

Novice

Vir: *Jupsline*

ECTS 2007: nekatere genske različice apolipoproteina E povezane z večjo pogostnostjo zlomov kolka?

Apolipoprotein E (ApoE) sodeluje pri prenosu maščob in v maščobah topnih vitaminov z lipoproteini majhne gostote (LDL) v številna tkiva, tudi v kost. Nekatere temeljne raziskave so pokazale, da bi utegnil biti ApoE povezan s presnovo kosti, saj pomembno sodeluje pri prenosu vitamina K, ki je kofaktor pri karboksilaciji osteokalcina. Izsledki več manjših epidemioloških raziskav, ki so proučevale povezavo med genskimi različicami ApoE in zlomi, so bili protislovni. Skupina raziskovalcev iz več danskih bolnišnic je zato proučila podatke, prospektivno zbrane v veliki raziskavi *Copenhagen City Heart Study*, v okviru katere so pri več kot 9.000 preiskovancih določili tudi genotip za klasične ϵ (epsilon) alele ApoE in nekatere dodatne enonukleotidne polimorfizme.

V omenjeno raziskavo so v letih 1976-1978 zajeli ključen vzorec danskega prebivalstva, belopolte moške in ženske, stare od 20 do 95 let, je v predavanju na 34. simpoziju *European Calcified Tissue Society* v Kopenhagnu povedala dr. Charlotte L. Tofteng iz bolnišnice v Hvidovru. Genotip za ApoE so določili 9.181 preiskovancem, frekvence alelov $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ in $\epsilon 4$ so bile 0,08, 0,75 in 0,17. V srednjem času sledenja 23 let so prvi zlom kolka zabeležili pri 265 preiskovancih. Statistična analiza, v kateri so upoštevali vpliv starosti, indeksa telesne mase, telesne aktivnosti, pitja alkohola in kajenja, je pokazala, da je bila pojavnost zlomov kolka pri ženskah, nosilkah alela $\epsilon 4$, 1,57-krat večja kot pri ženskah s prevladujočim genotipom ApoE ($p = 0,007$). Med klasičnimi ϵ aleli in zlomi kolka pri moških ni bilo statistično pomenljive povezave, pač pa so 1,90-krat večjo pojavnost zlomov kolka ugotovili pri moških, nosilcih enonukleotidnega polimorfizma G-219T.

Eno prvih vprašanj v razpravi po predstavitvi je bilo, ali bi bilo mogoče povezavo med ApoE $\epsilon 4$ in zlomom kolka razložiti tudi z večjo pojavnostjo drugih bolezni, povezanih s to različico (bolezni srca in žilja, demenca) ApoE, ki povečajo tveganje za zlom same po sebi. Dr. Toftengova je pritrdila, da je mogoča tudi takšna

razlaga, saj v statistični analizi vpliva teh bolezni niso izločili.

Vir: *Jupsline*

ACC 2007: vključitev perkutanega revaskularizacijskega posega v začetno obravnavo bolnikov s stabilno koronarno boleznijo srca ne prinaša dodatnih koristi (raziskava COURAGE)

Razprava o vlogi perkutanega revaskularizacijskega posega pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo srca se je močno razživela že na zadnjem Svetovnem kardiološkem kongresu oktobra 2006 v Barceloni, ko je ugledni profesor Salim Yusuf z Univerze McMaster v kanadskem Hamiltonu v ognjeviti razpravi tovrstno zdravljenje označil za konzervativno (WCC 2006: z zdravili prevlečene koronarne opornice prve generacije dolgoročno manj varne od klasičnih kovinskih?). Predstavitev izsledkov raziskave COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), v kateri so skušali ugotoviti, ali vključitev perkutanega revaskularizacijskega posega v začetno obravnavo bolnikov s stabilno koronarno boleznijo srca zmanjša obolevnost in umrljivost glede na optimalno zdravljenje samo z zdravili, je bila na 56. znanstvenem srečanju *American College of Cardiology (ACC)* marca 2007 v New Orleansu težko pričakovana tudi zato, ker je bil v odbor razpravljavcev povabljen prav profesor Yusuf. Prahu pa tokrat ni dvignila njegova razprava temveč razprava dr. Martina Leona z newyorške univerze Columbia, ki je na enem od satelitskih simpozijev dva dni pred predstavitvijo izsledkov raziskave COURAGE (po lastnih besedah nenamerno) namignil, kakšni so bili njeni rezultati, in s tem prekršil embargo na objavo. Namig je takoj objavil časopis *Wall Street Journal*, zato sta se združenje ACC in revija *The New England Journal of Medicine*, ki naj bi objavila poročilo o raziskavi na svoji spletni strani sočasno s predstavitvijo na srečanju (*N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16), odločila, da rezultate predstavita na tiskovni konferenci že dan prej, kot je bilo sprva načrtovano. Revija je kasneje tudi za 5 let črtala dr. Leona, ki je bil kot eden vodilnih ameriških strokovnjakov za intervencijsko kardiologijo celo recenzent poročila o raz-

