lahko tudi pri gibanju ali Valsalvinem manevru (2, 9). Ob poškodbi na nivoju vratne ali prsne hrbtenice je lahko prisoten Lhermittov znak, ki pa ni tipičen, saj se pojavlja tudi pri mielopatijah brez zunanega pritiska, npr. po kemoterapiji (KT) ali obsevanju (RT) (2, 6).

## Diagnostika

V sklopu kliničnega pregleda je pomembna ocena stanja zmogljivosti (*angleško performance status oz. PS*) bolnika, nujen je tudi temeljit nevrološki pregled za določitev nivoja okvare, ki vključuje

Slika 1: Shematski prikaz mehanizma nastanka maligne utesnitve hrbtenjače (6). NSAID – nesteroidno protivnetno zdravilo (angleško non-steroidal anti-inflammatory drug), NMDA - N-metil-D-aspartat.

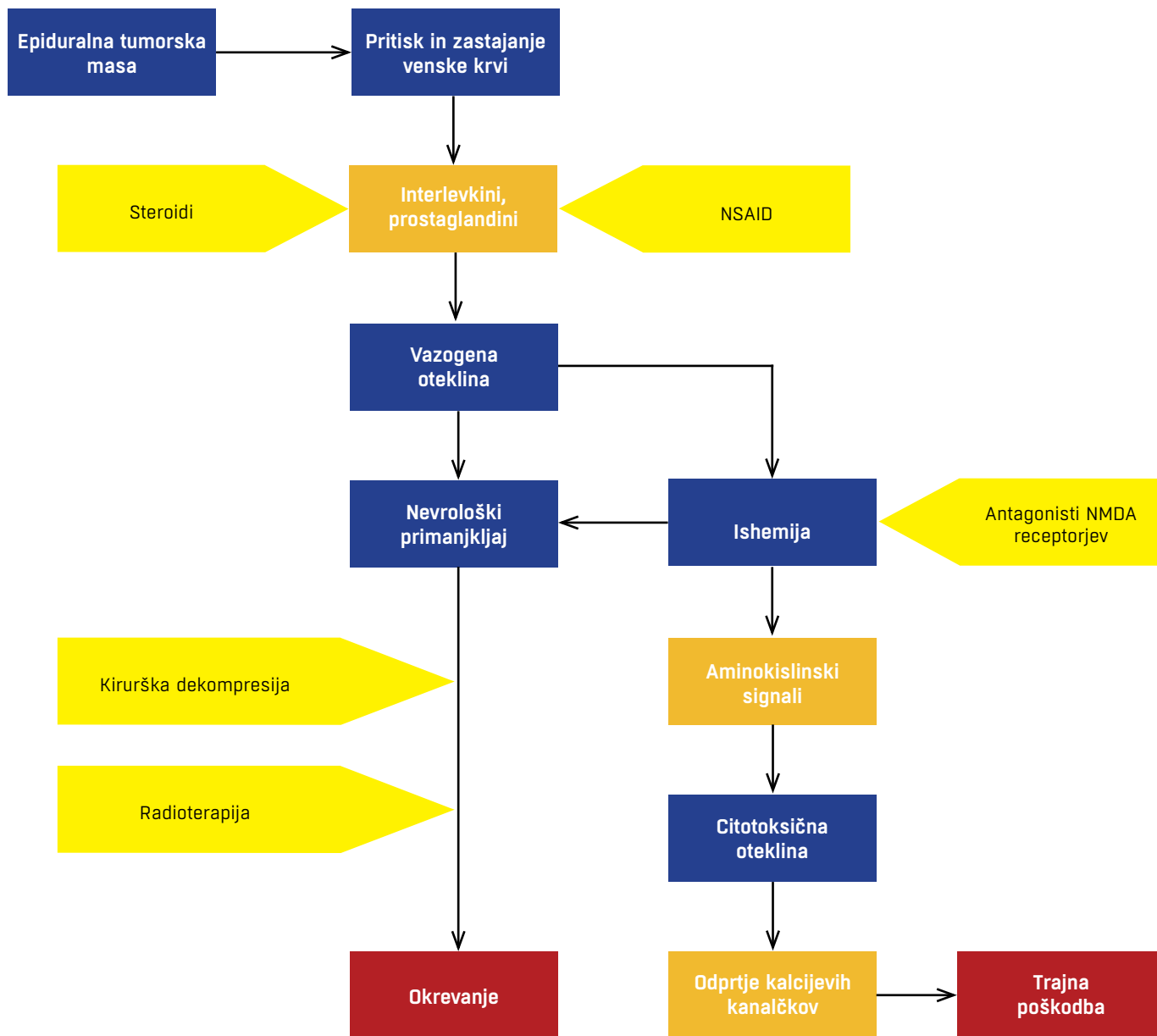


Tabela 1: Pogostost simptomov in znakov pri bolnikih z maligno utesnitvijo hrbtenjače (MUH) (6).

Simptom oz. znak MUH	Pogostost pojavljanja (%)
Bolečina	70 do 96
Mišična šibkost oz. motorični izpadi	61 do 91
Senzorični izpadi	46 do 90
Avtonomna disfunkcija	40 do 57



tudi oceno grobe mišične moči, občutka za dotik, preizkus refleksov in oceno delovanja sfinktrov (3).

Sum na MUH je potrebno potrditi s standardnim naborom slikovnih preiskav, ne le zaradi potrditve diagnoze, temveč tudi za pomoč pri odločitvi o ukrepanju oz. zdravljenju. Najpomembnejša v postopku diagnoze sta slikanje z računalniško tomografijo (CT) in magnetno resonanco (MRI), saj izvid slednje spremeni potek zdravljenja pri 40 % bolnikov (6). Ob slikanju je potrebno zajetje celotne hrbtenice, saj je pri 20 – 35 % bolnikov prisotna MUH na več nivojih (7).

V preteklosti so z namenom hitre diagnostike pogosto uporabljali klasično rentgensko slikanje, scintigrafsko slikanje okostja in mielografijo. Slednje metode so z uvedbo sodobnejših CT in MRI preiskav izgubile svoje mesto v diagnostiki MUH (3, 6).

Občutljivost CT preiskave je okrog 65 %, specifičnost pa 99 %. Preglednost mehkih tkiv je na CT sicer slabša, je njegoa izvedba pa je hitra in pomembna za načrtovanje zdravljenja MUH. Metoda izbire za diagnostiko MUH je MRI, ki mora biti opravljena najkasneje v 24 urah po postavljenem sumu na MUH. Preiskava je neinvazivna, omogoča odličen prikaz mehkih tkiv ter slikanje v več ravninah. (3, 6, 11). Po priporočilih je potrebno opraviti T1 in T2 obtežene MRI sekvence z in brez kontrastnega sredstva (7). Občutljivost MRI z gadolinijevim kontrastnim sredstvom je 93 %, specifičnost pa 97 % (3, 6). Z MRI lahko razlikujemo med benignimi vzroki in malignimi vzroki utesnitve hrbtenjače s 97,6 % občutljivostjo in 100 % specifičnostjo (6). MRI je ključnega pomena za nadaljnjo obravnavo bolnika in načrtovanje njegovega zdravljenja. Za bolnike s kontraindikacijami za MRI, kot npr. MRI nekompatibilen srčni spodbujevalnik, kovinski tujki, polžev vsadek itd., je indicirano CT slikanje celotne hrbtenice s kontrastnim sredstvom (2, 12). Na podlagi T2 obtežene MRI sekvence ocenimo po Bilsly klasifikaciji stopnjo MUH od 0 do 3, od bolezni, omejene na kostne strukture vretenca, do utesnitve brez vidne spinalne tekočine (2, 7).

Pri bolnikih brez znane rakave bolezni je poleg kliničnega pregleda ter opisane slikovne diagnostike treba opraviti še meritev prostatično specifičnega antigena (PSA), teste za izključitev plazmocitoma ter po potrebi drugo diagnostiko glede na klinično sliko. Od slikovne diagnostike z namenom iskanja izvora bolezni opravimo CT slikanje glave, prsnega koša in trebuha ali PET CT (7). Perkutana biopsija je prav tako potrebna pri bolnikih, pri katerih je MUH prvi znak rakave bolezni in jo opravimo, kadar ni načrtovano kirurško zdravljenje MUH. Zaradi izjemnega pomena pravočasnega začetka zdravljenja ob jasni slikovni diagnostiki pogosto zdravljenje pričnemo pred pridobitvijo histopatološkega izvida biopsije (3).

## Zdravljenje

MUH je nujno stanje, zato je z namenom zmanjšanja verjetnosti za napredovanje nevroloških izpadov in izboljšanja možnosti okrevanja potrebno z zdravljenjem pričeti takoj. Način zdravljenja je odvisen od številnih, z bolnikom povezanih dejavnikov, izid zdravljenja pa od funkcionalnega stanja bolnika pred zdravljenjem (13). Primarno zdravljenje še vedno predstavljajo zdravila za zmanjševanje edema, ter različne možnosti radioterapije (RT) z ali brez kirurškega zdravljenja. V primeru slabega PS bolnika in zelo slabe prognoze se lahko odločimo tudi le za blaženje simptomov MUH oz. paliativno oskrbo (2, 3, 6, 7, 14).

Prvi ukrep v sklopu zdravljenja MUH je uvedba kortikosteroidov. Slednji z zmanjšanjem vnetnega odgovora zmanjšujejo oteklino, stabilizirajo membrano žilne stene in zakasnjajo nastop nevroloških izpadov pri utesnitvi hrbtenjače (6, 15, 16). V kombina-

ciji z RT statistično značilno pripomorejo k boljšemu izidu in okrevanju (6, 17). Bolnikom, ki prejemajo kortikosteroide, je zaradi njihovega vpliva na telesno presnovo potrebno redno preverjati raven krvnega sladkorja. Skladno s priporočili morajo vsi bolniki s kortikosteroidno terapijo prejeti tudi zaviralce protonske črpalke za zaščito želodčne sluznice (2).

V randomizirani raziskavi Patchella in sodelavcev se je za uspešno zdravljenje izkazala kombinacija kirurškega zdravljenja in RT, saj je značilno več bolnikov, zdravljenih s kombinacijo operacije in RT, pridobilo zmožnost hoje v primerjavi z bolniki, zdravljenimi le z RT. Bolniki, zdravljeni s kirurškim posegom in RT, so ohranili sposobnost hoje bistveno dlje od bolnikov, zdravljenih samo z RT. Prav tako so kirurško obravnavani bolniki potrebovali manj kortikosteroidov in opioidnih analgetikov (18). Podobni so bili tudi zaključki meta analize, ki je primerjala rezultate bolnikov, zdravljenih z operacijo in RT s tistimi, ki so bili zdravljeni samo z RT (19).

Za pomoč pri izbiri optimalnega zdravljenja imamo na voljo več orodij, med njimi metodo NOMS, razvito v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ki upošteva (2, 12):

- N = Nevrološka opažanja (stopnja poškodbe hrbtenjače, stopnja poškodb korenin, radiološka ocena stopnje MUH),
- O = Onkološka opažanja (pričakovan odgovor na onkološko zdravljenje),
- M = Mehanično nestabilnost in
- S = Sistemsko bolezen (razširjenost bolezni, prognoza, morebitne pridružene bolezni in PS bolnika).

Vsako kategorijo ocenimo na podlagi točkovnika, nato pa se skladno z dobljenim rezultatom odločimo glede načina zdravljenja (2, 12).

Kirurški poseg je zdravljenje izbora za bolnike z dobrim PS in z dobro prognozo (pričakovano preživetje bolnika vsaj 3 mesece), z enim nivojem MUH ter v primeru paraplegije, ki traja manj kot 48 ur. Kirurško zdravljenje je indicirano tudi v primeru napredovanja novotvorbe med RT, pri predhodnem obsevanju prizadetega področja, pritisku kostnih odlomkov na hrbtenjačo ter pri nestabilnosti hrbtenice. Za oceno nestabilnosti hrbtenice uporabljamo točkovnik hrbtenične nestabilnosti zaradi neoplazije (*angleško t. i. Spine Instability Neoplastic Score oz. SINS*) ki bolnike razdeli v tri kategorije – bolniki s stabilno hrbtenico, potencialno nestabilno in nestabilno hrbtenico (7, 20). V preteklosti pogosto izvajana laminektomija pri kateri odstranijo zadnje predele hrbtenice, dosega podobne rezultate pri obvladovanju bolečine in ohranitvi mobilnosti kot radioterapija, poleg tega odstranitev zdravih delov vretenc privede do dodatne nestabilnosti hrbtenice. Sodobnejše kirurško ukrepanje upošteva dejstvo, da večina zasevkov povzroča pritisk na hrbtenjačo s sprednje strani in vključuje cirkumferentno sprostitev pritiska na hrbtenjačo s sočasno stabilizacijo hrbtenice s sprednjim pristopom (2, 21). Operativnemu zdravljenju praviloma sledi pooperativno obsevanje (7).

Veliko bolnikov zaradi slabega splošnega stanja in/ali slabe prognoze ob nastopu MUH ni kandidatov za kirurško zdravljenje. Take bolnike mora po opravljeni diagnostiki obravnavati multidisciplinarni tim, ki vključuje tudi radioterapevta onkologa in spinalnega kirurga (2, 7). V obsevalno polje vključimo prizadeto vretenca z varnostnim robom ter uporabljamo sodobne obsevalne tehnike, kot je ločna radioterapija (*angleško volumetric arc therapy oz. VMAT*). V praksi so v uporabi zelo različni obsevalni režimi, od 8 Gy v enem odmerku do 40 Gy v 20

odmerkih. Za standardno odmerjanje RT je dolgo veljal skupni odmerek 30 Gy v desetih odmerkih v dveh tednih (2). V evropskih priporočilih, objavljenih v 2022, pa kot standardni odmerek priporočajo enkratno obsevanje z 8 Gy, saj 4 objavljene randomizirane raziskave niso pokazale dobrobiti daljših obsevalnih režimov pri trajanju odgovora na zdravljenje, preživetju in funkcionalnem izidu zdravljenja (7). Zdravljenje z obsevanjem je uspešno predvsem pri radiosenzitivnih tumorjih, kot npr. plazmocitom ali rak dojke, saj pri slednjih hitro pride do apoptoze tumorskih celic in posledične popustitve pritiska na hrbtenjačo (2).

