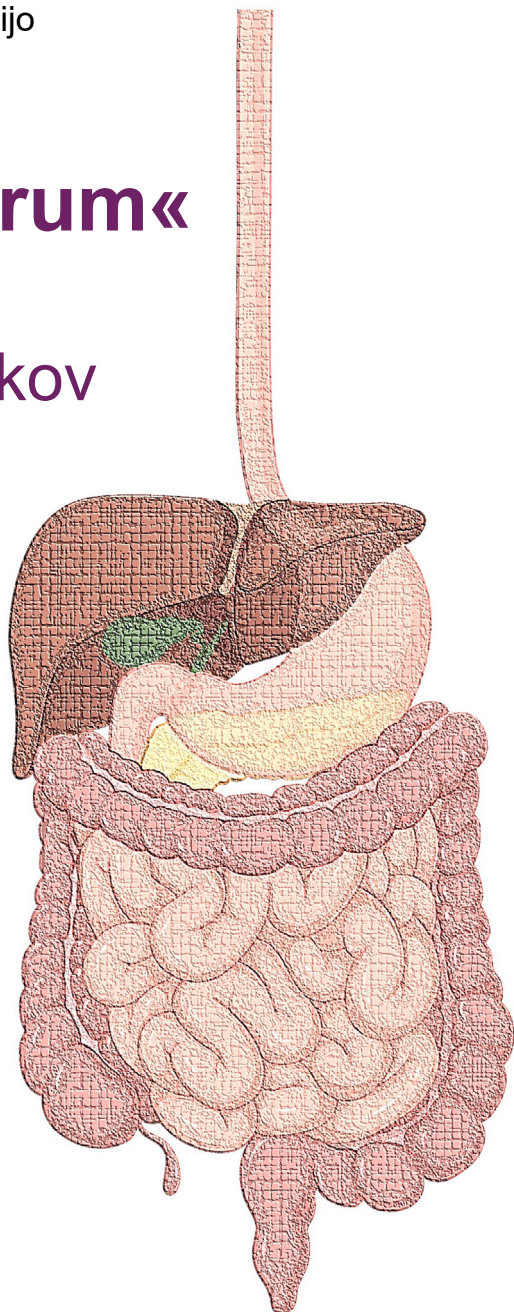


»Gastro Forum«

Sledenje bolnikov
s kroničnimi
boleznimi
prebavil

**ZBORNIK
PREDAVANJ**

november, 2024



UREDNIK

Andreja Ocepek, dr. med.

RECENZENT

Andreja Ocepek, dr. med.

ZALOŽNIK

Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

PRIPRAVA

Dravski tisk, Maribor

OBJAVLJENO

<https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

Maribor, 2024

Elektronska izdaja

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

STROKOVNO-ORGANIZACIJSKI ODBOR

Andreja Ocepek

Pavel Skok

Davorin Čeranić

Sara Nikolić

Vanja Kalacun

Tina Škerbinc Muzlović

KAZALO

Program srečanja

BARRETTOV POŽIRALNIK – KRATEK PREGLED

Robert Pernek 9

SLEDENJE BOLNIKOV Z EOZINOFILNIM EZOFAGITISOM

Nejc Bukovnik 19

CELIAKIJA IN PREHRANSKE INTOLERANCE - DOLGOTRAJNO SLEDENJE

Cvetanka Velkovski 27

SLEDENJE CISTIČNIH LEZIJ TREBUŠNE SLINAVKE

Davorin Čeranić¹, Pavel Skok^{1,2} 41

KRONIČNI PANKREATITIS- SLEDENJE, KDAJ IN KAKO?

Sara Nikolić 55

BENIGNE LEZIJE JETER – ALI JIH JE POTREBNO SLEDITI?

Vanja Kalacun 69

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA JETRNIH CELIC PRI BOLNIKI H Z JETRNO CIROZO

Darinka Purg 79

SINDROM RAZDRAŽLJIVEGA ČREVESA – IN KAKO NAPREJ?

Ana Globočnik, Andreja Ocepek 91

SLEDENJE BOLNIKOV S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO, KI PREJEMAJO NAPREDNO TERAPIJO

Nataša Smrekar 103

ENDOSKOPSKO SLEDENJE PO ODSTRANITVI POLIPOV DEBELEGA ČREVESA

Daniel Dodić 111

SLEDENJE BOLNIKA S SINDROMOM KRATKEGA ČREVESA IN PARENTERALNO PREHRANO NA DOMU

Andreja Ocepek 119

PROGRAM SREČANJA

11.00-11.30	REGISTRACIJA	
11.30-11.40	Andreja Ocepek	Uvodni pozdrav
11.40-12.00	Robert Pernek	Barrettov požiralnik
12.00-12.20	Nejc Bukovnik	Sledenje bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom
12.20-12.40	Taja Lah	Prekancerodne lezije želodca – zdravljenje in sledenje
12.40-13.00	Cvetanka Velkovski	Celiakija in prehranske intolerance – dolgotrajno sledenje
13.00-13.30	Satelitski simpozij (Swixx Biopharma)	
13.30-14.30	<i>Odmor</i>	<i>Kosilo</i>
14.30-14.50	Davorin Čeranić, Pavel Skok	Sledenje bolnikov s cističnimi spremembami trebušne slinavke
14.50-15.10	Sara Nikolić	Kronični pankreatitis – sledenje, kdaj in kako?
15.10-15.30	Vanja Kalacun	Benigne lezije jeter – ali jih je potrebno slediti?
15.30-15.50	Darinka Purg	Presejanje za HCC pri bolnikih z jetrno cirozo
15.50-16.20	Satelitski simpozij (Eli Lilly)	
16.20-16.50	<i>Odmor</i>	<i>Kava</i>
16.50-17.20	Satelitski simpozij (Takeda)	
17.20-17.40	Ana Globočnik, Andreja Ocepek	Sindrom razdražljivega črevesa – in kako naprej?
17.40-18.00	Nataša Smrekar	Sledenje bolnikov s KVČB, ki prejemajo napredno terapijo
18.00-18.20	Daniel Dodić	Endoskopsko sledenje po odstranitvi polipov debelega črevesa
18.20-18.40	Andreja Ocepek	Sledenje bolnika s kratkim črevesom in parenteralno prehrano na domu – klinični primer
18.40-18.50	Andreja Ocepek	Zaključek

BARRETTOV POŽIRALNIK – KRATEK PREGLED

BARRETT'S OESOPHAGUS – SHORT OVERVIEW

Robert Pernek

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni
klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Barrettov požiralnik (BP) nastane zaradi dalj časa trajajočega refluksnega ezofagitisa, ki povzroči metaplazijo ploščatega epitela sluznice požiralnika, vsaj 1 cm nad ezofagogastričnim stikom (EGS). Ta »nenormalna« sprememba sluznice znatno poveča tveganje za razvoj adenokarcinoma požiralnika, ene najresnejših oblik raka požiralnika. Čeprav BP sam po sebi ne povzroča simptomov, je neposredno povezan in najpogosteje diagnosticiran med preiskavami zaradi gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB-a) ali drugih težav z refluksom. Diagnozo običajno potrdimo s pomočjo endoskopije in biopsije. Zdravljenje se osredotoča na obvladovanje GERB-a, redno spremljanje za preprečevanje napredovanja v displazijo (predrakave spremembe) in na preprečevanje nastanka raka. Terapija vključuje spremembe življenjskega sloga, uporabo zdravil, endoskopske posege in v napredovalih primerih tudi kirurško zdravljenje. Za dobro prognozo sta ključna zgodnje odkrivanje in redno spremljanje. Namen tega prispevka je pregled vzrokov, simptomov, diagnostičnih metod, zdravljenja in prognozo tega stanja ter poudariti pomen zgodnjega

odkrivanja in spremljanja za zmanjšanje tveganja za nastanek raka požiralnika.