iskavi COURAGE, s svojega seznama recenzentov in uvodničarjev.

Raziskavo so izpeljali v 15 veteranskih in 19 drugih bolnišnicah v ZDA ter v 16 bolnišnicah v Kanadi, je v predstavitvi na zasedanju *Late-Breaking Clinical Trials* zadnji dan srečanja povedal dr. William E. Boden iz Splošne bolnišnice v Buffalu (ZDA). V obdobju od junija 1999 do januarja 2004 so vanjo vključili 2.287 bolnikov z objektivno dokazano ishemijo srčne mišice, vidno zožitvijo svetline do treh odsekov koronarnih arterij za vsaj 70 %, ki jo je bilo mogoče oskrbeti s perkutanim revaskularizacijskim posegom, ter stopnjo angine pektoris po razvrstitvi *Canadian Cardiovascular Society* I-III, pri katerih so obstajale indikacije razreda I ali II za perkutani revaskularizacijski poseg po smernicah združenj ACC in AHA. Bolniki so bili stari povprečno približno 62 let, večinoma moški (85 %) in belopolti (86 %). Srednje število napadov angine pektoris tedensko je bilo 3 (razpon 1-6). Približno tretjina bolnikov je imela sladkorno bolezen, približno dve tretjini zvišan krvni tlak, nekaj več kot četrtini so poprej že opravili bodisi perkutani bodisi kirurški revaskularizacijski poseg. Bolnike so po naključnostnem izboru (ob upoštevanju predhodnega kirurškega revaskularizacijskega posega) razporedili v dve skupini. Bolniki iz obeh skupin so bili intenzivno zdravljeni z zdravili (metoprolol v dolgodelujočem pripravku, amlodipin, nitrati, lizinopril ali losartan, simvastatin z ali brez ezetimiba) po sodobnih smernicah in so bili vključeni tudi v intenziven program spreminjanja življenjskega sloga, pri 1.149 pa so že zgodaj v poteku obravnave poskusili opraviti perkutani revaskularizacijski poseg in ga z vstavitvijo vsaj 1 koronarne žilne opornice dejansko opravili pri 1.006 bolnikih. Bolnikom, ki so bili razporejeni samo za zdravljenje z zdravili, so revaskularizacijski poseg opravili po potrebi.

V povprečno 4,6 letih sledenja so zabeležili 211 glavnih opazovanih dogodkov (smrt ali neusodni srčni infarkt) v skupini z invazivno (s perkutanim revaskularizacijskim posegom) in 202 glavna opazovana dogodka v skupini s konzervativno (z zdravili) začetno obravnavo. Skupna pojavnost teh dogodkov med sledenjem je bila 19,0 % oziroma 18,5 % in se med skupinama ni pomenljivo razlikovala (razmerje tveganj 1,05; 95 % razpon zaupanja 0,87-1,27). Med skupinama tudi ni bilo pomenljivih razlik v skupnem preživetju (0,87; 0,65-1,16), preživetju brez sprejema v bolnišnico zaradi akutnega koronarnega sindroma (1,07; 0,84-1,37), preživetju brez srčnega infarkta (1,13; 0,89-1,43) ter skupni pojavnosti smrti, neusodnega srčnega infarkta in neusodne mož-