Zaenkrat kvalitetnih dokazov o smiselnosti uporabe tehnike stereotaktičnega obsevanja pri MUH ni, zaradi kompleksnosti postopka je njegova uporaba v luči nujnega zdravljenja otežena. Objavljeni so rezultati raziskave faze II, v kateri so bolnike z MUH obsevali z dozo 5 x 5 Gy z VMAT tehniko ob sprejemljivi toksičnosti. V primerjavi s historično skupino, obsevano z dozo 5 x 4 Gy, je bilo doseženo boljše preživetje brez lokalnega napredovanja bolezni, vendar v funkcionalnem izidu ni bilo razlik (22).

### Predviden izid bolezni

Enoletno preživetje bolnikov z MUH se glede na različne raziskave giblje med 26 in 75 %, pri čemer večina bolnikov po postavitvi diagnoze MUH živi le še nekaj tednov, zaradi česar MUH uvrščamo med stanja s slabo prognozo. Boljše preživetje napoveduje manj razširjena oblika bolezni, možnost ambulantne obravnave bolnika in počasnejši razvoj MUH. Pričakovano preživetje je odvisno tudi od tipa primarnega rakavega obolenja, najslabše je preživetje pri pljučnem raku, sledita rak dojke in rak prostate, in funkcionalnega stanja bolnika po obravnavi, pri čemer večja gibljivost bolnika zmanjša verjetnost ostalih zapletov in izboljša preživetje (2, 23–25).

Verjetnost lokalne ponovitve bolezni se viša z daljšim preživetjem bolnika po MUH. Do ponovitve bolezni v prvem letu po MUH pride pri 69 % bolnikov, v roku štirih let pa pri 94 % bolnikov. Prvi simptom ponovitve je bolečina, zato moramo vsak nov nastanek bolečine v hrbtu skrbno obravnavati, hkrati pa o simptomih osveščati tudi bolnike. Ponovitve lahko zdravimo s ponovno operacijo oz. RT, v kolikor je to mogoče (2, 26).

### Posebne oblike

Intramedularni zasevki (IZ) so zelo redko stanje in so prisotni pri 0,4 do 0,4 % vseh bolnikov z rakom in vzrok za 1 % vseh MUH. V več kot 50% jih povzroča rak pljuč, sledi mu rak dojke (11 % primerov). Do razsoja rakavih celic lahko pride na tri različne načine, in sicer hematogeno prek arterij oz. Batsonovega venskega pleteža, prek možgansko-hrbtenjačne tekočine iz možganskih ovojnic ali prek neposredne širitve z okolnih struktur. V klinični sliki je bolečina prisotna le pri 38 % bolnikov, pogosteje so prisotne senzorične motnje (79 % bolnikov), motnje delovanja sfinktrov (60 % bolnikov) in motorični izpadi (91 % bolnikov). Možna je prisotnost Brown-Sequardovega sindroma z unilaterno hemiparezo in kontralateralno izgubo občutka za bolečino in temperaturo. V primerjavi z drugimi vzroki MUH so pri IZ pogostejši možganski zasevki, ki so sočasno prisotni pri okrog 40 % bolnikov. Njihova prisotnost je slab napovedni dejavnik, saj je pričakovana življenjska doba bolnika z možganskimi zasevki po njihovem odkritju med 3 in 4 meseci. V klinični praksi IZ diagnosticiramo z MRI ter zdravimo s KT ali s kortikosteroidi v kombinaciji z obsevanjem z ali brez operativnega posega (2, 16).

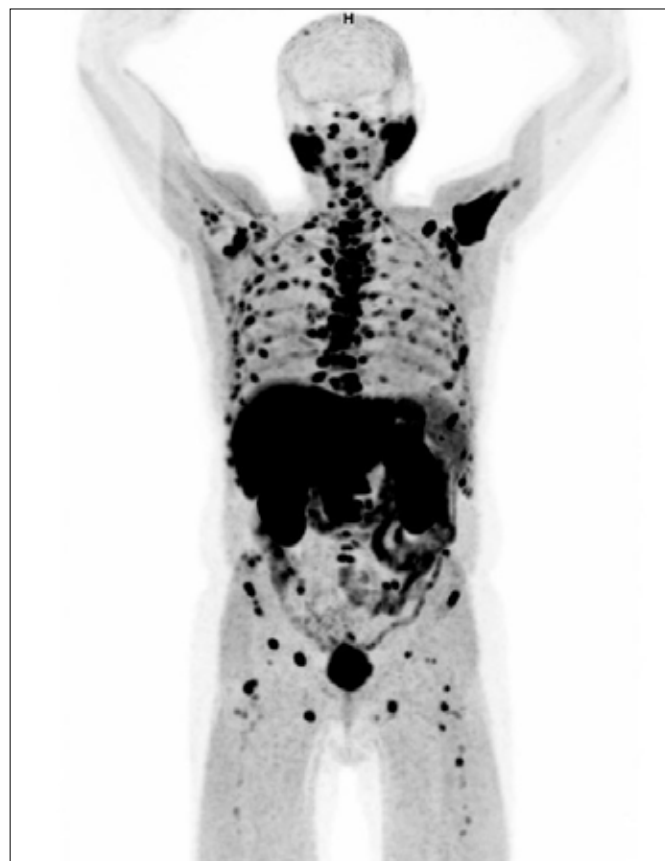
### PRIKAZ PRIMERA

Šestdesetletni bolnik z znanim visokorizičnim rakom prostate (izhodiščni PSA 15, seštevek po Gleasonu 4+3=7, stadij pT3b, pNx, R1) je bil primarno zdravljen z radikalno prostatektomijo, ter reševalnim obsevanjem ležišča prostate in medeničnih bezgavčnih lož ob biokemični ponovitvi ob sočasni in naknadni hormonski terapiji.

Leto in pol po obsevanju je prišlo do ponovnega porasta PSA. V terapijo so bili uvedeni analogi gonadotropin sproščajočih hormonov (LHRH). Dva meseca kasneje je bil narejen PET-CT s holinom (Slika 2), ki je prikazal patološko infiltracijo celotnega kostnega mozga brez znakov za lokoregionalno ponovitev bolezni. Ob uvedeni terapiji z analogi LHRH je PSA naraščal, testosteron pa je bil v kastracijskem območju. V terapijo je bil uveden antagonist antiandrogenskih receptorjev druge generacije (enzalutamid), ki pa ga je bolnik samovoljno prenehal jemati.

Bolnik je bil sprejet na nevrološki oddelek regionalne bolnišnice zaradi subakutno nastale parapareze. Ob sprejemu je navajal približno tri tedne prisotno mravljinčenje v desni nogi, ki se je stopnjevalo, nato je postopoma izgubil moč v nogah, zadnjih 13 dni ga niso več držale. Pred pojavom akutnih nevroloških težav je bil obstipiran, težav z odvajanjem vode ni imel. Ob sprejemu je bila ugotovljena ohlapna parapareza s senzibilitetnim nivojem Th8-Th10. Z UZ preiskavo je bila ugotovljena retenca urina z volumnom sečnega mehurja 600 ml. Vstavili so stalni urinski kateter (SUK). V osnovnih laboratorijskih izvidih so beležili visoke vrednosti sečnine. Na dan sprejema je bil opravljen MRI prsne in ledvenokrižnične hrbtenice (Slika 3), kjer so bili

Slika 2: Na PET CT s holinom so vidni številni kostni zasevki, predvsem v lobanji, vretencih, lopaticah, rebrih, medenici in stegnicah. Znaki za morebitno lokalno ali regionalno ponovitev bolezni niso vidni.



vidni številni zasevki in znaki utesnitve hrbtenjače, najizrazitejše v nivojih Th6 in Th10. Bolnik je bil predstavljen nevrokirurgu, ki je bil mnenja, da ni kandidat za kirurško zdravljenje. Urološki konzilij je na podlagi bolnikove dokumentacije predlagal urgentno obsevanje.

Naslednji dan je bil bolnik premeščen na Onkološki inštitut. Ob sprejemu je bil PS po WHO ocenjen s 3, bolnik je bil pripeljan na ležečem vozičku, levo nogo je minimalno dvignil od podlage, desne noge ni mogel dvigniti. Mišična moč v prstih stopal je bila izrazito zmanjšana. PSA je znašal 4 ng/mL. Ostalih posebnosti v statusu ni bilo. Izvedeno je bilo CT slikanje celotne hrbtenice (Slika 4).

Bolnik je bil obsevan na področje Th6, Th9 in L3 s skupnim odmerkom 39,50 Gy v 15-ih frakcijah v sklopu klinične raziskave. Uvedena je bila tudi terapija s kortikosteroidi.

Med bolnišnično obravnavo je bila ponovno uvedena antiandrogena terapija. Kljub obsevanju, razgibavanju in uvedeni antiedematozni terapiji se bolnikovo splošno stanje do konca bolnišnične obravnave ni izboljšalo. Ob odpustu je bil še vedno nepokreten, levo nogo je lahko malo premaknil, desna noga je bila negibna. Vstavljen je imel SUK. Po obsevanju je zavrnil bolnišnično zdravljenje z namenom rehabilitacije, saj si je želel vrnitve v domače okolje. Mesec po odpustu iz bolnišnice je bil pregledan na IPP področne bolnišnice zaradi makrohemorije in mikrocitne

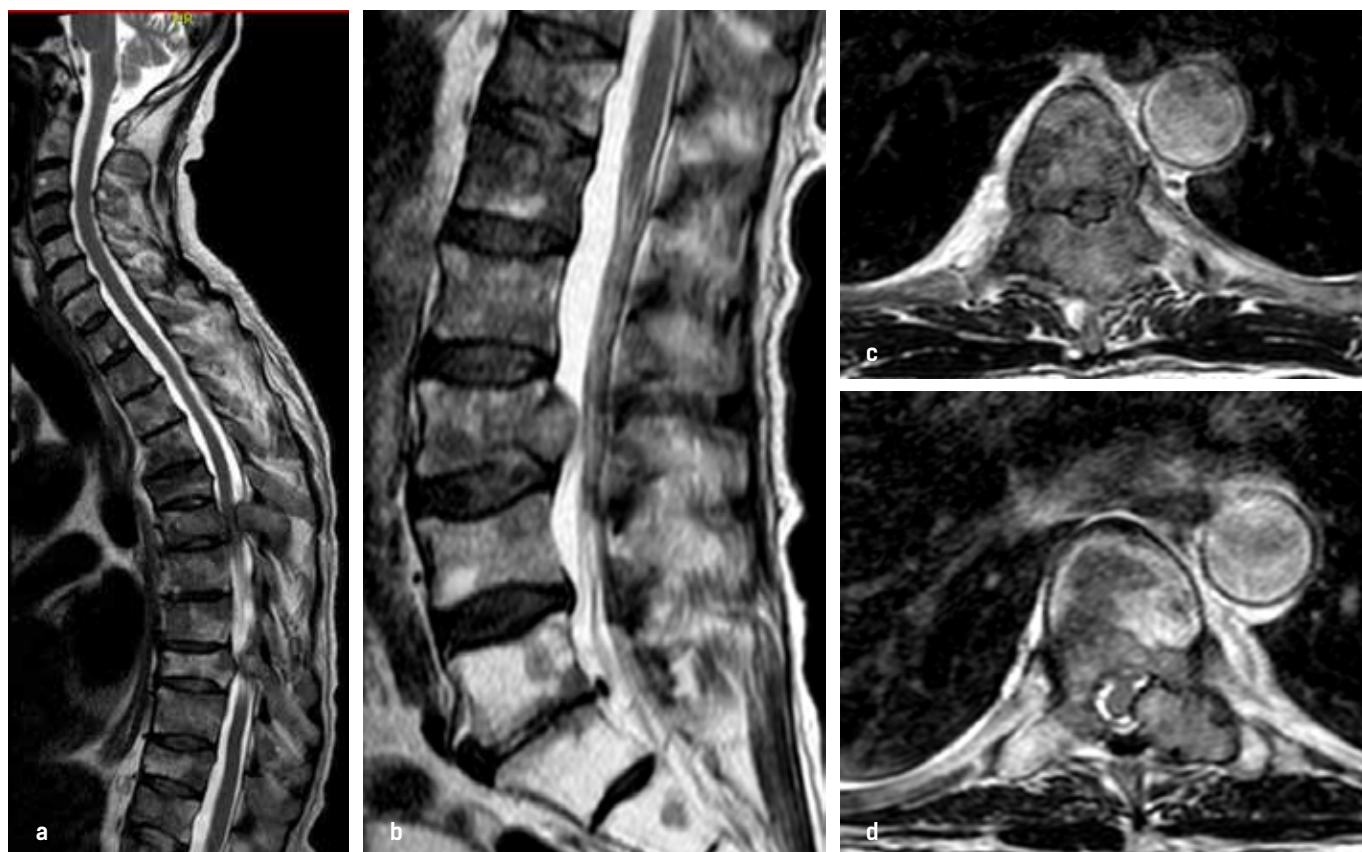
anemije. Ob pregledu bil bolnik še vedno nepokreten na ležečem vozičku. Imel je parezo leve in plegijo desne spodnje okončine.

Bolnikovo nevrološko stanje se tudi ob nadaljnjih kontrolah na Onkološkem inštitutu ni bistveno spremenilo.

## RAZPRAVA

Maligna utesnitev hrbtenjače je eden najhujših zapletov rakave bolezni in sodi med nujna stanja v onkologiji. Ker začetek zdravljenja več kot 48 ur po nastopu nevroloških izpadov bistveno zmanjša možnost izboljšanja stanja, je takojšnja prepoznavna, diagnostika in napotitev v ustrezno zdravstveno ustanovo izrednega pomena. Na izboljšanje oskrbe bolnikov z MUH vpliva izdelava priporočil za obravnavo bolnikov ter ozaveščanje bolnikov in zdravstvenega osebja na primarni in sekundarni ravni o pomenu pravočasne oz. hitre prve obravnave na mestu, kjer sta možna tako RT kot kirurška oskrba bolnika. Savage s sodelavci je ugotovil, da se je obravnavo bolnikov po uvedbi priporočil angleškega Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost (*angleško National Institute for Health and Care Excellence oz. NICE*) bistveno izboljšala, saj so bili hudi motorični izpadi ob postavljeni diagnozi prisotni pri 62 % bolnikov z MUH v letu 2012, v primerjavi s podatki iz leta 1999, ko je bilo tovrstnih bolnikov 80 % (27).