Ključne besede: *Barrettov požiralnik, metaplazija, displazija, adenokarcinom požiralnika*

ABSTRACT

Barrett's esophagus is a condition characterized by the abnormal replacement of the normal esophageal lining with tissue similar to that found in the intestines or stomach. This condition is often linked to chronic gastroesophageal reflux disease (GERD) and significantly increases the risk of developing esophageal adenocarcinoma, a serious form of cancer. Although Barrett's esophagus itself is asymptomatic, it is commonly discovered during medical examinations for GERD. Diagnosis is made through endoscopy and biopsy. Treatment focuses on managing GERD, monitoring for dysplasia, and preventing progression to cancer through lifestyle changes, medications, and, in some cases, endoscopic or surgical interventions. Early detection and regular surveillance are key to reducing the risks associated with Barrett's esophagus.

Key words: *Barretts oesophagus,, metaplasia, dysplasia, adenocarcinoma of the oesophagus*

UVOD

Barrettov požiralnik (BP) je predrakava sprememba sluznice požiralnika, ki jo je potrebno skrbno spremljati zaradi povečanega tveganja za razvoj raka požiralnika. V večini primerov se BP razvije pri ljudeh z dolgotrajno gastroezofagealno reflukšno boleznijo (GERB), stanjem, pri katerem se želodčna kislina pogosto vrača v požiralnik in povzroča draženje (1, 2).

VZROKI IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Barrettov požiralnik je v veliki meri posledica dolgotrajnega draženja požiralnika zaradi želodčne kisline, ki je značilno za gastroezofagealno reflukšno bolezen (GERB). GERB nastane, ko se vsebina želodca pogosto vrača nazaj v požiralnik, kar povzroča vnetje in poškodbe sluznice. Sčasoma to povzroči spremembe v celični strukturi požiralnika, pri čemer se običajne celice spremenijo v tkivo, ki je bolj odporno na kislino. Ta proces je znan kot metaplazija. Histološko je tako spremenjena sluznica spodnjega dela požiralnika podobna prehodnemu epiteliju želodčne kardije (gastrična metaplazija) ali specializiranemu cilindričnemu epiteliju želodčne in črevesne sluznice (popolna ali nepopolna intestinalna metaplazija). Spremembe imenujejo s skupnim imenom Barrettova metaplazija. Lahko je prisotna metaplazija ene vrste celic ali pogosteje kombinacija vseh treh epiteljskih tipov (2, 3).

Vendar pa BP ni povezan izključno z GERB. Čeprav večina bolnikov z BP trpi zaradi GERB, vsi bolniki z GERB ne razvijejo Barrettovega požiralnika. Poleg tega so v nekaterih primerih bolniki z BP brez klasičnih simptomov refluksa. Pomembni dejavniki tveganja, ki povečujejo verjetnost za razvoj BP, so:

- **Dolgotrajen GERB:** Bolniki, ki že več kot desetletje trpijo zaradi GERB, imajo znatno povečano tveganje za razvoj BP.
- **Starost:** Tveganje se povečuje s starostjo, saj se BP pogosteje pojavlja pri ljudeh, starejših od 50 let.
- **Spol:** Moški pogosteje razvijejo BP kot ženske.
- **Rasa:** Belci imajo večje tveganje v primerjavi z drugimi etničnimi skupinami.
- **Debelost:** Še posebej centralna debelost (obseg pasu > 88 cm, razmerje med obsegom pasu in bokov > 0,8) je pomemben dejavnik tveganja, saj povečuje pritisk na želodec, kar prispeva k pogostejšemu refluksu kisline.
- **Kajenje:** Dolgotrajno kajenje povečuje tveganje za GERB in BP ter lahko pospeši nastanek rakavih sprememb (3, 4).

SIMPTOMI

BP sam po sebi običajno ne povzroča specifičnih simptomov, kar pomeni, da ga pogosto odkrijejo po naključju med preiskavami za GERB ali druge prebavne težave. Bolniki z Barrettovim požiralnikom pogosto doživljajo simptome GERB, kot so:

- Pogosta in vztrajna zgaga
- Vračanje kisline iz želodca v požiralnik (regurgitacija)
- Težave pri požiranju hrane (disfagija)
- Pekoča bolečina v prsnem košu, zlasti po obrokih ali pri ležanju

Pomembno je poudariti, da so določeni bolniki lahko relativno asimptomatski, pri teh je potrebna še dodatna pozornost saj sam BP

ne povzročajo bolečin ali nelagodja.

DIAGNOZA IN OPREDELITEV

Diagnoza BP je kombinacija značilne endoskopsko spremenjene sluznice požiralnika in histološko potrjene intestinalne metaplazije. Metaplastična, žametno rdeča sluznica sega v požiralnik vsaj en centimeter nad ezofago-gastričnim stikom (EGS) in ostro preide v normalen, blede rožnat epitelij. Patohistološki pregled biopsije potrdi visokoprizmatki epitelij z intestinalno metaplazijo (čšašice) (1, 3).

Izvid endoskopskega pregleda obsega slikovno dokumentacijo, opis BP po Praški klasifikaciji, lokacijo otočkov metaplastične sluznice, opis hiatalne kile, oceno ezofagitisa proksimalno od BP po Losangeleški klasifikaciji, opis morebitnih fokalnih lezij po Pariški klasifikaciji ter število odvzetih biopsij. Pri endoskopskem pregledu moramo najprej določiti lokacijo EGS. EGS se po definiciji nahaja tik nad začetkom vzdolžnih gub želodčne sluznice, ki se prikažejo ob minimalni insuflaciji svetline. Dolžina od EGS do mesta, kjer je vidno vtiskanje trebušne prepone, označuje velikost hiatalne kile želodca. Endoskopsko BP opredelimo po Praški klasifikaciji, kjer se opišeta dolžina in obseg metaplastično spremenjene sluznice. V diagnostiki je kljub visokoločljivostnim endoskopom še vedno potrebno narediti biopsije po Seattleskem protokolu (kvadrantne biopsije na vsaka 2 cm) (2, 3).

Pri bolnikih s suspektim BP je potrebno odvzeti vsaj 8 naključnih biopsij za histološko oceno obsega intestinalne metaplazije. Pri bolnikih s kratkim odsekom Barretove sluznice (1-2 cm), kjer ni možno odvzeti 8 biopsij, je potrebno odvzeti vsaj 4 biopsije na centimeter spremenjene sluznice. Pri bolnikih s suspektim BP, brez histološko potrjene intestinalne metaplazije, ponovimo endoskopski poseg z biopsijami čez eno- do dve leti. Za zdaj ni dokazov, da bi bili

kromoendoskopija ali virtualna kromoendoskopija pomembno boljši diagnostični metodi od običajne endoskopije z visoko resolucijo. V primeru refluksnega ezofagitisa višje stopnje (Los Angeles B, C ali D), se biopsiranje odsvetuje. V takem primeru optimiziramo protirefluksno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke in biopsije izvedemo ob kontrolnem endoskopskem posegu čez 8 do 10 tednov. Morebitno fokalno lezijo ali sluznično nepravilnost v BP je potrebno endoskopsko v celoti odstraniti v kolikor je to možno (2,3).

Presejanje za BP se v splošni populaciji ne priporoča. Presejanje za BP z endoskopsko preiskavo je indicirano pri moških s kroničnim (> 5 let) in/ali pogostimi (tedensko ali več) simptomi gastroezofagealnega refluksa (zgaga, bolečina za prsnico) in dvema ali več dejavniki tveganja za BP ali adenokarcinom požiralnika. Dejavniki tveganja so: starost nad 50 let, bela rasa, centralna debelost, kajenje ali kajenje v preteklosti, družinska obremenitev z BP ali adenokarcinomom požiralnika (sorodniki v prvem kolenu) (2, 3).

Glede na pomembno nižje tveganje za adenokarcinom požiralnika pri ženskah s koničnimi simptomi gastroezofagealnega refluksa, se presejanje za BP ne priporoča. Presejanje je indicirano v posameznih primerih, kjer so prisotni multipli dejavniki tveganja za BP ali adenokarcinom (2, 3).