ganske kapi (20 % proti 19,5 %; 1,05; 0,87-1,27). Med skupinama pa so zabeležili statistično pomenljivo razliko v deležu bolnikov brez angine pektoris po 1 letu (66 % proti 58 %) in 3 letih sledenja (72 % proti 67 %), ki pa se je po 5 letih sledenja skoraj izničila (74 % proti 72 %). Rezultati so bili skladni v vseh v protokolu raziskave opredeljenih podskupinah bolnikov. Revaskularizacijski poseg so med sledenjem opravili pri 21 % bolnikov, ki so bili sprva razporejeni za zdravljenje samo z zdravili. Dr. William S. Weintraub je v ločeni predstavitvi predstavil še podatke o kakovosti življenja in ekonomske vidike rezultatov raziskave COURAGE. Zaključil je, da je v primerjavi z optimalnim zdravljenjem z zdravili začetni pristop, ki vključuje perkutani revaskularizacijski poseg, razmeroma drag.

Dr. Boden je zaključil, da perkutani revaskularizacijski poseg kot del začetne obravnave bolnikov s stabilno koronarno boleznijo srca ne zmanjša obolevnosti in umrljivosti. Invazivnejši začetni pristop je po pričakovanju bolje ublažil angino pektoris, vendarle pa je bilo tudi zdravljenje z zdravili v 5-letnem obdobju zelo učinkovito. Rezultati po njegovem mnenju utrujejo priporočila iz ameriških smernic, da je mogoče pri teh bolnikih (tudi tistih z večžilno boleznijo) perkutani revaskularizacijski poseg varno odložiti, če je na voljo intenzivno in večstransko zdravljenje z zdravili. Vsaj dve tretjini teh bolnikov po njegovem mnenju tudi dolgoročno ne bosta potrebovali revaskularizacijskega posega. Odbor razpravljavcev se je večinoma strinjal, da bodo rezultati pomembno vplivali na klinično prakso. Profesor Yusuf, ki je bil po pričakovanju najglasnejši, je opozoril, da je opravljanje perkutanih revaskularizacijskih posegov pri teh bolnikih v Severni Ameriki 15-20 milijard USD vredna industrija in da bo nasprotovanje rezultatom iz teh krogov ostro. Zdravniki in bolniki imajo po njegovem mnenju oprane možgane in so zavedeni v prepričanje, da gre za poseg, ki v teh okoliščinah rešuje življenje. Razlogi za napotitev na ta poseg po njegovem mnenju niso znanstveni ali medicinski, temveč sociološki in ekonomski, duha, ki je ušel iz steklenice, bo težko potisniti nazaj. Na kasnejših zasedanjih pa so izpostavili tudi nekatere pomanjkljivosti raziskave, zaradi katerih jih je po mnenju nekaterih težko posplošiti: v raziskavo je bilo vključenih le približno 10 % bolnikov, ki so jih pregledali kot možne sodelujoče, koronarna angiografija, ki so jo ob vstopu v raziskavo opravili vsem bolnikom, je možen vir pristranskosti, vprašanje pa je tudi, ali je v vsakdanji praksi mogoče zagotoviti tako dobro sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili.

Manj intenzivno spodbujanje jajčnikov s prenosom enega zarodka zagotavlja podobne izide kot običajen postopek IVF

Manj intenzivno spodbujanje jajčnikov s prenosom enega samega zarodka zagotavlja v 1 letu primerljive izide glede nosečnosti in obremenitve bolnika kot intenzivnejši pristop, je v reviji Lancet (Lancet 2007; 369: 743-9) zapisala raziskovalna skupina iz univerzitetnih bolnišnic v Utrechtu in Rotterdamu na Nizozemskem. Prednosti manj intenzivnega pristopa sta bila tudi manjši strošek zdravljenja in pomembno zmanjšanje pogostnosti večplodne nosečnosti.