Slika 3: T2-poudarjene sekvence MRI pred obsevanjem. a. Prsna in ledvena hrbtenica do nivoja L2 v sagitalni ravnini. Vidne so številne mehko tkivne osteolitične lezije v telesih in zadnjih elementih prsne in ledvene hrbtenice. Na višini Th6 je prisotna obsežna infiltracija celotnega vretenca z večjo mehko tkivno osteolitično spremembo. Hrbtenjača je utesnjena za več kot 2/3 širine, z znaki poškodb zaradi pritiska. Pomembno so znižana telesa vretenc Th5, Th6, Th9 in Th11. b. Ledvena hrbtenica v sagitalni ravnini. Osteolitična sprememba je vidna tudi v zadnjem delu telesa L3. Heterogena infiltrirana struktura je skoraj v vseh telesih vretenc. c. Transverzalni prerez na nivoju Th6, kjer je največja utesnitev, brez vidne spinalne tekočine. Po Bilsky klasifikaciji gre za utesnitev 3. stopnje. d. Transverzalni prerez na nivoju L3 z vidno utesnitvijo stopnje 1c po Bilsky klasifikaciji.



Slika 4: CT slika v sagitalni ravnini, kostno okno. Vidno je stanje po patoloških zlomih teles vretenc Th2, Th3, Th6, Th9, Th11 in L3. V srednjem delu telesa Th3 je vidna večja osteolitična sprememba. Spremembe zajemajo tudi zadnje elemente, hrbtenični kanal v tem nivoju je izrazito zožen. Telo vretenca Th9 je znižano. Patološki zlom L3 se boči v hrbtenični kanal.



Vzroke za zakasnitev obravnave bolnikov z MUH je raziskoval že Husband leta 1998. V raziskavi je sistematično navedel zamudo pri prepoznavi MUH, ki v povprečju traja 14 dni, trajanje pa je odvisno predvsem od mesta prve obravnave bolnika ob pojavu težav. Čas od prvega pregleda v zdravstveni ustanovi do začetka zdravljenja je bil povprečno 9 dni, 6 dni in 1 dan, če je bil bolnik ob pojavu simptomov in znakov MUH najprej pregledan pri izbranem zdravniku, v regionalni bolnišnici ali v terciarni ustanovi. Zamude več kot 7 dni do začetka zdravljenja so bile prisotne pri eni tretjini bolnikov, obravnavanih na primarni ali sekundarni ravni in le pri 6 % bolnikov, obravnavanih na terciarni ravni. Do dodatne zakasnitve obravnave pride, ker bolniki v povprečju poiščejo pomoč 3 dni po pojavu motoričnih izpadov. Skladno z zakasnitvijo začetka zdravljenja je bil slabši tudi funkcionalen izid zdravljenja, motorična funkcija in/ali retenca urina sta se poslabšali pri 28 % oz. 18 % bolnikov, najprej obravnavanih na primarni ravni, 36 % oz. 29 % pri bolnikih, najprej obravnavanih na sekundarni ravni, in le pri 6 % oz. 5 % bolnikov, obravnavanih na terciarni ravni (28).

Poseben diagnostični izziv so bolniki, pri katerih je MUH prvi znak rakave bolezni in predstavljajo do 25% vseh bolnikov z MUH. Pri njih je potrebna obsežnejša, a ravno tako hitra diagnostika. Ti bolniki so skoraj brez izjeme obravnavani na primarni

in sekundarni ravni, zato je seznanjanje družinskih zdravnikov ter zdravnikov v regionalnih bolnišnicah z ravnanjem v primeru pojava MUH še bolj pomembno (3, 27, 29).

V prikazanem kliničnem primeru zaradi kasnega začetka zdravljenja ni prišlo do izboljšanja nevroloških izpadov. Kljub temu, da je bila obravnava bolnika hitra, je MUH za potencialno ugoden izid pri njem zaradi poznega prihoda trajala predolgo, saj je zdravljenje najuspešnejše v 24 urah po nastopu simptomov in znakov. Parestezije in slabša mišična moč v spodnjih okončinah ob bolečinah v področju hrbtenice morajo biti za bolnika z rakom alarmanten znak, saj je bolečina najpogostejši prvi simptom pri bolnikih z nastajajočim MUH. Nastop motoričnih izpadov in mišične oslabelosti nakazuje na napredovalo stopnjo MUH, ki je redkeje reverzibilna (3, 6). Bolnike z rakom, predvsem pa z znanim razsejanim rakom pljuč, prostate ali dojke, ki predstavljajo glavnino bolnikov z MUH, bi bilo potrebno z možnostjo MUH seznaniti ter jih izobraziti za zgodnje opazovanje in prepoznavanje urgentnih nevroloških stanj, ki se kažejo z različnimi simptomi. Tako na možnost MUH kažeta bolečina v hrbtenici in nevrološki izpadi posameznih področij, navadno spodnjih okončin oz. sfinkterske motnje. Prav tako je potrebno ozaveščanje zdravnikov na primarni ravni in zdravnikov različnih kliničnih strok na sekundarni ravni, da so pri bolnikih z znanim razsejanim rakom pozorni na morebitna nujna stanja v onkologiji.

V literaturi je opisanih nekaj primerov bolnikov z MUH, ki so bili zdravljeni z različnimi pristopi, večinoma z ugodnim izidom. Redko je prikazan primer neuspešnega zdravljenja, predvsem v primeru raka s slabo prognozo, npr. rakom želodca (30). Opisani so posamezni primeri MUH pri nekaterih redkejših vrstah raka ali takih, ki so redko vzrok MUH, kot npr. fibrozni histiocitom, Hodgkinov limfom, hepatocelularni karcinom itd. (31–34). Avtorici sva se prikaz primera neuspešnega zdravljenja odločili, da poudariva pomen pravočasnega prihoda bolnika, hitre diagnostike in začetka zdravljenja. V angleških priporočilih NICE, objavljenih v letu 2008, je časovno okno za MRI ob sumu na kostne zasevke v hrbtenici 1 teden, v nizozemskih priporočilih iz 2018 pa 2 tedna. V Sloveniji zaradi čakalnih dob na slikovne preiskave, MRI v tako kratkem času pogosto ni mogoče opraviti. Po angleških priporočilih je ob sumu na MUH MRI potrebno opraviti najkasneje v 24, po nizozemskih priporočilih v 12 urah (35–37).

Raziskave so dokazale prednost operativnega zdravljenja v kombinaciji z RT v primerjavi s samostojno RT, vendar zaradi slabega splošnega stanja veliko bolnikov ni kandidatov za operativno zdravljenje (2, 18, 21, 27). V raziskavi Savagea s sodelavci je bilo z RT zdravljenih 62 % bolnikov, kirurško 24 %, s KT 2 % in simptomatsko 7 % bolnikov. Pri tem je bilo v skupini bolnikov, ki je najbolje okrevala (skupaj pet bolnikov), torej so imeli po zaključenem zdravljenju popolno motorično funkcijo, 80 % zdravljenih kirurško v kombinaciji z RT in 20 % s samostojno RT. Tako je pomembno poudariti, da je bolnikom z MUH z dobrim PS in dobro prognozo, potrebno nuditi operativno zdravljenje, saj posebno v kombinaciji s pooperativno RT pomembno pripomore k izboljšanju prognoze in nadaljnje kvalitete življenja (6, 27). RT kot samostojno zdravljenje pride v poštev, v kolikor bolnik ni kandidat za operativno zdravljenje, pri čemer pri bolnikih izberemo obsevalni režim glede na prognozo v skladu z veljavnimi priporočili.

## ZAKLJUČEK

MUH je eden najresnejših zapletov rakave bolezni s potencialno hudimi trajnimi posledicami, ki močno poslabšajo kvaliteto življenja. Čeprav se v mednarodnih raziskavah čas do začetka

zdravljenja in stopnja nevroloških izpadov ob diagnozi izboljšujeta, mnogo bolnikov še vedno na začetek zdravljenja MUH čaka predolgo. Na to lahko vplivamo z obveščanjem in ozaveščanjem onkoloških bolnikov, predvsem tistih z razsejanimi raki, ki so najpogosteje vzrok za nastanek MUH, že v sklopu začetne obravnave za pravočasno prepoznavo simptomov in znakov kot so novonastala bolečina, mravljinčenje, izguba mišične moči in sfinkterske motnje. O MUH in drugih nujnih stanjih v onkologiji moramo učiti že študente medicine ter ozavestiti zdravnike na primarni in sekundarni ravni, ki se s temi bolniki večinoma najprej srečajo, saj ima neustrezno ali zakasnelo ukrepanje za posledico razvoj nepopravljive poškodbe hrbtenjače s trajnimi posledicami in slabšo kvaliteto življenja. Pomemben korak v izboljšanju kakovosti obravnave bolnikov z MUH je tudi izdelava priporočil za diagnostiko in zdravljenje.

### IZJAVA AVTORJEV O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

### LITERATURA

- Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung SJ, Pelosof LC, Gerber DE, Seltzer JA et al. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA Cancer J Clin.* 2022 Nov; 72(6): 570-593.
- Rajer M, Kovač V. Malignant spinal cord compression. *Radiol Oncol.* 2008; 42 (1): 23–31.
- Boussios S, Cooke D, Hayward C, Kanellos FS, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA et al. Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer Res.* 2018 Sep; 38(9): 4987-4997.
- Robson P. Metastatic spinal cord compression: a rare but important complication of cancer. *Clin Med (Lond).* 2014 Oct; 14(5): 542-5.
- Van den Brande R, Cornips EM, Peeters M, Ost P, Billiet C, Van de Kelft E. Epidemiology of spinal metastases, metastatic epidural spinal cord compression and pathologic vertebral compression fractures in patients with solid tumors: A systematic review. *J Bone Oncol.* 2022 Jul 9; 35: 100446.
- Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol.* 2005 Jan; 6(1): 15-24.
- Oldenburger E, Brown S, Willmann J, van der Velden JM, Spalek M, van der Linden Y et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022 Aug; 173: 240-253.
- Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician.* 2018 Jun 1; 97(11): 741-748.
- Sciubba DM, Gokaslan ZL. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol.* 2006 Nov; 15(3): 141-51.
- Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am.* 2004 Oct; 15(4): 365-73.
- Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, Bilsky MH. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist.* 2013 Jun; 18(6): 744-51.
- Suppl MH. Approaches to radiotherapy in metastatic spinal cord compression. *Dan Med J.* 2018 Apr; 65(4): B5451.
- Rades D, Cacicedo J, Lomidze D, Al-Salool A, Segedin B, Grosej B, et al. A New and Easy-to-Use Survival Score for Patients Irradiated for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression. *Pract Radiat Oncol.* 2022 Jul-Aug; 12(4): 354-362.
- Siegel T. Spinal cord compression: from laboratory to clinic. *Eur J Cancer.* 1995 Oct; 31A(11): 1748-53.
- Hrabalek L. Intramedullary spinal cord metastases: review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010 Jun; 154(2): 117-22.
- Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer.* 1994; 30A(1): 22-7.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Aug 20-26; 366(9486): 643-8.

18. Lee CH, Kwon JW, Lee J, Hyun SJ, Kim KJ, Jahng TA et al. Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 20; 39(9): E587-92.
19. OME: Scoring systems in MSCC – SINS score [spletna stran na internetu] [pridobljeno 13.1.2023]. Dostopno na: <https://oxfordmedicaleducation.com/oncology/scoring-systems-in-msccsins-score/>
20. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Aug; 92(8): 1054-60.
21. Rades D, Cacicedo J, Conde-Moreno AJ, Segedin B, But-Hadzic J, Groselj B et al. Precision Radiation Therapy for Metastatic Spinal Cord Compression: Final Results of the PRE-MODE Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Mar 15; 106(4): 780-789.
22. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijnen CA, Leer JW; Dutch Bone Metastasis Study Group. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*. 2005 Jan 15; 103(2): 320-8.
23. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20; 24(21): 3388-93.
24. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Hoskin PJ, Karstens JH et al. Improved posttreatment functional outcome is associated with better survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Apr 1; 67(5): 1506-9.
25. Bilsky M, Smith M. Surgical approach to epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006 Dec; 20(6): 1307-17.
26. Savage P, Sharkey R, Kua T, Schofield L, Richardson D, Panchmatia N et al. Malignant spinal cord compression: NICE guidance, improvements and challenges. *QJM*. 2014 Apr; 107(4): 277-82.
27. Husband DJ. Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*. 1998 Jul 4; 317(7150): 18-21.
28. Wänman J, Grabowski P, Nyström H, Gustafsson P, Bergh A, Widmark A et al. Metastatic spinal cord compression as the first sign of malignancy. *Acta Orthop*. 2017 Aug; 88(4): 457-462.
29. Kawahigashi T, Kawabe T, Iijima H, Igarashi Y, Suno Y, Takagi M et al. Metastatic spinal cord compression by gastric cancer: a case report. *Oxf Med Case Reports*. 2019 Sep 28; 2019(9): OMZ093.
30. Itoyama Y, Fukumura A, Itoh Y, Takamura S, Matsukado Y, Tanimura A. Spinal malignant fibrous histiocytoma producing cord compression--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1987 Jan; 27(1): 51-5.
31. Axenhus M, Bogdanovic N. Confusion, cognitive impairment, and spinal cord compression caused by plasmacytoma: a case report. *BMC Neurol*. 2021 Aug 6; 21(1): 303
32. Salomone G, La Spina M, Belfiore G, Bertuna G, Cannavò L, Catanzaro S et al. Spinal cord compression as tumor onset: an unusual case report of Hodgkin lymphoma in a teenager. *BMC Pediatr*. 2021 Aug 24; 21(1): 358.
33. Doval DC, Bhatia K, Vaid AK, Pavithran K, Sharma JB, Hazarika D et al. Spinal cord compression secondary to bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 28; 12(32): 5247-52.
34. Metastatic Spinal Cord Compression: Diagnosis and Management of Patients at Risk of or with Metastatic Spinal Cord Compression. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2008 Nov. PMID: 22171401.
35. Groenen KHJ, van der Linden YM, Brouwer T, Dijkstra SPD, de Graeff A, Algra PR et al. The Dutch national guideline on metastases and hematological malignancies localized within the spine; a multidisciplinary collaboration towards timely and proactive management. *Cancer Treat Rev*. 2018 Sep; 69: 29-38.