Pred presejanjem moramo oceniti pričakovano življenjsko dobo bolnika, sposobnost za ponavljajoče se endoskopske posege in sposobnost za terapevtske ukrepe v primeru displazije (2, 3).

SLEDENJE BOLNIKOV Z BARRETTOVIM POŽIRALNIKOM

Pri bolnikih z BP se priporočajo redne endoskopske kontrole z endoskopi visoke ločljivosti in elektronsko kromoendoskopijo. Ob endoskopiji se odvzamejo biopsije 4 kvadrantov v 2 cm intervalih pri bolnikih brez displazije, ter v 1 cm intervalih pri bolnikih s predhodno potrjeno displazijo. V primeru endoskopsko ugotovljenih nodularnih lezij naredimo endoskopsko mukozno resekcijo, ali bolnika napotimo v terciarni center. V primeru refluksnega ezofagitisa naredimo biopsije po optimizaciji antirefluksne terapije, ko je sluznica zaceljena. Pri bolnikih z BP z displazijo katere koli stopnje, se svetuje še dodatna ocena displazije patologa z izkušnjami v gastrointestinalni patologiji za zagotavljanje ustrezne ocene displazije. Bolniki z BP brez displazije potrebujejo endoskopsko spremljanje na 3-5 let. Pri bolnikih s kratkim segmentom BP (< 3 cm) brez intestinalne metaplazije lahko po kontrolni endoskopiji sledenje prekinemo. Bolniki s sumom za displazijo potrebujejo ponovno endoskopijo čez 3-6 mesecev po optimizirani antirefluksni terapiji. V primeru displazije nizke stopnje ali displazije, kjer se dva patologa ne moreta odločiti, ali gre za displazijo (nedoločena displazija; angl. indefinite for dysplasia), moramo optimizirati protirefluksno terapijo in ponoviti endoskopski pregled čez 12 mesecev. Če ob kontrolnem pregledu ponovno ugotovimo displazijo nizke stopnje, bolniku predstavimo možnost endoskopske eradikacije, običajno radiofrekvenčne ablacije, displastične sluznice in ga napotimo na pregled v referenčni center. Pri bolnikih z ugotovljeno displazijo visoke stopnje ali zgodnjim adenokarcinomom požiralnika se svetuje posredovanje celotne dokumentacije v referenčni center za nadaljnje vodenje in zdravljenje (2, 3, 5).

Po uspešni terapiji nizke stopnje displazije se svetuje kontrolna endoskopija na 1, 3 in nato 5 let po posegu ter v primeru visoke stopnje displazije na 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, in 10 let po posegu (2).

ZDRAVLJENJE IN OBVLADOVANJE

Zdravljenje BP se osredotoča na obvladovanje GERB, zmanjšanje vnetja požiralnika in zmanjšanje tveganja za napredovanje v displazijo ali raka. Možnosti zdravljenja vključujejo:

1. Spremembe življenjskega sloga:

- Izogibanje hrani in pijači, ki poslabša refluks (kot so mastna hrana, kofein, alkohol in pekoče jedi).
- Uživanje manjših obrokov in izogibanje obrokom tik pred spanjem.
- Ohranitev zdrave telesne teže, saj debelost povečuje pritisk na želodec in poslabša simptome GERB.
- Dvig vzglavja postelje, kar lahko zmanjša nočni refluks (1, 5).

2. Zdravila:

- Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) so najučinkovitejša zdravila za zmanjšanje želodčne kisline in lajšanje simptomov GERB. Z dolgotrajno uporabo lahko pomagajo zmanjšati draženje požiralnika. Vsi bolniki z BP potrebujejo zdravljenje z zaviralci protonske črpalke v standardnem odmerku enkrat dnevno. Rutinsko odmerjane dvakrat dnevno se ne priporoča, razen v primeru slabo nadzorovanih simptomov refluksa ali vztrajajočega refluksnega ezofagitisa (1, 3, 5).
- Antacidi in H₂-blokatorji so druga zdravila, ki lahko pomagajo ublažiti simptome refluksa, čeprav so manj učinkoviti pri obvladovanju BP (1, 5).

3. Endoskopsko zdravljenje:

- Endoskopski nadzor vključuje redne endoskopije, da se spremljajo kakršne koli spremembe v sluznici požiralnika in odkrijejo zgodnje faze displazije ali raka (1, 2).
- Pri bolnikih, kjer ob ponovnem kontrolnem pregledu potrdimo displazijo nizke stopnje, se priporoča endoskopska eradikacija

Barrettove sluznice. Običajno uporabljamo endoskopsko radiofrekvenčno ablacijo (RFA) celotnega BP. Radiofrekvenčna ablacija je metoda, pri kateri z uporabo toplote uničimo nenormalno tkivo v požiralniku in tako preprečimo napredovanje bolezni (2, 3).

- Pri bolnikih s potrjeno displazijo visoke stopnje z ali brez nodularnih lezij se naredi endoskopska mukozna resekcija, redkeje endoskopska submukozna disekcija. Na podlagi histološke analize odstranjenega vzorca z EMR izbiramo nadaljnje metode zdravljenja. Pri bolnikih z displazijo visoke stopnje ali intramukoznim karcinomom v vzorcu EMR je potrebna dodatna radiofrekvenčna ablacija celotne neoplastične sluznice (2, 3).

4. Kirurški posegi:

- Pri napredovalih lezijah (T1b in višje) pride v poštev kirurško zdravljenje (2, 5).
- Dodatno kadar kljub vsem konzervativnim in medikamentoznim ukrepom vztrajajo simptomi GERB, pride v poštev protirefluksno operativno zdravljenje (2, 5).

PROGNOZA

Prognoza za bolnike z BP je odvisna od številnih dejavnikov, vključno s prisotnostjo displazije, stopnjo vnetja in nadzora GERB. Bolniki z BP imajo 0,11% do 0,38% tveganje za nastanek adenokarcinoma požiralnika, bolniki z nizko stopnjo displazije 0,6% in bolniki z visoko stopnjo displazije pa 6% tveganje, kar nam potrди, da z rednim spremljanjem, zgodnjim odkrivanjem in ustreznim zdravljenjem dosežemo boljšo prognozo in izboljšamo kakovost življenja bolnika, saj pomembno zmanjšamo tveganje za nastanek raka (1, 3, 4).

ZAKLJUČEK

BP je stanje, ki zahteva stalno pozornost zaradi tveganja za razvoj raka požiralnika. Čeprav ni mogoče popolnoma preprečiti napredovanja v raka, so redni zdravniški pregledi in spremljanje, ključnega pomena za pravočasno zaznavanje sprememb in ukrepanje. Pomembno je, da bolniki z GERB ali BP upoštevajo nasvete o zdravljenju in spremembah življenjskega sloga, ki lahko pomembno zmanjšajo tveganje za zaplete. S pravočasnim zdravljenjem in sledenjem sodobnim smernicam lahko bolniki bistveno izboljšajo prognozo in podaljšajo pričakovano življenjsko dobo, obenem pa izboljšajo kakovost svojega življenja.