Raziskovalci so izpeljali randomizirano raziskavo, v kateri so 404 bolnice, pri katerih so zaradi neplodnosti načrtovali oploditev s postopkom IVF, razporedili bodisi za manj intenziven pristop (blago spodbujanje jajčnikov z GnRH antagonistom in prenos enega zarodka) bodisi za običajen pristop (intenzivno spodbujanje z GnRH agonistom in prenos dveh zarodkov). V 1 letu po začetku zdravljenja sta bila deleža nosečnosti, ki so se končale z rojstvom živega otroka, 43,4 % oziroma 44,7% (86 bolnic v vsaki skupini); razlika med skupinama in njen 95 % razpon zaupanja sta izpolnjevala v protokolu raziskave opredeljena merila za nemanjvrednost manj intenzivnega pristopa. Pogostnost večplodne nosečnosti je bila 0,5 % v skupini z manj intenzivnim in 13,1 % v skupini z običajnim pristopom. Manj intenziven pristop je bil povezan tudi s povprečno skoraj 2.500 EUR manjšimi stroški obravnave pri posamezni bolnici, breme obravnave (tesnobnost, depresija, telesno neugodje in kakovosti spanja) pa je bilo v obeh skupinah podobno.

Ponovna potrditev zanesljivosti kliničnega pravila za oceno tveganja za bakterijski meningitis pri otrocih

Obravnava otrok s povečanim številom levkocitov v cerebrospinalni tekočini razkrije, da gre pri večini za aseptični in ne bakterijski meningitis, mnogo pa jih je sprejetih v bolnišnico in zdravljenih z antibiotiki. Združenje American Academy of Pediatrics je zato oblikovalo raziskovalni odbor, ki je razvil in v klinični raziskavi preizkusil klinično pravilo Bacterial Meningitis Score. V reviji The Journal of the American Medical Association (JAMA 2007; 297: 52-60) so bili predstavljeni rezultati multicentrične raziskave, kateri so pravilo ovrednotili v populaciji otrok, v kateri je vse bolj razširjeno cepljenje proti okužbi s pnevmokoki.

Po tem pravilu je bakterijski meningitis malo verjeten pri otroku z negativnim izvidom pregleda vzorca cerebrospinalne tekočine, barvanega po Gramu, manj kot 1.000 nevtrofilnimi levkociti v μ l cerebrospinalne tekočine, koncentracijo beljakovin v cerebrospinalni tekočini manj kot 8 g/l, manj kot 10.000 nevtrofilnimi levkociti v μ l periferne krvi in odsotnostjo krčev v dotedanjem poteku bolezni. Ponovno so ga preizkusili v skupini 3.295 otrok, starih 29 dni do 19 let, pri katerih so med obravnavo na enem od 20 pediatričnih urgentnih oddelkov v ZDA v letih 2001-2004 odkrili povečano število levkocitov v cerebrospinalni tekočini in ki pred lumbalno punkcijo niso prejeli antibiotikov.

Bakterijski meningitis je imelo 121 otrok (3,7 %), aseptični meningitis pa 3.174 otrok (96,3 %). Po kliničnem pravilu Bacterial Meningitis Score so v skupino z malo verjetnim bakterijskim meningitisom razvrstili 1.714 otrok, od katerih sta imela bakterijski meningitis le 2, oba mlajša od 2 mesecev; občutljivost pravila je bila tako 98,3 % (95 % razpon zaupanja 94,2-99,8 %), negativna napovedna vrednost pa 99,9 % (99,6-100 %). V bolnišnico je bilo sprejetih 2.518 otrok (80 %) z aseptičnim meningitisom.

Uredništvo: Medicinski mesečnik, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Odgovorna in glavna urednica: Nina Kobilica

Uredniški odbor: Silva Breznik, Andrej Bergauer, Ana Murko, Grega Kralj, Martina Babič, Tilen Zamuda, Jani Breznik

Urednik spletne strani: Andrej Bergauer; **Spletna stran:** www.medicinski-mesechnik.com

Recenzentski odbor: Eldar Gadžijev, Ivan Krajnc, Elko Borko, Alojz Gregorič, Vojko Flis

Računalniška postavitev in tisk: Ma-tisk d.o.o., Maribor

Izdajatelj in založnik: Splošna bolnišnica Maribor in Medicinska fakulteta Univerze Maribor.

Izhaja enkrat mesečno v nakladi tisočtristo izvodov

Elektronska pošta: nina_kobilica@yahoo.com, urednistvo@medicinski-mesechnik.com

Fax: 02/33 24 830