#### IZJAVA ZALOŽNIKA

Članek je bil prvotno objavljen v drugi številki 62. letnika revije *Medicinski razgledi* (junij 2023). Za ponovno objavo smo pridobili dovoljenje uredništva.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

# ZDRAVILO BAVENCIO JE INDICIRANO<sup>1</sup>

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC),
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala,
- v kombinaciji z aksitinibom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo kateremkoli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bavencio, december 2022

**MERCK**

SHAVE-00010; 11/2023



## Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

### Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

**Sestava:** 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protiteleso IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksitinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočen odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60-minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanjem, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izzvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih

učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba z ustrezno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli. Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje  $\geq 3$  so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatremija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v škatli. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

**Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

**Datum zadnje revizije besedila:** december 2022

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si) ali na [drug.safety.easterneurope@merckgroup.com](mailto:drug.safety.easterneurope@merckgroup.com).

Samo za strokovno javnost.

**Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:**

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: [info@merck.si](mailto:info@merck.si)

# Uporaba deksmedetomidina za paliativno sedacijo: prikaz primera

## Dexmedetomidine use for palliative sedation: a case report

Potočnik Iztok<sup>1,2</sup>, Stražičar Branka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicine in terapijo bolečine, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med.

E-mail: ipotocnik@onko-i.si

Poslano / Received: 4.10.2023

Sprejeto / Accepted: 12.11.2023

doi:10.25670/oi2023-012on

### IZVLEČEK

Paliativna oskrba ob koncu življenja, v katerem se pojavijo znaki pričetka umiranja s pešanjem vitalnih organov in se končajo s smrtjo, je pomemben del celostne paliativne oskrbe. Včasih, ob izredno težkih refraktarnih simptomih napredovale bolezni, je lahko primerna tudi paliativna sedacija.

Paliativna sedacija je medicinski postopek, kjer je potrebno strogo upoštevati protokol izvedbe, in slediti etično moralnim vidikom in nikakor prekoračiti črte evtanazije.

Paliativno sedacijo je potrebno skrbno načrtovati, se pogovoriti z bolnikom, svoji in s celotnim timom, ki bolnika oskrbuje (zdravniki in negovalno osebje), ga ustrezno dokumentirati in nadzorovati. Pomemben je multidisciplinarni pristop, ko vsak od vključenih zdravnikov specialistov in negovalnega osebja osvetli svoj vidik.

V prispevku smo opisali klinični primer bolnice, ki se je zaradi refraktarnega simptoma sprva odločila za paliativno sedacijo, kasneje pa je svojo odločitev spremenila. Pri opisanem primeru s standardnimi učinkovinami sprva nismo uspeli doseči ustrezne globine paliativne sedacije, zato smo se odločili uporabiti deksmedetomidin. Z deksmedetomidinom smo dosegli plitvo sedacijo, ki je bolnici olajšala trpljenje do te mere, da se je tudi odločila za prekinitvev paliativne sedacije.

Deksmedetomidin je učinkovita in varna učinkovina, ki si išče svoje mesto tudi v paliativni medicini. V literaturi so objavljene samo posamezni prikazi kliničnih primerov in pregledov področja, ni pa še objavljene randomizirane raziskave. V prihodnosti se taka raziskava načrtuje.

**Ključne besede:** umirajoči bolnik, pozna paliativna oskrba, paliativna sedacija, multidisciplinarni pristop

### ABSTRACT

*Palliative end-of-life care, in which signs of dying with the deterioration of vital organs develop and end with death, is a particularly important part of comprehensive palliative care.*

*Palliative sedation must strictly adhere to the ethical aspects and in no way goes beyond the lines of euthanasia.*

*Sedation should be carefully planned and discussed with the patient, relatives and other medical specialists. A multidisciplinary approach is imperative. Each of the specialists of the multidisciplinary team can illuminate their own aspect. At the Institute of Oncology Ljubljana, medical specialists from various disciplines are engaged in palliative medicine and palliative sedation.*

*This paper describes the clinical case of a patient who initially decided for the palliative sedation. Since it was impossible to achieve adequate sedation depth with standard agents, we decided to use dexmedetomidine. With dexmedetomidine shallow sedation was achieved. Dexmedetomidine is an effective and safe medication that seeks its place in palliative medicine. Only some case reports of this field have been published, but there is no randomised study yet published. We are planning such a study in the future.*

**Keywords:** actively dying patient, late palliative care, sedation, multidisciplinary approach



## UVOD

Paliativna oskrba ob koncu življenja, v katerem se pojavijo znaki pričetka umiranja s pešanjem vitalnih organov in se končajo s smrtjo, je še pomemben del celostne paliativne oskrbe. Prepoznavna tega obdobja in ustrezno načrtovanje obravnave sta bistvena. Bolniki in njihovi bližnji naj bodo v ospredju oskrbe. Komunikacija je še posebej pomembna, saj lahko bolniki in njihovi bližnji lažje sodelujejo, če so primerno informirani (1,2).

Paliativna sedacija je medicinski postopek, pri katerem z nadzorovano uporabo zdravil povzročimo in ohranjamo stanje zmanjšane zavesti (2). S tem bolniku odvzamemo trpljenje zaradi težav, ki jih z drugimi, bolj vsakdanjimi medicinskimi pristopi, ne moremo več obvladati. Najpogostejši refraktarni (neobvladljivi) simptomi so bolečina, delirij ali obsmrtni nemir, lahko pa je tudi psihosocialno trpljenje. Poznamo različne vrste paliativne sedacije. Bolnika lahko sediramo začasno ali neprekinjeno, lahko pa bolnika med sedacijo tudi zbudimo na določene časovne intervale (2-4). Delimo jo tudi glede na globino sedacije, in sicer na plitvo in globoko (2,5). Paliativna sedacija ni evtanazija, pač pa nadzorovana uporaba zdravil, ki ne skrajšuje življenja, temveč blaži najtežje simptome napredovale bolezni (2-4,6).

Paliativno sedacijo je treba skrbno načrtovati. Indikacija mora biti jasno določena. Pri tem mora sodelovati multidisciplinarni tim (zdravnik z znanji specializirane paliativne medicine, onkolog, anesteziolog, psihiater, psiholog in negovalni kader) (6). Glede na pričakovano preživetje in indikacijo se odločimo za vrsto paliativne sedacije (začasna ali neprekinjena). O paliativni sedaciji, njenih dobrobitih in možnih zapletih, se je potrebno odkrito pogovoriti, najprej z bolnikom, kasneje pa tudi s svojci (6). V okviru družinskega sestanka predstavniki različnih strok multidisciplinarnega tima, bolniku in svojem odgovorijo na vsa odprta vprašanja. Vse dogovore med multidisciplinarnim timom, bolnikom in družino je treba skrbno dokumentirati v bolnikov dokumentaciji. Bolnik mora pred pričetkom postopka paliativne sedacije podpisati pismo soglasje. Če obstajajo ali se na novo pojavijo kakršnekoli dileme jih je potrebo sproti razjasnjevati (6).

Učinkovine, ki se lahko uporabljajo za paliativno sedacijo so: anksiolitiki (midazolam, lorazepam), nevroleptiki/antipsihotiki (levopromazin, klorpromazin), barbiturati (tiopental) in anestetiki (propofol) (1,6-8). V zadnjem času si svoje mesto utira tudi deksmedetomidin, ki ga vse pogosteje najdemo v literaturi kot odlično učinkovino v paliativni medicini (7).

Pri paliativni sedaciji je treba strogo upoštevati protokol odločitve in izvajanja, ter vse etične vidike te metode (9).

V članku bomo s pomočjo prikaza primera predstavili anesteziološki vidik paliativne sedacije.

## PRIKAZ PRIMERA

35-letna bolnica, z metastatskim karcinomom nadledvičnice, z zasevki v jetrih in pljučih, vodena s strani ambulante za zgodnjo paliativno oskrbo, je več mesecev izražala željo po predčasnem zaključku življenja zaradi neznosnega trpljenja ob življenju z neozdravljivo boleznijo.

Njena glavne težave so izhajale iz stiske, ki jo je doživljala ob napredovanju rakavega obolenja, ob stranskih učinkih nadomestnega zdravljenja s kortikosteroidi zaradi odstranitve nadledvičnice, utrujenosti in izčrpanosti zaradi česar je doživljala pogoste panične napade in anksioznosti kljub redni obravnavani s strani psihiatrov. Zaradi suicidalnosti je bil izdelan tudi krizni načrt. Predpisano je imela več antidepresivov, vendar je bilo to zdravljenje slabo učinkovito zaradi slabe compliance. V stiski se je večkrat obrnila tudi na paliativno službo preko 24-urnega telefona.

Bolnici se je zdravstveno stanje postopoma poslabševalo. Bila je vedno bolj utrujena, cel dan je preležala v postelji, zmogla je le še skrb za osebno higieno, ves čas je bila zelo zaspana, upočasnjena, težave je imela s spominom in koncentracijo, imela je izrazito slab apetit, zelo je bila anksiozna in depresivna tako da ponoči ni mogla spati.

Ob pregledu pred predvidenim sprejemom zaradi poslabšanja stanje je svojo kvaliteto življenja ocenila kot najslabšo možno. Simptome depresije in anksioznosti, oziroma celokupno počutje je ocenjevala z 10 od 10, torej prav tako najslabše možno, utrujenost kot 8 in izgubo apetita kot 9 od 10. Težav z dihanjem in kašljem ni imela, slabosti prav tako ne. Bolečin ni navajala, razen tiščočega občutka v predelu povečanih jeter. Performans status po WHO je bil ocenjen s 3, bila je izrazito utrujenega videza in kahektična (s telesno težo 45 kg). Bolnica je bila sprejeta na oddelek za akutno paliativno oskrbo.

Tudi med hospitalizacijo je zdravstveno osebje ugotavljalo, da je bolnica telesno zelo opešala, bila je brez moči, apetita, večino dneva je preležala, obenem je bila nespeča, vpeta je bila v neznosne občutke izgub, stisk, trpljenja. Na oddelku jo je večkrat pregledala onkološka psihiatrinja, ki je ugotavljala vztrajanje psihične stiske ob napredovanju telesnih težavah. Eksistencialna stika se je poglobljala, suicidalne misli pa je ob sprejemu v bolnišnico dobro kontrolirala. V branje smo prejeli tudi njeno pismo, kjer je podrobno opisala svoje trenutno stanje in razmišljanje ob tem. Sicer je bila jasne zavesti, orientirana, psihomotorično upočasnjena, ob spodbudi se je vključevala v pogovor, odgovarjala je kratko, duktus je bil koherenten, mišljenje vsebinsko urejeno, razpoloženje znižano, čustvovanje tesnobno, suicidalne misli je takrat zanikala.

V času obravnave na oddelku je bilo izvedenih več pogovorov z bolnico in družinskimi člani, izveden je bil tudi družinski sestanek. Eksistencialna stiska bolnice je ob napredovanju onkološke bolezni postala neobvladana. Presegala je njene psihološke prilagoditvene sposobnosti. Psihično-eksistencialno stanje bolnice je bilo opredeljeno za izjemno eksistencialno trpljenje, zato so ga kot refraktarni simptom ocenili tudi člani multidisciplinarnega tima.

Z gospo smo se večkrat spregovorili o principih paliativne sedacije, njenem poteku ter o pričakovanih dobrobitih in možnih zapletih. Gospa je izrazila strah, da zdravila za uspavanje pri njej ne bi bila učinkovita. Pogovorili smo se tudi o možnih zamenjavah zdravila za izvajanje sedacije. Dogovor z bolnico je bil, da bi v prvi stopnji gospa sprva sedirali plitvo, v smislu začasne kratkotrajne sedacije. Gospa je podpisala ustrezen pristanek, na katerega se je podpisal tudi mož in bolničina mama.

Odločili smo se za začasno sedacijo z midazolamom. Pri tem smo bili neuspešni, saj bolnica kljub visokim odmerkom (0,55 mg/kg/h) ni dosegla niti stopnje blage sedacije.

Na konziliju zdravnikov paliativne medicine in anesteziologov smo sklenili, da poizkusimo z infuzijo dexmedetomidina v kombinaciji s ketaminom in midazolamom. Odmerek smo ji počasi titrirali. Začeli smo z bolusom dexmedetomidina 25 mcg intramuskularno, nato pa nadaljevali z infuzijo 0,44 mcg/kg/h v kombinaciji s ketaminom 0,05 mg/kg/h in midazolamom 0,05 mg/kg/h. Ob tem smo dosegli blago sedacijo. Do naslednjega dne smo brez višanja odmerka dosegli sedacijo ocenjeno po RASS -2 do -3. Bolnica se je ob tem občasno še zbudila. Učinkovita kombinacija v podkožni infuziji je vsebovala kombinacijo deksmedetomidina 200 mcg, ketamina 25 mg/ter midazolama 5 mg. Mešanico zdravil smo aplicirali s pomočjo elastomerne črpalke.

Bolnica je bila redno spremljana, glede globine sedacije, simptomov in tudi glede želje po nadaljevanju sedacije. Ko smo

dosegli učinkovit odmerek, s prehodno sedacijo RASS -2 do -3 je bolnica navajala boljše splošno počutje, tesnobe so povsem izzvenele. Takrat je tudi izrazila jasno željo, da s paliativno sedacijo tudi prenehamo. Po prekinitvi je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo.

Sklicali smo ponovno multidisciplinarni sestanek, kjer smo evaluirali potek obravnave in pripravili načrt nadaljnje obravnave. Bolnica je bila v nadaljevanju vodena v domačem okolju s podporo mobilne paliativne enote in 24 urne telefonske podpore. Umrła je v domačem okolju, med svojimi bližnjimi, nekaj mesecev kasneje.

## RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Hudo trpljenje ob koncu življenja zaradi refraktarnega simptoma je mogoče uspešno ublažiti s paliativno sedacijo. Ta se lahko izvaja na oddelkih za paliativno medicino, vendar je potreben strokovni nadzor in titracija odmerka v celotnem obdobju paliativne sedacije. Paliativna sedacija ni vedno neprekinjena sedacija do smrti (10).

Pri naši bolnici je bil razlog za začasno paliativno sedacijo hudo psihosocialno trpljenje. Bolečin ni imela. V takem primeru je potrebno še posebej natančno opredeliti željo bolnice v okviru multidisciplinarnega tima. Izključiti je potrebno hudo depresijo in/ali suicidalnost in pretehtati vse etične vidike. O vseh dilemah in vprašanjih se je potrebno odkrito pogovoriti z bolnikom in svoji. Bolnik mora biti obravnavan v okviru multidisciplinarnega tima (1,6,8-10). Vse naštetje je bilo pri naši bolnici upoštevano. S strani psihiatrije je bila podana ocena o bolničnem psihološkem trpljenju. Anesteziolog je pomagal pri družinskih pogovorih, načrtovanju sedacije in izbiri ustreznih učinkovin ter titraciji.

Ker sedacija z monoterapijo z benzodiazepinom midazolomom, ki je v literaturi opisan kot prva učinkovina za paliativno sedacijo, ni bila uspešna, smo se na konziliju odločili uporabiti deksmedetomidin, ki ga sicer še ni v priporočenih smernicah, je pa opisan v literaturi (1,7-9). Zaenkrat so objavljeni pregledni članki in posamezni prikazi primerov, ki so večinoma uspešni (7). Ni še objavljene randomizirane klinične študije s tega področja.

Kadar se odločamo za uporabo deksmedetomidina je potrebno bolnika monitorirati, predvsem zaradi motenj srčnega ritma, saj bi višji odmerki deksmedetomidina lahko povzročili bradikardne motnje ritma (7,10). Poleg tega je potrebno redno ocenjevati globino sedacije s pomočjo Richmondske lestvice agitacije in sedacije (*angl. Richmond Agitation Sedation Scale, RASS*), še posebej v fazi titracije (Tabela 1).

Pri naši bolnici smo titrirali deksmedetomidin v skladu z objavljenimi priporočili (7). Bolnica je za plitvo sedacijo potrebovala visoke odmerke deksmedetomidina, ki smo jih kombinirali s ketaminom in midazolomom. V 24 urah smo dosegli sedacijo po RASS -2 (11).

Obstajata dve vrsti paliativne sedacije, neprekinjena ali začasna. Pri prvi bolnika ne zbudamo iz paliativne sedacije, tako da ostane do izteka življenja po naravni poti globoko sediran, pri drugi pa bolnika v rednih časovnih intervalih zbudamo iz sedacije. V našem primeru je bolnica želela začasno sedacijo, če bi se odločili za neprekinjeno sedacijo bi deksmedetomidinu potrebovali dodati še propofol za globoko sedacijo. Ker si je bolnica želela prenehanje sedacije, smo jo zbudili. Kasneje smo po pogovoru z bolnico in družino pri bolnici uvedli podkožno infuzijo kombinacije deksmedetomidina in ketamina. Ketamin smo dodali v nizkih odmerkih, saj deluje tudi antidepresivno, kar je bilo pri bolnici zaželeno. Mešanico smo aplicirali s pomočjo elastomerne črpalke. S kombinacijo učinkovin smo dosegli prekinitev bolničnega trpljenja.

Na primeru smo prikazali anesteziološki vidik začasne paliativne sedacije. Anesteziolog je aktiven član paliativnega tima in se udeležuje vseh sestankov in konzilijev. S svojim poznavanjem farmakokinetike in farmakodinamike učinkovin svetuje pri načrtovanju in izvedbi paliativne sedacije. V Slovenskih smernicah za paliativno sedacijo zaenkrat ni deksmedetomidina, ki pa se po svetu vse bolj uporablja, saj je varna učinkovina z malo možnimi zapleti (7,9).

V literaturi je opisanih več primerov, kjer je bilo med titriranjem odmerka deksmedetomidina dosežena sedacija in ustrezen nadzor simptomov. Med vzdrževalno fazo so se posamezni bolniki spontano prebudili. Lahko so verbalno komunicirali in/ali spremenili držo telesa iz ležečega v sedeči položaj. Pri bolnikih, ki se spontano prebudijo, se glede na objavljeno literaturo priporoča aplikacija bolusnih odmerkov in nadaljnje titriranje odmerka ter ponovna vzpostavitev vzdrževalne sedacije z ustreznim nadzorom bolnikov (1,7,8,10).

V članku smo pokazali, kako je potrebno paliativno sedacijo skrbno načrtovati in se pogovoriti z bolnikom, svoji in zdravstvenim timom. Pomemben je multidisciplinarni pristop, ko vsak od zdravstvenih delavcev osvetli svoj vidik (1-4,6,8). Na Onkološkem inštitutu sodelujejo pri paliativni sedaciji specialisti onkologi, psihiatri, nevrologi in zdravstveniki ter medicinske sestre.

Tabela 1: Richmondska lestvica agitacije in sedacije (*angl. Richmond Agitation Sedation Scale, RASS*).

TOČKE	POIMENOVANJE	OPIS
+ 4	agresija	zelo agresiven, nasilen, neposredno nevaren za osebe
+ 3	huda agitiranost	agresiven, puli katetre in cevke, agresiven
+ 2	agitiranost	pogosti nehotni gibi, bojevanje z ventilatorjem
+ 1	nemir	anksiozen in nemiren, a ne agresiven
0	pri zavesti, miren	
- 1	zaspanost	nepopolno odziven, vzdrževana budnost (premikanje oči/očesni stik) na klic ( $\geq 10$ sekund)
- 2	blaga sedacija	kratkotrajna budnost z očesnim stikom na klic ( $< 10$ sekund)
- 3	zmerna sedacija	prisotno gibanje oči ali odpiranje oči na klic (a brez očesnega stika)
- 4	globoka sedacija	ne odziva se na klic, a oči premika ali jih odpre na fizični dražljaj
- 5	nezavest	ne odziva se na klic ali na fizični dražljaj

**LITERATURA**

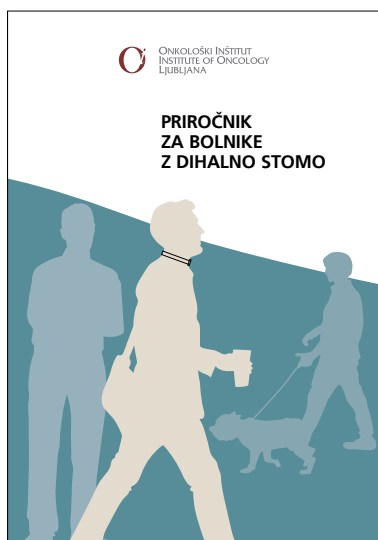
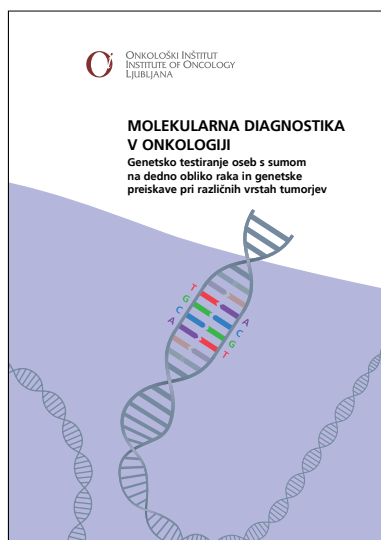
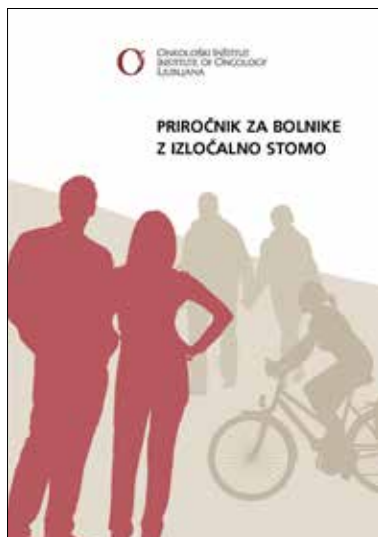
1. Benedik J. Oskrba bolnika ob koncu življenja. *Onkologija*. 2011; 15(1): 52-58.
2. Červek J. Paliativna sedacija. *Onkologija*. 2013; 17(2): 109-110.
3. Červek J, Zavratnik B. Kakovostno umiranje : prednosti uporabe klinične pot. V: Paliativna oskrba: zbornik: 9. Golniški simpozij. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo; 2011. Str. 63-65.
4. Červek J, Zavratnik B, Žnidaršič D. Zadnji dnevi življenja: nasveti za bolnike in njihove bližnje: paliativna oskrba: zbirka Metulj. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne medicine, Onkološki inštitut; 2014.
5. Červek J. Najpogostejši miti o paliativni oskrbi: svetovni dan paliativne oskrbe in hospica: odpravljanje mitov o paliativni oskrbi 2013 [spletna stran na internetu]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023 [pridobljeno 1. 6. 2023]. Dostopno na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Novice\\_priponke/ZGIBANKA\\_MITL\\_V\\_PO.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Novice_priponke/ZGIBANKA_MITL_V_PO.pdf).
6. Ebert Moltara M, Bernot M. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: temeljni pojmi in priporočila. Ljubljana; 2023.
7. Gaertner J, Fusi-Schmidhauser, Tanja. Dexmedetomidine: a magic bullet on its way into palliative care—a narrative review and practice recommendations. *Ann Palliat Med*. 2022; 11(4): 1491-1504.
8. Klein E. The hard case of palliative sedation. *AMA Journal of Ethics*. 2007; 9(5): 345-349.
9. Fredheim OM, Skulberg IM, Magelssen M, Steine S. Clinical and ethical aspects of palliative sedation with propofol—a retrospective quantitative and qualitative study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020; 64(9): 1319-1326.
10. Potočnik I, Andjelković-Juvan L, Hostnik A, Markovič-Božič J. Remifentanyl target-controlled infusion with intranasal dexmedetomidine for vitreoretinal procedures: a randomized controlled trial. *Croatian Medical Journal*. 2021; 62(3): 233-240.
11. Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [spletna stran na internetu]. Saint Paul: Minnesota Hospital Association; 2020 [pridobljeno 1. 6. 2023]. Dostopno na: <https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/ptsafety/LEAPT%20Delirium/RASS%20Sedation%20Assessment%20Tool.pdf>.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

# PUBLIKACIJE ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA



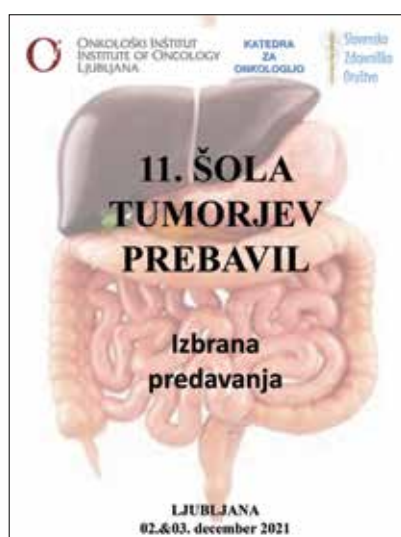
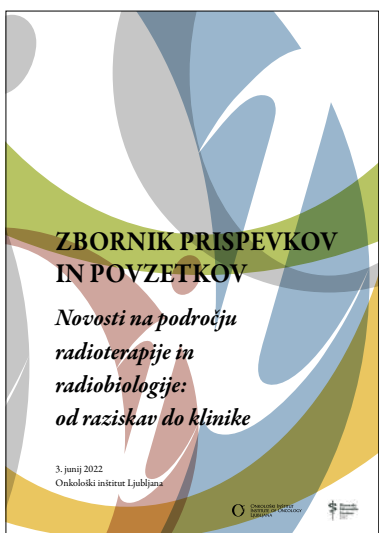
## PUBLIKACIJE ZA JAVNOST IN BOLNIKE

[www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije](http://www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije)



## PRIPOROČILA (SMERNICE) IN KLINIČNE POTI

[www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti](http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti)



PUBLIKACIJE IN POSNETKI PREDAVANJ STROKOVNIH DOGODKOV ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA

[www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov](http://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov)

# Strokovna knjižnica za onkologijo

## ČITALNICA

8 čitalniških mest,  
5.700 knjig,  
7.000 e-revij

## SEJNA SOBA

multimedijsko  
podprta, za  
12 udeležencev



# Širimo obzorja v 3. liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka (mCRC)

## VEČ KOT 10-MESEČNO CELOKUPNO PREŽIVETJE

Lonsurf® v kombinaciji z bevacizumabom je pokazal edinstvene rezultate pri zdravljenju mCRC v 3. liniji, saj je bila prvič dosežena mediana celokupnega preživetja (mOS) 10,8 meseca, s skoraj polovico živih bolnikov po enem letu in v dobri kondiciji za nadaljnje zdravljenje.<sup>1</sup>

**Lonsurf®**  
trifluridin/tipiracil  
Usmerjen v prihodnost

Literatura: 1. Prager GW et al. N Engl J Med 2023;388:1657-67.