LITERATURA

1. Feldman M., Friedman L, Brandt L, Chung R, Rubin D, Wilcox Csleising, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th ed. Vol 1. Philadelphia PA, Elsevier 2021. Part V Barrets eosophagus p. 665-675.
2. B. L. A. M. Weusten, R. Bisschops, M. Dinis-Ribeiro, M. di Pietro, O. Pech, M. C. W. Spaander, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Stuttgart: ESGE; 2023 [cited 2024 Oct 20] Available from https://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/guidelines/2023_a-2176-2440.pdf
3. Franc Anderluh, Marko Boc, Goran Gačevski, Gorana Gašljević, Samo Horvat, Nežka Hribernik, et al. Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS). Ljubljana: Onkološki inštitut; 2022 [cited 2024 Oct 20] Available from https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Smernice_za_zdravljenje_bolnikov_z_rakom_poziralnika_in_ezofagogastricnega_stika_2022.pdf
4. S.J. Spechler, Barrett's esophagus: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [cited 2024 Oct 20] Available from https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=barrett%20esophagus&source=search_result&selectedTitle=1%7E90&usage_type=default&display_rank=1
5. S.J. Spechler, Barrett's esophagus: Barrett's esophagus: Surveillance and management: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [cited 2024 Oct 20] Available from https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-surveillance-and-management?search=barrett%20esophagus&source=search_result&selectedTitle=2%7E90&usage_type=default&display_rank=2

SLEDENJE BOLNIKOV Z EOZINOFILNIM EZOFAGITISOM

FOLLOW-UP CARE OF PATIENTS WITH EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

Nejc Bukovnik

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična vnetna bolezen požiralnika, katere incidenca se v razvitem svetu povečuje tako med otroci kot tudi med odraslimi. Med najbolj značilnimi simptomi sta disfagija ter impakcija hrane v požiralniku. Ključnega pomena je pravočasno prepoznavanje, ustrezna in pravilna diagnostika ter zdravljenje, saj neobvladana bolezen lahko vodi do resnih zapletov in hudega zmanjšanja kvalitete življenja. Vsako uvedeno zdravljenje potrebuje histološko potrditev uspeha terapije, prav tako je pomembno redno spremljanje bolnikov, ki vključuje obdobje endoskopske preglede z odvzemom biopsij za histološko analizo. Osveščanje zdravstvenih delavcev o EoE in iskanje manj invazivnih metod sledenja bolnikov predstavljata pomembne izzive za prihodnost.

Ključne besede: *eozinofilni ezofagitis, zdravljenje, spremljanje, disfagija*

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory condition of the esophagus, the incidence of which is increasing in the developed world among both children and adults. The most characteristic symptoms include dysphagia and food impaction in the esophagus. Timely recognition, appropriate diagnosis, and treatment are crucial, as unmanaged EoE can lead to serious complications and a significant reduction in quality of life. Every initiated treatment requires histological confirmation of therapeutic success, and regular patient monitoring, which includes periodic endoscopic examinations with biopsy sampling for histological analysis, is essential. Raising awareness among healthcare professionals about EoE and finding less invasive methods for patient monitoring are important challenges for the future.

Key words: *eosinophilic esophagitis, treatment, monitoring, dysphagia*

UVOD

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika, za katero je značilna prisotnost povečanega števila eozinofilcev v sluznici požiralnika. Bolezen se pojavlja pri otrocih in odraslih ter pogosto vodi do simptomov, kot disfagija, impakcija hrane v požiralniku, refluks in bolečine v prsih.

V zadnjih desetletjih je prevalenca eozinofilnega ezofagitisa občutno v porastu. EoE je progresivna bolezen, ki lahko brez ustreznega zdravljenja povzroči fibrozo požiralnika in trajno zožitev lumna požiralnika, kar še poveča tveganje za zaplete.

Sledenje bolnikov z EoE je ključno za obvladovanje bolezni, saj omogoča oceno učinkovitosti zdravljenja, preprečevanje napredovanja bolezni ter zmanjšanje tveganja za zaplete. Pravilno vodenje bolnikov vključuje redne endoskopske preglede, oceno simptomov ter prilagoditve zdravljenja (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca in prevalenca EoE v Evropi naraščata, kar kaže na večjo ozaveščenost o bolezni in boljšo diagnostiko, vendar tudi na možne vplive spremenjenih okolijskih dejavnikov in prehranskih navad. Po raziskavah iz zadnjih dveh desetletij se prevalenca EoE v Evropi giblje med 1 in 8 primeri na 100.000 ljudi letno, z višjimi stopnjami v nekaterih državah, kot so Švica, Španija in Švedska. V Sloveniji imamo podatke za incidenco v pediatrični populaciji iz let 2005-2012, ki znaša 0,8 na 100.000 otrok. Podatkov o incidenci in prevalenci v Sloveniji pri odrasli populaciji niso na voljo (2, 3).

PATOGENEZA IN ETIOLOGIJA

EoE je bolezen, ki temelji na imunskih procesih in se razvije zaradi kompleksne interakcije med genetiko, okoljem ter imunsko preobčutljivostjo na različne prehranske in inhalacijske alergene. Ključno vlogo v patogenezi EoE ima odziv T celic pomagalk tipa 2 (Th2), ki sproži vnetno reakcijo, posredno odgovorno za povečano infiltracijo eozinofilcev v sluznico požiralnika. Ti eozinofilci sproščajo citokine, kot so IL-4, IL-5 in IL-13, ki prispevajo k nadaljnjemu vnetju in poškodbi sluznice. Ta vnetna reakcija vodi do kroničnih poškodb tkiva, kar povzroči fibrozo in zoženje lumna požiralnika.

Etiologija EoE vključuje tako genetske dejavnike kot okoljske vplive. Študije kažejo, da imajo nekateri bolniki specifične genetske predispozicije, vključno s polimorfizmi genov, povezanih z regulacijo imunskega sistema. Poleg genetike ima pomembno vlogo tudi izpostavljenost prehranskim in okoljskim alergenom, saj se bolezen pogosto pojavlja pri ljudeh z drugimi atopijskimi boleznimi, kot so astma, alergijski rinitis in atopijski dermatitis (4).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika EoE temelji na kombinaciji klinične slike, endoskopskih ugotovitev in histoloških izvidov. Ključna metoda za diagnozo je endoskopija zgornjega prebavnega trakta, ki omogoča vizualno oceno požiralnika in odvzem biopsij. Med endoskopijo so značilne ugotovitve za EoE edem sluznice, trahealizacija požiralnika, strikture, vzdolžne brazde, belkasti eksudati ter krhkost sluznice. Te značilnosti so zajete v EREFS točkovniku (tabela 1).

Poleg endoskopskih ugotovitev se za diagnozo EoE zahteva odvzem biopsij za histološki pregled. Priporoča se odvzem vsaj 6 biopsij, 3 v spodnjem delu požiralnika ter 3 v srednjem oz. zgornjem delu. Za potrditev diagnoze je potrebno najti več kot 15 eozinofilcev na

polje velike povečave v vsaj enem vzorcu, ob tem pa je potrebno izključiti tudi druge vzroke eozinofilije. Endoskopija je pomembna tudi za spremljanje bolnikov med zdravljenjem, saj omogoča oceno učinkovitosti terapije in morebitne spremembe oziroma zaplete v poteku bolezni (5).

Tabela 1: EREFS točkovnik (5)

Kategorija	Opis	Ocena (0-2)
Edem (Edema)	Zamegljen videz sluznice	0 = normalna vaskularizacija, 1 = zmanjšana, 2 = odsotna
Trahealizacija (Rings)	Vzdolžne zadebelitve sluznice	0 = brez, 1 = blage, 2 = srednje (jasni prstani), 3 = hude (neprehodne za endoskop)
Eksudat (Exudate)	Bele lise na sluznici	0 = brez, 1 = ≤ 10 % sluznice, 2 = > 10 % sluznice
Brazde (Furrows)	Vzdolžne brazde	0 = brez, 1 = blage, 2 = globoke
Striktore (Stricture)	Zožitve požiralnika	0 = brez, 1 = prisotna

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje EoE temelji na treh glavnih pristopih: prehranski terapiji, farmakološkem zdravljenju in endoskopskih posegih. Cilj zdravljenja je zmanjšati vnetje, olajšati simptome ter preprečiti dolgoročne zaplete, kot sta fibroza in striktore požiralnika.

Zdravljenje eozinofilnega ezofagitisa (EoE) se začne z indukcijsko terapijo, ki je ključna za doseganje remisije. Med terapevtskimi možnostmi so na voljo lokalni kortikosteroidi, visoki odmerki zaviralcev protonske črpalke (ZPČ) ali izločitvena dieta.