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

**SESTAVA\*:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE\*:** V kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so prejeli dva predhodna režima zdravljenja raka, vključno s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinata in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in/ali zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor). V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenje, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinata in irinotekana, zdravljenje z zaviralci VEGF in zaviralci EGFR. V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca, vključno z adenokarcinomom gastro-efagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE\*:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m<sup>2</sup>/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m<sup>2</sup>/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m<sup>2</sup>/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. Kadar se zdravilo Lonsurf uporablja v kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje metastatskega KRR, je odmerek bevacizumaba 5 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna. **KONTRAINDIKACIJE\*:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOMBUJE IN PREVIDNOSTNI UKREPI\*:** **Supresija kostnega mozga:** Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, če je število trombocitov < 75 x 10<sup>9</sup>/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. **Toksičnost za prebavila:** Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroičkov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. **Ledvična okvara:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične bolezni. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **Jetrna okvara:** Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **Proteinurija:** Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **Pomožne snovi:** Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE\*:** Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST\*:** Bolnikom, ki želijo spočeti otroka, je treba svetovati, da se odločijo za svetovanje o reprodukciji ter shranjevanje jajčnih celic oz. sperme z zamrzovanjem pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lonsurf. **NOSEČNOST IN DOJENJE\*:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA\*:** Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV\*:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI\*:** **Zelo pogosti:** nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost, stomatitis. **Pogosti:** okužba spodnjih dihal, okužba, febrilna nevtropenija, limfopenija, hipoalbuminemija, disgevizija, omotica, glavobol, hipertenzija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, razjede v ustih, boleznj ustne votline, hiperbilirubinemija, izpuščaj, artralgija, mialgija, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. **Občasni:** okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, okužba s kandido, bakterijska okužba, nevtropenična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hiponatriemija, hipokalcemija, anksioznost, nespečnost, periferna nevtropenija, nevtroksičnost, parestezija, letargija, vrtoglavica, angina pectoris, aritmija, palpitacije, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, disfonija, epistaksa, izcedek iz nosu, kašelj, krvavitev v prebavilih, ileus, kolitis, gastritis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, dispnejska, gastroefagealna refluksna bolezen, glositis, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, hepatotoksičnost, sindrom palmarne-plantarne eritrodisezije, urtikarija, akne, hiperhidroza, boleznj nohtov, bolečina v kosteh, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, motnje mikcije, hematurija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, neugodje v okončinah, zvišanje kreatinina v krvi, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. **Redki:** infekcijski enteritis, tinea pedis, septični šok, granulocitopenija, putika, hipernatriemija, pekoč občutek, disestezija, hiperestezija, hipostezijska, sinkopa, katarakta, suho oko, zamegljen vid, diplopija, zmanjšana ostrina vida, neugodje v ušesu, embolija, orofaringealna bolečina, plevralni izliv, ascites, akutni pankreatitis, subileus, slab zadah, bukalni polip, hemoragični enterokolitis, krvavitev dlesni, ezofagitis, parodontalna bolezen, proktalgija, reflusni gastritis, razširitev žolčnih vodov, mehur, eritem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, luščenje kože, otekanje sklepov, neinfektivni cistitis, levkociturija, kseroza, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, znižanje celokupnih proteinov. **Post-marketiške izkušnje:** intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE\*:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI\*:** Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid. Po prizvemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid. **PAKIRANJE\*:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila:** julij 2023. \*Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, www.servier.si.

# Navodila avtorjem za pripravo in predložitev prispevkov

## 1 – UREDNIŠKA POLITIKA REVIJE

Strokovno-znanstveni časopis Onkologija je dvojno slepo recenzirana revija, ki izhaja dvakrat letno. Objavlja izvirne in pregledne znanstvene in strokovne članke, predstavitev kliničnih primerov, poročila in klinične smernice v slovenskem jeziku. Naslovi, povzetki in ključne besede prispevkov so prevedeni v angleščino.

Namenjena je hitremu pretoku znanja v vsakdanjo onkološko prakso. Kot multidisciplinarni časopis teoretično in praktično obravnava različna področja onkologije, zlasti primarno in sekundarno preventivo malignih tumorjev, njihovo zgodnje odkrivanje ter zdravljenje, rehabilitacijo in paliacijo pri onkoloških bolnikih ter tudi socialne in etične probleme.

### Etičnost objavljanja

Uredniška politika revije pri svojem delu sledi priporočilom in standardom, ki so jih izdali Mednarodna organizacija urednikov medicinskih časopisov (ICMJE), Odbor za etiko objavljanja (COPE), Odbor za etiko objavljanja Mednarodnega združenja urednikov medicinskih revij (WAME) in Zveza znanstvenih založnikov z odprtim dostopom v sodelovanju z DOAJ, COPE in WAME. Omenjena priporočila in standardi opredeljujejo medsebojne vloge vseh udeležencev v postopku objave, tj. avtorjev, urednikov, uredniškega odbora, recenzentov in založnika.

### Politika odprtega dostopa in avtorske pravice

Revija Onkologija je odprtodostopna revija in izhaja v skladu s pogoji licence Creative Commons Attribution CC BY-4.0. Revija za svoje uredniško delo in odprtodostopno publiciranje uporablja programsko opremo Open Journal System (OJS). Avtorji obdržijo materialne avtorske pravice do svojega dela. Založnik avtorjem dovoljuje, da končno objavljeno različico svojega članka uporabljajo za lastno arhiviranje na avtorjevi spletni strani in/ali arhiviranje v repozitoriju ustanove. V skladu z Budimpeško pobudo za omogočanje odprtega dostopa (BOAI) so članki z dnem objave v reviji Onkologija brezplačno dostopni tudi na njeni OJS-spletni strani (<https://revijaonkologija.si>) in spletni podstrani Onkološkega inštituta Ljubljana ([www.onko-i.si/onkologija](http://www.onko-i.si/onkologija)). Trajno so članki arhivirani tudi v Digitalnem repozitoriju raziskovalnih organizacij Slovenije (DIRROS) in v repozitoriju Digitalne knjižnice Slovenije (dLib.si). Z omogočanjem brezplačnega odprtega dostopa do celotnih člankov revija spodbuja prosto dostopnost raziskav in pospešuje globalno izmenjavo znanja.

V skladu z Nacionalno strategijo odprtega dostopa do znanstvenih objav in raziskovalnih podatkov v Sloveniji revija Onkologija podpira tudi odprt dostop do raziskovalnih podatkov. Odprti podatki so dragocen potencial za nadaljnjo rabo in omogočajo preverjanje ter ponovljivost znanstvenih sklepov. Objava lastnih podatkov je priporočljiva, vendar se zanjo odloča vsak avtor sam. Uredništvo revije avtorjem omogoča tehnično podporo pri shranjevanju podatkov v repozitoriju DIRROS. V kolikor so podatki občutljive narave (varovanje intelektualne lastnine oz. ne razkrivanja ogroženih skupin ipd.), so mogoče tudi druge oblike dostopa/zaščite: anonimizacija, kontroliran in reguliran dostop. Zbirka podatkov dobi svoj kataložni zapis v COBISSu, svojo tipologijo (2.20 - zaključena znanstvena zbirka podatkov ali korpus) ter stalni identifikator DOI. Avtorji raziskovalnih podatkov pri tem obdržijo materialne avtorske pravice.

Avtor za objavo raziskovalnih podatkov lahko po svoji presoji izbira tudi med vsemi drugimi primernimi repozitoriji. Obsežen seznam je dosegljiv na spletnih straneh Registra repozitorijev raziskovalnih podatkov ([www.re3data.org](http://www.re3data.org)). Če svojih podatkov avtor ne želi objaviti v podatkovnih repozitorijih, ti pa so potrebni pri preverjanju znanstvenih sklepov prispevka, mora te podatke pri predložitvi prispevka uredništvu oddati dodatno. Avtorji, ki v svoji raziskavi uporabljajo obstoječe podatkovne vire, so jih dolžni ustrezno citirati.

### Honorarji avtorjev in stroški objave

Avtor za objavo članka ne prejme honorarja. Založnik avtorju ne zaračunava stroškov objave.

## 2 – NAVODILA ZA PRIPRAVO PRISPEVKA

Prispevki naj bodo pripravljene v slovenskem jeziku. Naslov, izvleček in ključne besede prispevkov morajo biti napisane tudi v angleškem jeziku. Besedila naj bodo shranjena v formatu .doc, .docx ali .odt.

### Opredelitev tipologije prispevka

V reviji Onkologija objavljamo izvirne znanstvene in pregledne članke, strokovne članke, smernice, prikaze primerov in poročila z dogodkov.

Uredništvo razvrsti posamezni prispevek po veljavni tipologiji za vodenje bibliografij v sistemu COBISS (dostopno na: [http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija\\_slv.pdf](http://home.izum.si/COBISS/bibliografije/Tipologija_slv.pdf)). Tipologijo lahko predlaga avtor, končno odločitev sprejme glavni urednik.

Tipologija dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS:

#### 1.01 Izvirni znanstveni članek

Izvirni znanstveni članek je prva objava originalnih raziskovalnih rezultatov v takšni obliki, da se raziskava lahko ponovi, ugotovitve pa preverijo. Praviloma je organiziran po shemi IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) za eksperimentalne raziskave ali na deskriptivni način za deskriptivna znanstvena področja.

#### 1.02 Pregledni znanstveni članek

Pregledni znanstveni članek je pregled najnovejših del o določenem predmetnem področju, del posameznega raziskovalca ali skupine raziskovalcev za povzemanje, analiziranje, evalviranje ali sintetiziranje informacij, ki so že bile publicirane. Prinaša nove sinteze, ki vključujejo tudi rezultate lastnega raziskovanja avtorja. Pri izdelavi si lahko pomagamo z mednarodnimi standardi za prikaz rezultatov pregleda literature (npr. PRISMA – Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis).

#### 1.03 Kratki znanstveni prispevek

Kratki znanstveni prispevek je izvirni znanstveni članek, pri katerem so lahko nekateri elementi sheme IMRAD izpuščeni. Na kratko povzema izsledke končanega izvirnega raziskovalnega dela ali dela, ki še poteka. V to kategorijo spadajo tudi kratki pregledi in predhodne objave, če imajo naravo kratkega znanstvenega prispevka.

#### 1.04 Strokovni članek

Strokovni članek je predstavitev že znanega, s poudarkom na uporabnosti rezultatov izvirnih raziskav in širjenju znanja.



## Naslovna stran

Naslovna stran je prva stran rokopisa, ki lahko po potrebi obsega več kot eno stran.

Na naslovni strani morajo biti v slovenskem in angleškem jeziku navedeni naslov, avtorji, izvleček in ključne besede.

## Naslov

Naslov v slovenskem in angleškem jeziku naj bo kratek in jedrnat. Če naslov presega 100 znakov, dodajte še kratek naslov, ki je omejen na 100 znakov, vključno s presledki.

## Avtorstvo

Navedena naj bodo imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi nazivi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Podane naj bodo kontaktne informacije za korespondenčnega avtorja (telefonska številka, e-poštni naslov, naslov).

V primeru objave dveh ali več avtorjev so avtorji dolžni opredeliti prispevek posameznega avtorja pri nastanku, kot to določajo priporočila Mednarodne organizacije urednikov medicinskih časopisov (ICMJE).

Avtorji morajo izpolnjevati vse navedene pogoje za avtorstvo:

- prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov;
- rokopis morajo intelektualno zasnovati oz. ga kritično pregledati;
- strinjati se morajo s končno različico rokopisa;
- avtorji sprejmejo odgovornost za verodostojnost prispevka.

## Izvleček

Z izvlečkom morajo biti opremljeni vsi znanstveni in strokovni članki. Izvleček oblikuje avtor sam. Izvleček naj bo na prvi strani članka med naslovom in besedilom. Izvleček lahko vsebuje največ 250 besed, napisan mora biti v tretji osebi. Biti mora razumljiv kot samostojno besedilo, ne da bi bilo treba bralcu prebrati celotno besedilo prispevka. Praviloma je izvleček napisan v enem odstavku, le izjemoma v več odstavkih. V prispevku sledi izvlečku v slovensčini še izvleček v angleškem jeziku. Avtor poskrbi tudi za prevod povzetka.

Izvleček povzema bistvo prispevka, pojasni njegov namen in cilje, opiše uporabljene metode in tehnike raziskovalnega in znanstvenega pristopa. Opisati je treba najpomembnejše rezultate raziskave, ki rešujejo raziskovalni problem, in namen raziskave. Pri kvantitativnih raziskavah je treba navesti vrednost rezultata in raven statistične značilnosti. Navesti se smejo le zaključki, ki izhajajo iz podatkov, pridobljenih pri raziskavi. Navesti je treba tudi uporabnost ugotovitev in poudariti pomen nadaljnjih raziskav za boljše razumevanje raziskovalnega problema. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot tudi negativne ugotovitve.

## Ključne besede

Izvlečku sledijo ključne besede (do šest), ki označujejo vsebino dela. Ključne besede naj bodo enostavni izrazi (besede, besedne zveze), zapisani v prvem sklonu ednine, v slovenskem in angleškem jeziku.

## Navajanje literature

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih mora biti podprto z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite v oklepaju z arabskimi številkami (1), (2, 3), (4–7)). Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Kot referenc ne navajamo izvlečkov in osebnih dogovorov (slednje je lahko navedeno v besedilu). Seznam citirane literature dodamo na koncu prispevka.

## Uporabljamo vancouverški način citiranja.

Pravila vancouverškega citiranja literature določajo, da naslove revij krajšamo. Kratice najdemo v katalogu National Library of Medicine (MEDLINE bazi) - [www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals).

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

Elektronske povezave je treba preveriti.

Osnovni bibliografski podatki se zapišejo na naslednji način:

- članek v reviji z enim avtorjem

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Škof E. Experience with olaparib in the treatment of recurrent ovarian epithelial cancer with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Onkologija*. 2021;25(1):12-16.

- Smole A. Cancer immunotherapy with CAR T cells: well-trodden paths and journey along lesser-known routes. *Radiol Oncol* 2022;56(4):409-419.

- članek v reviji z dvema ali več avtorji

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov članka: podnaslov. (Skrajšani) Naslov revije. Leto izida ali objave; Številka letnika(številka zvezka): strani prispevka.

- Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T. A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women. *J Fam Pract*. 2001; 50: 589–594.

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):8-10.

- članek v reviji z več kot šest avtorji

Navajamo imena vseh avtorjev. Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.

- Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol*. 2022; 168:256-264.

- Chicas-Sett R, Zafra J, Rodriguez-Abreu D, Castilla-Martinez J, Benitez G, Salas B, et al. Combination of SABR With Anti-PD-1 in Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Results of a Prospective Multicenter Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114(4):655-665.

- članek iz revije, katerega avtor ni znan:

- Anon. Early drinking said to increase alcoholism risk. *Globe*. 1998; 2: 8–10.

- članek iz revije, katerega avtor je organizacija:

- Women's Concerns Study Group. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. *Br Med J*. 2001;322: 27–8.