Lokalni kortikosteroidi v obliki tablet veljajo za prvo izbiro indukcijske terapije, ki traja 6–12 tednov in se lahko varno uporabljajo tudi dolgoročno kot vzdrževalno zdravljenje. V našem okolju največkrat uporabljamo budezonid, indukcijski odmerek je 1 mg dvakrat dnevno, medtem ko je vzdrževalni odmerek 0,5 mg dvakrat dnevno.

Pri bolnikih, ki imajo sočasno gastroezofagealno refluksno bolezen (GERB), se priporoča uporaba ZPČ kot indukcijske in vzdrževalne terapije, uporabi se dvojni standardni odmerek, npr. esomeprazol 40 mg dvakrat dnevno.

Izločitvena dieta, ki temelji na izključitvi sprožilnih živil, je še ena možnost za indukcijo in vzdrževanje remisije. Priporoča se manj stroga dieta, kot je izključitev mleka (1FED) ali korak-po-koraku pristop (2FED), ki izključi mleko in pšenica (vključno z glutenom), kar zmanjša prehranske omejitve in izboljša kakovost življenja. V primeru neuspeha lahko uporabimo dieto z izločitvijo šestih živil (6FED), kjer se iz prehrane odstranijo mleko in mlečni izdelki, pšenica (vključno z glutenom), soja, jajca, oreški ter ribe in morski sadeži.

Bolniki, ki so refraktarni na zgoraj navedeno terapijo ali imajo pridružene druge vnetne bolezni tipa Th2, lahko uporabljajo dupilumab kot alternativo, standardni odmerek je 300 mg enkrat tedensko podkožno.

Čeprav se kombinirane terapije redko priporočajo, lahko pri bolnikih z delnim odzivom na prvo terapijo razmislimo o tej možnosti. Prekinitev zdravljenja se zaradi visokega tveganja za ponovitev bolezni in zaplete ne priporoča (1, 6).

Pri bolnikih s klinično pomembno stenozo, kjer je potrebna dilatacija, je smiselno sočasno protivnetno zdravljenje. Ne glede na uporabljeno tehniko je dilatacija požiralnika varna in učinkovita pri bolnikih z EoE. Pri bolnikih, pri katerih kljub histološki remisiji in odsotnosti vidne

strikture težave s požiranjem še vedno vztrajajo, je mogoče izvesti tudi empirično dilatacijo. Če je dilatacija potrebna, je treba doseči premer lumna ≥ 16 mm, da bi zmanjšali dolgoročne zaplete (6).

SLEDENJE

Po 12 tednih indukcijske terapije je nujen endoskopski pregled z biopsijami, da se potrdi histološki odziv. Za preprečevanje dolgoročnih zapletov je vzdrževalno zdravljenje obvezno. Po vsaki večji spremembi zdravljenja je treba opraviti ponovno klinično in endoskopsko ter histološko oceno, da se zagotovi ohranjanje remisije. Zaradi visokega tveganja za ponovitev bolezni in njenih zapletov, prekinitev zdravljenja ni priporočljiva. Bolniki z EoE, ki so v klinično-patološki remisiji, naj bi imeli klinične in endoskopske kontrole vsakih 1–2 leti (6).

Med dolgotrajnim zdravljenjem se lahko pojavijo neželeni učinki. Dolgotrajna izločitvena dieta lahko vodi do pomanjkanja določenih vitaminov oz. hranil, zato je priporočljiv posvet in vodenje tudi iz strani kliničnega dietetika.

Uporaba budezonida lahko privede do kandidaze v ustih ali požiralniku, kar je posledica lokalne imunosupresije. V terapiji se priporoča flukonazol. Polnilni odmerek je 200-400 mg, nato pa vzdrževalni odmerek 100-200 mg za 5-10 dni. Med zdravljenjem kandidaze je nujno prekiniti uporabo budezonid, da se prepreči poslabšanje okužbe (7).

Dolgotrajni visoki odmerki ZPČ so lahko povezani z različnimi neželenimi učinki. Najpogostejši je diareja, prav tako so lahko pridružena slabost ali napihnjenost. Povečana je možnost za gastrointestinalne okužbe, vključno s *Clostridium difficile*. Dolgotrajno jemanje ZPČ lahko vodi v pomanjkanje magnezija, železa, vitamina B 12 in kalcija, zato je potrebno skrbno spremljanje in nadomeščanje (8).

IZZIVI ZA PRIHODNOST

V prihodnosti se bomo pri spremljanju bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom (EoE) in njihovi oskrbi srečevali z več pomembnimi izzivi. Potrebna bo dodatna osveščenost tako družinskih zdravnikov kot gastroenterologov o tej bolezni. Pomembno je, da se ob endoskopiji, zlasti pri bolnikih z anamnezo, značilno za EoE, pomisli na to diagnozo in odvzamejo ustrezni vzorci za histološko analizo.

Smo v iskanju manj invazivnih metod za spremljanje bolnikov, saj je endoskopija invazivna in neprijetna za bolnika. Iskanje alternativnih metod kot so biomarkerji ali drugi načini odvzema vzorcev ter pregleda požiralnika bi zmanjšali obremenitev bolnikov.

Trenutno so v različnih fazah kliničnih študij potencialna zdravila za zdravljenje EoE, kar odpira nove terapevtske možnosti.

LITERATURA

1. Alsohaibani FI, Peedikayil MC, Alzahrani MA, Azzam NA, Almadi MA, Dellon ES, et al. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and management. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association* 2024;30(4):210-27.
2. Roberts SE, Morrison-Rees S, Thapar N, Williams JG. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis across Europe: A systematic review and meta-analysis. *United European gastroenterology journal* 2024;12(1):89-102.
3. Homan M, Blagus R, Jeverica AK, Orel R. Pediatric Eosinophilic Esophagitis in Slovenia: Data From a Retrospective 2005-2012 Epidemiological Study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2015;61(3):313-8.
4. Alkhowaiter S. Eosinophilic esophagitis. *Saudi medical journal* 2023;44(7):640-6.
5. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62(4):489-95.
6. Schlager H, Baumann-Durchschein F, Steidl K, Häfner M, Dinkhauser P, Weitersberger M, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis and esophageal food impaction in adults : A position paper issued by the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH). *Wiener klinische Wochenschrift* 2024;136(Suppl 10):479-99.
7. Miehle S, Schlag C, Lucendo AJ, Biedermann L, Vaquero CS, Schmoecker C, et al. Budesonide orodispersible tablets for induction of remission in patients with active eosinophilic oesophagitis: A 6-week open-label trial of the EOS-2 Programme. *United European gastroenterology journal* 2022;10(3):330-43.
8. Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. *American family physician* 2012;86(1):66-70.

CELIAKIJA IN PREHRANSKE INTOLERANCE - DOLGOTRAJNO SLEDENJE

CELIAC DISEASE AND NUTRITIONAL INTOLERANCES – LONG TERM FOLLOW UP CARE

Cvetanka Velkovski

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni
klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Cilje med kliničnem spremljanjem celiakije so odsotnost simptomov, normalizacija telesne teže, preprečevanje prekomerne telesne teže, serokonverzija in minimizacija dolgotrajne obolevnosti. Posreden pokazatelj tega je celjenje sluznice, kar pomeni normalizacija histološkega izvida na Marsh 0–1. Spremljanje celiakije vključuje multidisciplinarni pristop, učinkovite napotitve, izboljššan dostop do tehnoloških napredkov ter sledenje smernicam z identifikacijo merljivih kazalnikov kakovosti, idealno podprtih z raziskavami, ki temeljijo na dokazih. Podatki o optimalnih intervalih ambulantnih kontrol ter o izidih in kazalnikih kakovosti, kot so izboljšanje simptomov, funkcije in kakovosti življenja, preživetje in nadzor nad boleznijo, ter kako najučinkoviteje izkoristiti zdravstvene vire, manjkajo. Rezultati prihodnjih raziskav bi morali zagotoviti osnovna splošna priporočila, ki temeljijo na dokazih za standarde kakovosti

in oskrbe pri celiakiji. Prav tako, pravilen diagnostični pristop in prehranska kontrola pri bolnikih s prehranskimi intolerancami zmanjšujeta njihove prehranske primanjkljaje, kar pomaga izboljšati njihovo kakovost življenja in zmanjšati stroške zdravljenja.