- članek iz suplementa revije z volumnom in s številko:

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

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

- članek, objavljen v elektronski obliki, pred njegovo tiskano verzijo (angl. ahead of the print)
- Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.
- knjiga z enim avtorjem
- Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Premik M. Uvod v epidemiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1998.
- Mahy BWJ. A dictionary of virology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1997.
- knjiga z dvema ali več avtorji
- Priimek avtorja, Začetnica imena in Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Pears R, Shields G. Cite them right: the essential referencing guide. 11th revised and expanded ed. London: Macmillan International Higher Education/Red Globe Press, an imprint of Springer Nature Limited; 2019.
- knjiga z več kot šest avtorji
- Če je avtorjev več kot šest, navajamo prvih šest avtorjev in dodamo et al.
- Ambrožič M, Steinbuch M, Gabron-Vuk C, Golob J, Urbanija J, Zwitter S, et al. Informacijsko opismenjevanje: priročnik za delo z informacijskimi viri. 1. natis. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za šolstvo; 2004.
- knjiga z enim ali več uredniki
- Priimek avtorja, Začetnica imena ur. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- Eden J, ur. Finding what works in health care : standards for systematic reviews. Washington: The National Academies Press; 2011.
- Boland A, Cherry MG, Dickson R, ur. Doing a systematic review : a student's guide. 2nd ed. London: Sage; 2017.
- knjiga, katere avtor je organizacija
- Ime organizacije. Naslov: podnaslov. Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.
- World Health Organization, Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 3rd ed. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2005.
- prispevek ali poglavje v knjigi
- Priimek avtorja poglavja, Začetnica imena. Naslov prispevka ali poglavja. V: Priimek avtorja (urednika), Začetnica imena. ur. Naslov knjige: podnaslov. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka ali številka poglavja (Pogl.).
- Goldberg BW. Population-based health care. V: Taylor RB, ur. Family medicine. 5th ed. New York: Springer; 1999:32-36.
- Novaković S. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojke. V: Takač, I, Arko, D, ur. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze v Mariboru; 2020:49-56.
- prispevek iz zbornika
- Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.
- Kloboves-Prevodnik V. Aspiracijska biopsija s tanko iglo v diagnostiki raka dojke. V: Novaković S, ur. 34 onkološki vikend: ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; Onkološki inštitut; 2022:32-6.
- Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Florjančič M. Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi. V: Primic-Žakelj M, Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017:7-11.
- konferenčni zbornik
- Harnden P, Joffe JK, Jones WG, ur. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.
- Tuš M, ur. Sodobni izzivi onkološke farmacije 2021: strokovni posvet: zbornik prispevkov. Ljubljana 2021: Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2021.
- objavljeni znanstveni ali strokovni prispevek na konferenci
- Priimek avtorja prispevka, Začetnica imena. Naslov prispevka. V: Priimek urednika, Začetnica imena ur. Naslov zbornika. Kraj izdaje ali objave: Založnik; Leto izida ali objave: strani prispevka.
- Sugden K, Kirk R, Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T et al. Suicides and non-suicidal deaths in Slovenia: molecular genetic investigation. V: 9th European Symposium on Suicide and Suicidal Behaviour. Warwick: University of Oxford; 2002:76.
- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. V: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, ur. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002: 182-91.
- diplomsko ali magistrsko delo ali doktorska disertacija
- Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov: podnaslov. Diplomsko delo/Magistrsko delo/Disertacija. Kraj izdaje: Univerza, Fakulteta; Leto izida ali objave.
- Kraje M. Genetika v javnem zdravju: primer epidemiološkega pristopa k dednemu raku dojke v Sloveniji: diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.
- slovarji
- Albert DM, ur. Dorland's illustrated medical dictionary. 33rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.
- uradni dokumenti (zakoni, predpisi, pravilniki)
- Naslov (kratica zakona ali predpisa). Kraj izdaje: Izdajatelj/Glasilo in številka; Leto izida ali objave.
- Statut Slovenskega zdravniškega društva Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1977.
- spletne strani
- Avtorstvo ali vir, Leto izida ali objave. Naslov spletne strani ali spletnega dokumenta. (Datum posodobitve, če je na voljo) [Datum dostopa]. Dostopno na: spletni naslov ali URL.
- EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research [spletna stran na internetu] [pridobljeno 13. 8. 2016]. Dostopno na: <http://www.equatornetwork.org/>.

- e-knjiga

Priimek avtorja, Začetnica imena. Naslov. [e-knjiga] Izdaja, če ni prva. Kraj izdaje: Založnik; Leto izida ali objave.

Če je e-knjiga dostopna na spletu (online), se na koncu zapišejo podatki: [Datum dostopa] Dostopno na: naslov spletne strani ali vira in spletni naslov ali URL.

- Varon J. Handbook of critical and intensive care medicine [e-knjiga]. 2nd ed. New York: Springer; 2010 [pridobljeno 15.1.2023]. Dostopno na: doi:10.1007/978-0-387-92851-7.

- Hočevar M, Strojjan P, ur. Onkologija: učbenik za študente medicine [e-knjiga]. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018 [pridobljeno 15.10.2022]. Dostopno na: doi:10.25670/oi-2018-001m.

- zbirka podatkov

- Toš, N. Raziskava o obsegu pasivnega kajenja med odraslimi prebivalci RS [datoteka podatkov]. Arhiv družboslovnih podatkov, Ljubljana; 2006. [pridobljeno 29.1.2020]. Dostopno na: <https://www.adp.fdv.uni-lj.si/opisi/kajen06/>.

## Tabele

Tabele naj bodo v besedilu prispevka na mestu, na katerega spadajo. Napisane morajo biti ali v Excelu ali v Wordu v tabeli. Sestavljajo naj jih vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Oštevilčite jih po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom. V legendi naj bodo pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

## Slike, ilustracije in fotografije

Slike morajo biti profesionalno izdelane, posredujte jih v ločenih datotekah v najvišji možni ločljivosti, v besedilu pa jasno označite mesto, na katerem je slika.

Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Ročno izpisano besedilo v sliki je nedopustno.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika naj bo razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave v sliki. Uporaba okrajšav v besedilu k sliki je nedopustna. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu.

Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

## Merske enote

Naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

## Kratice in okrajšave

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovu in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, na katerem se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo izraz, ki ga nadomešča, polno izpisan, v nadaljnjem besedilu navajajte kratico.

## 3 – NAVODILA ZA PREDLOŽITEV PRISPEVKA

Revija za svoje uredniško in založniško delo uporablja Open Journal System (OJS), dostopen na: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>. Avtor naj natančno sledi navodilom za oddajo prispevka in izpolni vse zahtevane rubrike.

Avtor je dolžan zaradi anonimnosti recenzentskega postopka

prispevek oddati v elektronski obliki po spletnem sistemu revije v dveh ločenih datotekah:

### 1. naslovno stran,

ki vključuje naslov članka, avtorje v vrstnem redu, kot morajo biti navedeni v članku, in popolne podatke o vseh avtorjih (priimek, ime, akademski in strokovni naziv, zaposlitev, e-poštni naslov) in podatek o tem, kdo je korespondenčni avtor;

### 2. besedilo prispevka,

ki je anonimizirano in ki vključuje naslov članka (obvezno brez avtorjev in kontaktnih podatkov), izvleček, ključne besede, besedilo članka v predpisani strukturi ter seznam literature.

Če prispevek vsebuje tudi ilustrativno gradivo (slike, fotografije, ilustracije itd.), avtor odda vsako posebej. Njihovo mesto v besedilu naj primerno označi.

Sočasno mora avtor obvezno oddati tudi **obrazec z izjavami**: izjava o avtorstvu in o izvornosti prispevka, dovoljenje za objavo prispevka, izjava o morebitnem navzkrižju interesov, izjava o financiranju, izjava o možnem tveganju za človeške ali živalske subjekte raziskave in zahvala. Izjave morajo podpisati vsi avtorji članka. Obrazec z izjavami najdete na <https://revijaonkologija.si/Onkologija/about/submissions>.

Postopek dvojno slepe zunanje recenzije neodvisno vodi uredniški odbor.

Odločitve uredniškega odbora glede prispevka temeljijo na pomembnosti, izvornosti, jasnosti in relevantnosti članka za obseg znanstvene revije in njeno vsebino. Revija svojim bralcem in bolnikom zagotavlja, da so objavljene raziskave natančne in v skladu z najvišjimi etičnimi standardi.

Recenzentsko delo predstavlja pomemben prispevek k uredniški odločitvi in je izjemnega pomena pri zagotavljanju strokovnosti in kakovosti objav. Strokovno mnenje recenzentov uredniku pomaga pri odločanju o objavi in tudi avtorjem pri popravkih njihovih prispevkov.

Na podlagi objektivnosti in strokovnega znanja uredništvo določi recenzente, ki pisno ocenijo kreposti in šibkosti pisne raziskave, komentirajo etične zadržke študije, avtorju podajo uporabne predloge za izboljšave neobjavljenega prispevka ter zaznajo in preprečijo kršitve v raziskavi, vključno s preverjanjem za plagiatstvo, manipulacijo citatov, ponarejanje ali prirejanje podatkov. Revija, uredništvo in recenzentstvo v postopku identifikacije in procesiranja domnevnih kršitev v raziskavi delujejo v skladu s smernicami Odbora za etiko objavljanja (COPE).

Recenzent in avtor sta anonimna. Njuni identiteti sta med celotnim postopkom recenzije zaupni. Recenzent prejme besedilo članka brez avtorjevih osebnih podatkov.

Po zaključenem recenzentskem postopku uredništvo članek vrne avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in pripravi čistopis. Avtor je dolžan izboljšave pregledati in jih v največji meri upoštevati ter članek dopolniti v roku, ki ga določi uredništvo. Če avtor članka ne vrne v roku, se članek zavrne. Če avtor katere od predlaganih izboljšav ne upošteva, mora to pisno pojasniti.

Čistopis uredništvo pošlje v jezikovni pregled.

Po jezikovnemu pregledu oblikovalec oblikuje besedilo. Avtor prejme prvi natis v korekturo s prošnjo, da v njem označi vse morebitne napake. Korekture je treba vrniti v treh delovnih dneh, sicer uredništvo meni, da se avtor s prvim natisom strinja.





# IDH1

IDH2  
FGFR2  
HER2/neu  
PIK3CA  
NTRK  
BRAF

## TIBSOVO® 250 mg filmsko obložene tablete: PERSONALIZIRANO ZDRAVLJENJE ZA VEČJO KORIST

Pri predhodno zdravljenih bolnikih s holangiokarcinomom (CCA) in prisotno mutacijo IDH1 R132 Tibsovo (ivosidenib) omogoča:

- podaljšanje mPFS v primerjavi s placebom in 63-% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt ( $p < 0,0001$ )<sup>1</sup>
- dvakrat daljši mOS v primerjavi s placebom in 51-% zmanjšanje tveganja za smrt ( $p < 0,001$ ; RPSFT-prilagojeni)<sup>2</sup>
- obvladljiv profil varnosti.<sup>1,3</sup>

## Omogočite svojim bolnikom s CCA in prisotno mutacijo IDH1 R132 TARČNO ZDRAVLJENJE z zdravilom TIBSOVO®

▼ 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 domnevnem neželenem učinku zdravila.

1. Abou-Alfa GK et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:796-807 2. Zhu AX et al. *JAMA Oncol.* 2021;7:1669-1677. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete, maj 2023.

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete

▼ 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 domnevnem neželenem učinku zdravila.

**SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg ivosideniba. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** V kombinaciji z azacitidinom za zdravljenje odraslih bolnikov z novoodkrito akutno mieloidno levkemijo (AML) s prisotno mutacijo izocitrat dehidrogenaze-1 (IDH1) R132, ki niso primerni za standardno indukcijsko kemoterapijo. V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom (CCA) s prisotno mutacijo IDH1 R132, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno predhodno linijo sistemske terapije. **ODMERNOSTI IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka. Bolniki morajo imeti pred začetkom jemanja zdravila Tibsovo z ustreznim diagnostičnim testom potrjeno mutacijo IDH1 R132. Pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem je treba posneti EKG in oceniti celotno krvno sliko in biokemijske izvide krvi. Interval QT, popravljen glede na srčni utrip (QTc), mora biti pred uvedbo zdravljenja manj kot 450 ms. **Prilagoditve odmerka pri AML:** 500 mg ivosideniba (2 x 250-mg tableti) peroralno enkrat na dan. Ivosidenib je treba začeti na 1. dan 1. cikla zdravljenja v kombinaciji z azacitidinom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, intravensko ali subkutano, enkrat dnevno na 1. do 7. dan vsakega 28dnevnega cikla. Priporočljivo je, da bolniki prejmejo vsaj 6 ciklov zdravljenja. **Priporočeni odmerek pri holangiokarcinomu:** 500 mg ivosideniba (2 x 250-mg tableti) peroralno enkrat na dan. Bolniki 2 uri pred in še 1 uro po jemanju tablet ne smejo uživati hrane. Priporočene so prilagoditve odmerka pri sočasnih uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A4 in za obvladovanje diferenciacijskega sindroma, levkocitoze, podaljšanja intervala QTc ter neželenih učinkov 3. ali višje stopnje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, sočasna uporaba z močnimi induktori CYP3A4 ali digibitranom (glejte Interakcije), prirojeni sindrom podaljšane intervala QT, nenadna smrt ali polimorfna ventrikularna aritmija v družinski anamnezi, interval QT/QTc > 500 ms ne glede na metodo popravka. **OPAZORILA:** Sindrom diferenciacije pri bolnikih z AML: Brez zdravljenja je sindrom diferenciacije lahko življenje ogrožajoč ali smrten. Bolniki morajo biti obveščeni o znakih in simptomih sindroma diferenciacije. Treba jim je svetovati, naj se ob pojavu le-teh takoj posvetujejo z zdravnikom ter naj imajo vedno pri sebi opozorilno kartico za bolnika. Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo, če hudi znaki/simptomi vztrajajo več kot 48 ur po uvedbi sistemskih kortikosteroidov. **Podaljšanje intervala QTc:** Nepravilnosti je treba obravnavati takoj. V primeru značilne simptomatike je treba posneti EKG, kot je to klinično indicirano. V primeru hudega bruhanja in/ali driske je treba oceniti nepravilnosti serumskih elektrolitov. Bolnike je treba obvestiti o tveganju za podaljšanje intervala QT, njegovih znakih in simptomih (palpitacije, omotica, sinkopa ali celo srčni zastoj) in jim svetovati da takoj obvestijo zdravnika, če se ti pojavijo. Pri zdravljenju bolnikov je potrebna previdnost in pozorno spremljanje glede podaljšanja intervala QTc, če ni mogoče uporaba drugega ustreznega zdravilja namesto zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, ali zmernih oz. močnih zaviralcev CYP3A4. Pozorno je treba spremljati bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem, elektrolitskimi motnjami oz. če je za obvladovanje znakov/simptomov sindroma diferenciacije klinično indicirano dajanje furosemida. Zdravljenje je treba dokončno ustaviti, če bolniki razvijejo podaljšanje intervala QTc z znaki ali simptomi življenja ogrožajoče aritmije. Ivosidenib je treba pri bolnikih, ki imajo znižane vrednosti albumina oz. imajo majhno telesno maso, uporabljati s previdnostjo. **Huda ledvična okvara:** previdnost pri uporabi in skrbno spremljanje. **Jetna okvara:** zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno in s hudo jetno okvaro (Child-Pugh razreda B in C) in to skupino bolnikov je treba skrbno spremljati. Zdravilo Tibsovo je treba pri bolnikih z blago jetno okvaro uporabljati previdno (Child-Pugh razred A). **Pomožne snovi:** vsebuje laktozo in natrij (v bistvu „brez natrija“). **INTERAKCIJE:** Kontraindicirano: močni induktorji encima CYP3A4; digibitran. Ni priporočljivo: zmerni ali močni zaviralci CYP3A4; zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc; substrati OAT3 ali OATP1B1/1B3; substrati CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ali CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom, ali substrati CYP2C19, trakonazol ali ketokonazol; substrati UGT. **Previdnostni ukrepi:** hormonski kontraceptivi. **PLODNOST:** NOSEČNOST: Uporaba ni priporočljiva. **DOJENJE:** Med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **KONTRACPCIJA:** Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tibsovo opraviti test nosečnosti ter se morajo med zdravljenjem izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOZNIJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Blag vpliv. Utrujenost in omotica je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev. **NEZELENI UČINKI:** Pri AML: **Zelo pogosti:** sindrom diferenciacije, levkocitoza, trombocitopenija, nevroptenija, nevroptenija, nespečnost, glavobol, omotica, bruhanje, bolečina v okončinah, artralgija, bolečina v hrbtu, podaljšanje intervala QT. **Pogosti:** levkopenija, periferna nevroptenija, orofaringealna bolečina. Pri CCA: **Zelo pogosti:** anemija, zmanjšanje apetita, periferna nevroptenija, glavobol, ascites, diareja, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, izpuščaji, utrujenost, zvišanje aspartat aminotransferaze, zvišanje bilirubina. **Pogosti:** holestatična zlatenica, hiperbilirubinemija, padec, podaljšanje intervala QT, zvišanje alanin aminotransferaze, zmanjšanje števila belih krvnih celic, zmanjšanje števila trombocitov. **PREVELIKO ODMERNOSTI:** Ni na voljo specifičnega antidota. Bolnike je treba skrbno spremljati in jim zagotoviti ustrezno podporno nego. **FARMAKO DINAMIČNE LASTNOSTI:** Ivosidenib je zaviralec mutirane encima IDH1. Mutirana oblika IDH1 pretvarja alfa-ketoglutarat (α-KG) v 2-hidroksiglutarat (2-HG), ki blokira celično diferenciacijo in spodbuja tumorogenezo tako pri hematoloških kot pri nehematoloških malignih boleznih. Mehaniizem delovanja ivosideniba pri posameznih indikacijah še ni povsem pojasnjen, razen sposobnosti zaviranja 2-HG in obnavljanja celične diferenciacije. **PAKIRANJE:** Pakiranje vsebuje 60 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** maj 2023. Imetnik dovoljenja za promet: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. \*Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, [www.servier.si](http://www.servier.si).

Zdravilo je na slovenskem trgu na voljo v tuji ovjovini, opremljeno z nalepkami, navodilom in opozorilno kartico za bolnika v slovenskem jeziku. Opozorilna kartica je namenjena bolnikom z AML, ki jim je bilo predpisano zdravilo Tibsovo, da zagotovi dodatne informacije glede pomembnega ugotovljenega tveganja sindroma diferenciacije (objavljena je tudi na spletni strani JAZMP: <http://www.jazmp.si/dokumenti/>). Za uporabnika so informacije v slovenskem jeziku dostopne na uradni spletni strani Centralne baze zdravil ([www.cbz.si](http://www.cbz.si)). Na voljo so tudi na <https://servier-pro.si>.

**TIBSOVO®**  
ivosidenib

TIB AD1 C1 2023-24. Samo za strokovno javnost.  
Datum priprave informacije: avgust 2023.

**SERVIER**  
moved by you



Novartis onkologija

# Soustvarjamo medicino, skupaj.

 **KISQALI**<sup>®</sup>  
ribociklib

 **PLUVICTO**<sup>®</sup>  
lutecijev (<sup>177</sup>Lu) vipivotid tetraksetan

 **Tafinlar**<sup>®</sup> +  **Mekinist**<sup>®</sup>  
(dabrafenib) (trametinib)

# SOOČITE

## ALK+ mNSCLC Z ZDRAVILOM LORVIQUA

Zdravilo **LORVIQUA** v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC), ki je ALK pozitiven, in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK.<sup>1</sup>

Zdravilo **LORVIQUA** v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ALK-pozitiven, pri katerih je bolezen napredovala po:

- zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI); ali
- zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI.<sup>1</sup>

### BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

#### Lorviqua 25 mg, 100 mg filmsko obložene tablete

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih. **Sestava in oblika zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg ali 100 mg lorlatiniba in 1,58 mg oz. 4,20 mg laktose monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven in se predhodno niso zdravili z zaviralcem ALK, ter pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala po: zdravljenju z alektinibom ali ceritinibom kot prvim ALK zaviralcem tirozin kinaze (TKI – Tyrosine Kinase Inhibitor) ali zdravljenju s krizotinibom in vsaj še 1 drugim ALK TKI. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Odkrivanje ALK-pozitivnega NSCLC je potrebno pri izbiri bolnikov, saj so to edini bolniki, pri katerih so dokazali korist. Priporočen odmerek je 100 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerka manjka manj kot 4 ure. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščen odmerek. **Prilaganje odmerkov:** Ravnih zmanjšanja odmerka: *prvo zmanjšanje odmerka:* 75 mg peroralno enkrat na dan; *drugo zmanjšanje odmerka:* 50 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je treba trajno prekiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 50 mg peroralno enkrat na dan. Za prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov glejte preglednico 1 v SmPC-ju. **Posebne populacije: Starejši bolniki (≥ 65 let):** Zaradi omejenih podatkov priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerkov pri bolnikih z normalnim delovanjem in blago ali zmerno okvaro [absolutna ocena hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate): ≥ 30 ml/min] ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (absolutna vrednost eGFR < 30 ml/min) je priporočljiv zmanjšan odmerek lorlatiniba, npr. začetni odmerek 75 mg peroralno enkrat na dan. Podatkov pri bolnikih na ledvični dializi ni na voljo. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z blago okvaro ni potrebno prilaganje odmerkov. Podatkov o uporabi pri zmernih ali hudi okvari ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralna uporaba, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Hiperlipidemija;

Uporaba je povezana z zvečanju vrednosti holesterola in trigliceridov v serumu – morda bo treba uvesti ali povečati odmerek zdravil za zniževanje ravnih lipidov. **Učinki na osrednje živčevje:** Opazili so učinke na osrednje živčevje, vključno s psihotičnimi učinki in spremembami v kognitivni funkciji, razpoloženju, duševnem stanju ali govoru – morda bo treba prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje. **Atrioventrikularni blok:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o podaljšanju intervala PR in AVbloku. Potrebno je spremljanje EKG in morda bo treba prilagoditi odmerek. **Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib in pri katerih so opravili izhodno in še vsaj eno nadaljnjo oceno iztisnega deleža levega prekata (LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction), so poročali o zmanjšanju LVEF. Če imajo bolniki dejavnike tveganja za srce ali stanja, ki vplivajo na LVEF, ali se jim med zdravljenjem pojavijo pomembni srčni znaki/simptomi, je treba razmisлити o spremljanju srca, vključno s oceno LVEF. **Zvečanje vrednosti lipaze in amilaze:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavilo zvečanje vrednosti lipaze in/ali amilaze. Zaradi sočasne hipertrigliceridemije in/ali morebitnega intrinzičnega mehanizma je treba upoštevati tveganje za pankreatitis. Bolnike je treba spremljati glede zvečanja vrednosti lipaze in amilaze. **Intersticijska bolezen pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease)/pnevmonitis:** Pri uporabi lorlatiniba so se pojavili hudi ali življenjsko ogrožajoči pljučni neželeni učinki, skladni z ILD/pnevmonitisom. Vse bolnike, pri katerih pride do poslabšanja respiratornih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, je treba takoj pregledati glede ILD/pnevmonitisa. **Hipertenzija:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, so poročali o hipertenziji. Pred uvedbo lorlatiniba mora biti krvni tlak pod nadzorom. Med zdravljenjem je treba krvni tlak preveriti po 2 tednih in nato najmanj enkrat na mesec ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. **Hiperglikemija:** Pri bolnikih, ki so prejeli lorlatinib, se je pojavila hiperglikemija. Pred uvedbo je treba oceniti koncentracijo glukoze v serumu na tešče in jo nato redno spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami ter glede na stopnjo resnosti zdravljenje prekiniti in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti. **Laktazo:** Vsebuje laktazo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** **Učinek zdravil na lorlatinib:** Induktorji CYP3A4/5: Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/5 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) je kontraindicirana. **Zaviralci CYP3A4/5:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. boceprevir, kobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, troleanomicin, vorikonazol, ritonavir, paritapavir v kombinaciji z ritonavirrom in ombitasvirrom in/ali dasabuvirrom

ter ritonavir v kombinaciji z elvitegravirom, indinavirom, lopinavirom ali tipranavirom in grenivka ali grenivkin sok), se je treba izogibati, saj lahko pride do zvečanja koncentracij lorlatiniba v plazmi (če je sočasna uporaba nujna, je priporočljivo zmanjšati odmerek lorlatiniba). **Učinek lorlatiniba na druga zdravila:** **Substrati CYP3A4/5:** Izogibati se je treba sočasnemu dajanju lorlatiniba in substratov CYP3A4/5 z ozkiimi terapevtskimi indeksi (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, hormonski kontraceptivi, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj lahko lorlatinib zmanjša koncentracije teh zdravil. **Substrati P-glikoproteina:** Substrate P-gp, ki imajo ozke terapevtske indekse (npr. digoksin, dabigatraneteksilat), je treba v kombinaciji z lorlatinibom uporabljati previdno, saj obstaja verjetnost, da se koncentracija teh substratov v plazmi zmanjša. **Studije in vitro s prenašalci zdravil, ki niso P-gp:** Lorlatinib je treba v kombinaciji s substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 in OAT3 uporabljati previdno, saj klinično pomembnih sprememb v plazemski izpostavljenosti teh substratov ni mogoče izključiti. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z lorlatinibom izogibajo zanositvi in naj med zdravljenjem uporabljajo visoko učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj lahko lorlatinib povzroči, da hormonski kontraceptivi postanejo neučinkoviti. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 35 dni po zaključku zdravljenja. Med zdravljenjem in še vsaj 14 tednov po zadnjem odmerku morajo bolniki, ki imajo partnerice v rodni dobi, uporabljati učinkovito kontracepcijo. **Nosečnost:** Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost, zato uporaba med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. **Dojenje:** Med zdravljenjem in še 7 dni po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. **Plodnost:** Zdravljenje lahko ogrozi plodnost pri moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost, saj se pri bolnikih lahko pojavijo učinki na osrednje živčevje. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: anemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, učinki na razpoloženje, učinki na kognitivne funkcije, periferna nevropatija, glavobol, motnja vida, hipertenzija, diareja, navzea, zaprtje, izpuščaji, artralgija, mialgija, edem, utrujenost, zvečanje telesne mase, zvečanje vrednosti lipaze, zvečanje vrednosti amilaze. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetniško dovoljenje za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije:** besidila: 04.04.2023

**Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

**Literatura:** 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lorviqua, 04.04.2023.

**ALK** = anaplastična limfomska kinaza, **CŽS** = centralni živčni sistem, **mNSCLC** = (Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer) metastatski nedrobnocelični rak pljuč, **NSCLC** = (Non-Small Cell Lung Cancer) nedrobnocelični rak pljuč, **TKI** = (Tyrosine Kinase Inhibitor) zaviralec tirozin kinaze.

# KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

**KEYTRUDA**<sup>®</sup>  
(pembrolizumab, MSD)

## KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 23 indikacij rakavih obolenj<sup>1</sup>

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

**SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • Ime zdravila:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 1\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK za pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodviznim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1  $\geq 10$ , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z  $\geq 50\%$  izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER2-negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq 10$ ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq 10$  in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS  $\geq 1$ . • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrđiti z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrđiti z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akitinib uporabljen v

kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih  $\geq 65$  let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali z prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitve pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.473 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (54 %), navzea (54 %), utrujenost (37 %), diareja (36 %), nevtropenija (34 %), zaprtost (34 %), alopecija (32 %), bruhanje (29 %) in zmanjšanje apetita (28 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih z TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba 75 %, in pri bolnicah z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija in trastuzumab) 71 % in pri kemoterapiji v kombinaciji s trastuzumabom 65 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalnem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalnem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgijska (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečina v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaji (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,  
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,

tel: +386 1 520 42 01, fax: +386 1 520 43 50;  
Pripravljen v Sloveniji, 10/2023; SI-KEY-00561

**Samo za strokovno javnost.**

**H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.**