Ključne besede: *celiakija, prehrana, prehranske intolerance, sledenje, kakovost življenja*

ABSTRACT

The goals in clinical follow-up of patients with celiac disease and nutritional intolerances are symptom resolution, weight normalization, prevention of overweight, seroconversion and minimization of increased long-term morbidity. For the latter, a surrogate endpoint is mucosal healing, which means the normalization of histology to Marsh 0–1. Ideally, celiac follow-up care includes a multidisciplinary approach, effective referrals, improved access that leverages technological advances, and following guidelines with the identification of measurable quality indicators, ideally informed by evidence-based research. Data are lacking on optimal clinic visit intervals and outcomes and quality indicators such as improvement of symptoms, function and quality of life, survival and disease control, and how to most effectively use healthcare resources. The results of future research should provide the basis for general recommendations for evidence-based standards of quality of care in celiac disease. Also, correct diagnostic approach and dietary control in patients with food intolerances might minimize their nutritional gaps, thus helping to improve their quality of life and reduce the economic costs of their management.

Key words: *celiac disease, nutrition, nutritional intolerances, follow up, quality of life*

UVOD

Celiakija je kronična, večorganska avtoimunska bolezen, ki prizadene tanko črevo genetsko predisponiranih oseb in jo sproži zaužitje glutena, ki se nahaja v pšenici, ječmenu in rži (1, 2). Primarno prizadeti organ pri celiakiji je tanko črevo, kjer peptidi glutena sprožijo neprimeren T-celično posredovan imunski odziv, ki povzroča kronično vnetje in poškodbe črevesne sluznice (3). Celiakija predisponira bolnike za malabsorpcijo hranil in lahko povzroči več simptomov, vključno s kronično drisko, anemijo, nizko rastjo in abdominalnim nelagodjem, lahko pa se prezentira tudi asimptomatski (1, 3). Sčasoma lahko vodi do resnih stanj, kot so osteoporoza, bolezni jeter, nevrološke bolezni, depresija in limfoproliferativne malignitete. Celiakija prizadene približno 1 % populacije (1, 3, 4). Za milijone odraslih in otrok s celiakijo je doživljenjska brezglutenska dieta nujna (ni prostovoljna življenjska izbira) in preprosto izogibanje izdelkom, ki vsebujejo gluten ni dovolj.

Bolniki, zlasti v prvih letih po diagnozi, potrebujejo strokovno oskrbo in usmeritve, da se spopadejo s svojimi prehranskimi in terapevtskimi možnostmi ter upravljajo s to motnjo in povezanimi socialnimi ter prehranskimi izzivi. Večina bolnikov s celiakijo bo potrebovala nadaljnje spremljanje pri gastroenterologih, družinskih zdravnikih in dietetikih (1, 2). Vendar pa je oskrba po nadaljnjem spremljanju pogosto neenotna, neustrezna, slabo načrtovana ali celo odsotna pri mnogih bolnikih, kar pomeni, da 75 % oseb, diagnosticiranih s celiakijo v otroštvu, ne dobi ustreznega prehoda na redno spremljanje v odrasli dobi. Ko se bolnike s celiakijo spremlja, je tradicionalno to sestavljeno iz rutinskih periodičnih pregledov v ambulantah, ki so, milo rečeno, imele omejene koristi za klinične izide večine bolnikov. Oskrba zahteva multidisciplinarni pristop, nekateri bolniki pa morda potrebujejo bolj intenzivno in specializirano spremljanje. Ni jasnega

dogovora o smernicah, kako organizirati sistematično spremljanje in nadzor teh bolnikov, kar bi izboljšalo njihovo kakovost življenja in preprečilo dolgoročne potencialne zaplete. Jasne smernice za splošni “standard oskrbe” manjkajo (1).

Do danes je glavni fokus raziskav celiakije usmerjen v epidemiologijo in diagnostiko, medtem ko je malo pozornosti namenjene vzpostavljanju najboljših praks za spremljanje in učinkovitih modelov oskrbe. Enotna metoda spremljanja obremenjuje zmogljivost sistema in podaljšuje čakalne dobe. To omejuje vire, ki so na voljo za zgodnje ukrepanje pri tistih z vztrajnimi simptomi in poslabšanim kliničnim stanjem ter lahko ovira osredotočenost na preprečevanje osteopenije, zgodnje odkrivanje povezanih avtoimunskih bolezni in dolgoročne socialne učinke brezglutenske diete (1, 4).

SISTEMATIČNO SPREMLJANJE BOLNIKOV

Spoštovanje dietetnih navodil se izboljša z rednim spremljanjem v okviru specializiranih ambulant. Eden od pomembnih elementov, povezanih s spoštovanjem diete, je dietetična podpora. Idealno bi morala klinika imeti gastroenterologa in dietetika, oba s posebnim zanimanjem za celiakijo. Bolnike je treba spodbujati, da se pridružijo nacionalnim celiakalnim društvom ali drugim skupinam za podporo bolnikom s specifičnimi boleznimi. V prvem letu po postavitvi diagnoze je potrebno pogosto spremljanje, da se optimizira spoštovanje diete, nudi psihološko podporo in optimalno motivira bolnika za prilagoditev na novo situacijo (2). Ko je bolezen stabilna in bolniki se držijo svoje diete brez težav, je treba začeti letno ali dvoletno spremljanje. Zdravnik naj preveri integriteto absorpcije v tankem črevesu, povezane avtoimunske bolezni (zlasti motnje ščitnice in SB tip 1), bolezni jeter ter spoštovanje diete z merjenjem celiakalno specifičnih protiteles (anti-TG2 ali EMA/

DGP). Nenormalnosti jetrnih encimov, če so prisotne ob predstavitvi, je treba spremljati. Če te nenormalnosti vztrajajo, je potrebna dodatna ocena (imunološka, radiološka in/ali histopatološka). Ključne končne točke pri spremljanju bolnikov s celiakijo so odsotnost simptomov in celjenje sluznice. Predlagan je sistematičen načrt spremljanja, kot je prikazano v tabeli 1 (2).

Bolnike s celiakijo je treba redno spremljati glede vztrajnih ali novih simptomov, upoštevanja brezglutenske diete in ocene zapletov. Periodično medicinsko spremljanje naj izvaja gastroenterolog ali zdravnik s posebnim znanjem o celiakiji. Prehransko revizijo naj izvede dietetik s posebnim znanjem na področju celiakije (zlasti pri bolnikih s počasnim odzivom), da se izključi kontaminacija z glutenom. Spremljanje spoštovanja diete naj temelji na kombinaciji anamneze in serologije (normalna raven anti-TG2 pri spremljanju ne napoveduje okrevanja atrofije resic). Priporočena je kontrolna biopsija dvanajstnika za spremljanje v primerih pomanjkanja kliničnega odziva ali ponovitve simptomov kljub dieti. Spremljanje celiakije naj vključuje preverjanje normalizacije laboratorijskih abnormalnosti, ugotovljenih med začetno preiskavo. Priporočljivo je spremljati družinske člane, ki so ogroženi s serologijo. Tisti, ki imajo pozitivno serologijo ali razvijejo simptome, naj opravijo biopsijo dvanajstnika. Bolniki s celiakijo, za katere je znano, da so hiposplenični, naj prejmejo pnevmokokno cepivo. DEXA naj se izmeri pri tistih z visokim tveganjem za osteoporozo. Izvesti jo je mogoče ob diagnozi, zlasti pri tistih z malabsorpcijo ali pri tistih z visokim tveganjem, če je diagnoza dolgotrajno zamujena ali so prisotne klinične oblike, ki nakazujejo na kostne bolezni. Pri drugih ne kasneje kot pri 30–35 letih in nato ponavljati na 5-letnih intervalih. Krajši interval (2–3 leta) je potreben v primeru nizke gostote kosti pri začetnem merjenju, dokazov o vztrajajoči atrofiji resic ali slabem spoštovanju diete (2).

Tabela 1. Predlagana shema sledenja odraslih bolnikov s celiakijo (2).

Ob diagnozi (zdravnik in dietetik)	Klinični pregled z ITM Edukacija o celiakiji Svetovanje s strani izkušenega dietetika Nasvet o družinskemu presejanju (DQ2/D8 in serologija za celiakijo) Nasvet za članstvo v nacionalnem združenju za celiakijo ali v podporni skupini Serologija za celiakijo (če prej ni bila opravljena) Rutinske preiskave (KKS, status železa, folati, vitamin B12, ščitnični hormoni, jetrni testi, kalcij, fosfat, vitamin D) Kostna gostota ob diagnozi in ne kasneje od 30-35. leta starosti
Ob drugem pregledu čez 3–4 mesece (zdravnik in dietetik)	Ocena simptomov in veščin obvladovanja bolezni Prehranska ocena Serologija (IgA-TG2)
Pri 6 mesecih (zdravnik, po telefonu)	Ocena simptomov Prehranska ocena Serologija za celiakijo Ponovitev rutinskih preiskav (če niso bili v mejah normale)
Pri 12 mesecih (zdravnik in dietetik)	Ocena simptomov Klinični pregled (če je potreben) Prehranska ocena Serologija za celiakijo Ponovitev rutinskih preiskav Biopsija tankega črevesa (se ne priporoča rutinski)
Pri 24 mesecih (zdravnik)	Ocena simptomov Pomislek o prehranski oceni Serologija za celiakijo Ščitnični hormoni Druge preiskave, če so indicirane glede na klinični pregled
Pri 36 mesecih (zdravnik); nato na 1-2 leti.	Kostna gostota (če prej ni bila v mejah normale) Ocena simptomov Pomislek o prehranski oceni Serologija za celiakijo Ščitnični hormoni Druge preiskave, če so indicirane glede na klinični pregled

Iz literature je razvidno, da kljub strogemu in proaktivnemu protokolu za kontaktiranje in spremljanje otrok in mladostnikov s celiakijo je bilo sodelovanje slabo. Zato je zaključek, da so potrebne nove strategije, kot je spremljanje preko primarnega zdravstva (5). Bolniki z večjim tveganjem za zapleteno celiakijo so bolj dosledni pri spremljanju kot bolniki z nižjim tveganjem, kljub temu da jim je predpisano enako sledenje. Ti rezultati posredno podpirajo hipotezo o prilagojenih strategijah spremljanja, ki so diferencirane glede na tveganje za zaplete(6). Spremljanje bi lahko izboljšali z bolj racionalno uporabo laboratorijskih testov, povečanjem osredotočenosti na upoštevanje diete in kakovost življenja ter s tranzicijskimi programi v odrasli oskrbi (7).

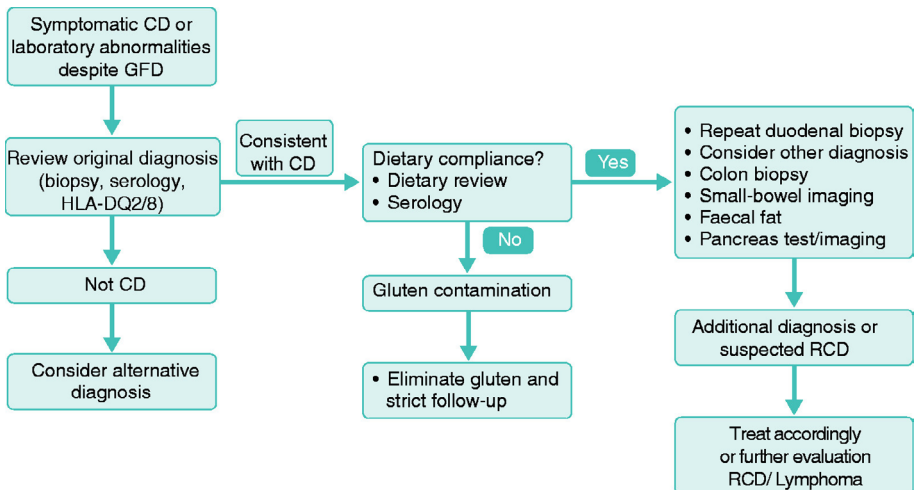
POČASNI ODZIVNIKI

Počasni odzivniki so bolniki s celiakijo (med 7 in 30 %), ki imajo še naprej simptome, znake ali laboratorijske abnormalnosti, kljub upoštevanju brezglutenske diete najmanj 6–12 mesec. Potrebna je skrbna ocena s poudarkom na diferencialni diagnostiki. Prvi korak v oceni je pregled razpoložljive histologije tankega črevesa in serologije, pridobljene ob postavitvi diagnoze. Če je diagnoza celiakije napačna, je treba razmisliti o alternativnih diagnozah in zdravljenju. Pri bolnikih s potrjeno celiakijo je uživanje glutena, bodisi namerno bodisi nenamerno, najpogostejši vzrok počasnega odziva, kar je ugotovljeno v 35–50 % primerov. Zato je skrbna prehranska ocena naslednji pomemben korak v oceni. Ta ocena bi morala vključevati tudi iskanje drugih prehranskih intoleranc, npr. na laktozo ali fruktozo, zdravil itd. Če je serologija pozitivna, je najverjetnejši vzrok počasnega odziva izpostavljenost glutenu. Vendar normalna serologija ne izključuje občasnega ali nizkega vnosa glutena, ki je dovolj, da povzroči vztrajno aktivnost celiakije.

Ko so prehranski vzroki izključeni, je treba ponoviti biopsijo dvanajstnika. Prisotnost aktivne vnetne enteropatije z atrofijo resic je skladna z izpostavljenostjo glutenu, refraktorno celiakijo ali drugimi vzroki atrofije resic. Normalna ali skoraj normalna histologija tankega črevesa (Marsh 0–1) nakazuje na druge etiologije, kot so: sindrom razdražljivega črevesja, mikroskopski kolitis, prehranske intolerance, SIBO ali eksokrina pankreatična insuficienca.

Celiakija in mikroskopski kolitis se prekrivata, povezanost med tema dvema entitetama pa je različno poročana. Celiakiji podobna enteropatija je bila poročana v povezavi z nekaterimi zdravili, kot so olmesartan, mikofenolat in losartan.

Medtem je treba na biopatih dvanajstnika izvesti imunohistokemijo in pretočno analizo, da se izključi refraktarna celiakija. Možnost razvoja T-celičnega limfoma povezan z enteropatijo (EATL) je treba raziskati, ko je to indicirano (2).



Slika 1. Diagnostični pristop k simptomatski celiakiji ali laboratorijskim nenormalnostim kljub brezglutenski dieti (2).

REFRAKTARNA CELIAKIJA

Refraktarna celiakija je mogoče opredeliti kot vztrajne ali ponavljajoče se simptome in znake malabsorpcije z atrofijo resic kljub strogi brezglutenski dieti dlje kot 12 mesecev in v odsotnosti drugih motenj, vključno z očitnim limfomom. Trenutno sta prepoznani dve vrsti refraktarne celiakije, odvisno od prisotnosti ali odsotnosti aberantnih intraepitelijskih limfocitov (IELs) (celice brez površinskega CD3 in na splošno CD8, vendar z izraženim znotrajceličnim CD3 (iCD3)). Ko je odstotek aberantnih T celic pod 20 %, gre za refraktarno celiakijo-I, medtem ko več kot to definira refraktarno celiakijo-II, ki se lahko obravnava kot predlimfom (Pr-EATL) ali nizkograden limfom zaradi visokega tveganja za preobrazbo v EATL.

Refraktarna celiakija se večinoma diagnosticira po 50. letu starosti, vendar so bili prepoznani tudi mlajši primeri. Incidenca obeh vrst refraktarne celiakije se giblje med 0,04 in 1,5 %. Bolniki z refraktarno celiakijo lahko doživljajo vztrajne simptome po diagnozi celiakije kljub brezglutenski dieti (primarna refraktarnost) ali pa se lahko ponovno pojavijo simptomi kljub prvotnemu odzivu na brezglutenski dieti (sekundarna refraktarnost).

Refraktarna celiakija-II postane bolj verjetna, ko so prisotni huda podhranjenost s hujšanjem, enteropatija z izgubo beljakovin in ulcerozni jejunitis. Ulcerozni jejunitis je po definiciji refraktarna celiakija-II (2).

Pristop k bolnikom z refraktarno celiakijo je v začetku podoben kot pri počasnih odzivnikih. Dodatno se uporablja kapsulna endoskopija pri določanju obsega lezij in je manj invazivna kot druge endoskopske tehnike. Balonska enteroskopija lahko učinkovito odkrije sumljive lezije v jejunumu, zlasti kadar to nakazujejo slikovne metode. Z radiološkimi preiskavami dokažemo mezenterično limfadenopatijo,

zadebelitev črevesne stene in atrofijo vranice (volumen vranice $<100 \text{ cm}^3$), ki so pogosteje opažene pri refraktarni celiakiji-II in EATL. PET-CT lahko pomaga izključiti prisotnost limfoma. MR-enterokliza dopolnjuje kapsulno endoskopijo pri analizi tankega črevesa (2).

SLEDENJE BOLNIKOV Z NEZAPLETENO CELIAKIJO

Neodgovorjeno vprašanje v razpoložljivi literaturi je, kdaj in kako pogosto bi morali spremljati bolnike z nezapleteno celiakijo. Ne glede na izvajalca je dolgoročno spremljanje, vključno z vsaj dvema kontrolama pri stabilnih bolnikih, splošno priporočeno. Vmes se lahko v nekaterih specifičnih situacijah upošteva spremljanje s strani splošnih zdravnikov.

Pri spremljanju je treba upoštevati več ključnih točk: prepoznavna “počasni odzivniki”; povečana ozaveščenost o nevroloških simptomih, povezanih z glutenom (vključno z ataksijo, periferno nevropatijo, meglenjem uma, tesnobo in depresijo); posvetovanje z dermatologom, kadar obstaja sum na dermatitis herpetiformis; moramo spremljati tudi metabolni sindrom in zamaščenost jeter. Abnormalni testi delovanja jeter so pogost pojav pri celiakiji, pri čemer je najmočnejša povezava opažena ob diagnozi. Celiakalni hepatitis se kaže z blago hipertransaminazemijo (tri do petkratnik zgornje meje normale) in je posledica od glutena odvisne poškodbe jeter, ki se umiri ob brezglutenski dieti. Avtoimunske bolezni jeter, kot so avtoimuni hepatitis, primarni biliarni holangitis in primarni sklerozirajoči holangitis, so pri celiakiji prav tako pogostejše. Povečana poročila o zapletih vključujejo nealkoholno zamaščenost jeter, ki se lahko pojavi kot del metabolnega sindroma po začetku brezglutenske diete. Dolgotrajna brezglutenska dieta je bila povezana z motnjami presnove in kardiovaskularnimi zapleti. Bolniki z zamaščenostjo jeter, povezano z disfunkcijo presnove, potrebujejo stroga navodila glede

povečanja telesne aktivnosti in optimizacije prehrane za zmanjšanje kaloričnega vnosa, obogatitev z nepredelano, naravno brezglutensko hrano ter minimizacijo močno predelanih ogljikovih hidratov in nasičenih maščob. S celiakijo povezane avtoimunske bolezni (zlasti hipotiroidizem) je treba redno preverjati in slediti. Nekateri bolniki s celiakijo, zlasti mladi odrasli ob diagnozi, imajo povečano potrebo po psihosocialnem svetovanju.

Celiakija je povezana z večjim tveganjem za pneumokokno sepso in smrtnost, zato je priporočljivo cepljenje proti pneumokokom, čeprav se prakse močno razlikujejo. Nekateri smernice (npr. Ameriška Gastroenterološka Akademija ali z angl. kratico ACG) priporočajo to cepivo za vse odrasle s celiakijo, vendar ga nekateri centri dajo vsem bolnikom s celiakijo z manjšimi vranicami (125 mm³) ali pri starosti 70 let (8).

PREHRANSKE INTOLERANCE

Podatki iz literature (Schnedl et al.) kažejo, da je 90 % bolnikov s refraktorno ali neodzivno celiakijo imelo različne dodatne intolerance na hrano/malabsorpcijo in/ali okužbo s *H. pylori*. Najpogostejše so bili odkriti intoleranca na laktozo, malabsorpcija fruktoze in intoleranco na histamin ter okužba s *H. pylori* ali kombinacije. Intoleranca na histamin je bila ugotovljena pri več kot 50 % bolnikov in se zdi, da igra pomembno vlogo pri neodzivni celiakiji. Glavno vlogo je imel registriran dietetik, ki je nadaljeval pomagati in svetovati bolnikom ter s tem izboljšati brezglutenske diete (9).

ZAKLJUČEK

Protitelesa proti tkivni transglutaminazi (IgA anti-TG2) so se v objavljenih študijah izkazala za nezadostna pri napovedovanju ponovitve; potrebni so drugi biomarkerji, podobno kot vpliv merjenja fekalnega kalprotektina pri oskrbi bolnikov s kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi.

Pravilni podatki še vedno primanjkujejo o dolgoročnih izidih pri spremljanju aktivnosti bolezni, kot so pogostost obiskov pri specialistu, histološko spremljanje in stroškovna učinkovitost.

Posebno pozornost je treba nameniti možnosti refraktorne celiakije in ločevanju med tipom I in tipom II ter skrbnemu spremljanju prehranskega statusa obeh tipov. Kliniki potrebujejo indeks "rdečih zastavic" za diagnozo refraktorne celiakije, ki nosi višje tveganje za razvoj limfoproliferativnih malignomov. Enostaven indeks "rdečih zastavic", ki uporablja zgodnje znake in simptome za družinske člane in bolnike z visokim tveganjem za razvoj celiakije, bi lahko bil koristen. Priporočljivo je, da se bolniki z refraktarno celiakijo-II napotijo v sekundarne celiakalne centre z gastroenterologi, imunologi in hematologi, ki imajo izkušnje z refraktarno celiakijo.

LITERATURA

1. Mulder, C.J.J., et al., *Follow-Up of Celiac Disease in Adults: "When, What, Who, and Where"*. *Nutrients*, 2023. **15**(9).
2. Al-Toma, A., et al., *European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders*. *United European Gastroenterology Journal*, 2019. **7**(5): p. 583-613.
3. Shiha, M.G., et al., *Updates in the diagnosis and management of coeliac disease*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2023. **64-65**: p. 101843.
4. Catassi, C., et al., *Coeliac disease*. *Lancet*, 2022. **399**(10344): p. 2413-2426.
5. Moya, D.A., et al., *Celiac Disease Nutritional Status and Poor Adherence to Follow-up*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2020. **59**(7): p. 649-655.

6. Tovoli, F., et al., *Risk of Drop-Out from Follow-Up Evaluations for Celiac Disease: Is It Similar for All Patients?* *Nutrients*, 2022. **14**(6).
7. Wessels, M., et al., *Follow-up practices for children and adolescents with celiac disease: results of an international survey.* *Eur J Pediatr*, 2022. **181**(3): p. 1213-1220.
8. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108(5):656-76.
9. Schnedl, W.J., et al., *Non-responsive celiac disease may coincide with additional food intolerance/malabsorption, including histamine intolerance.* *Med Hypotheses*, 2021. **146**: p. 110404.

SLEDENJE CISTIČNIH LEZIJ TREBUŠNE SLINAVKE

SURVEILLANCE OF PANCREATIC CYSTIC NEOPLASIA

Davorin Čeranić¹, Pavel Skok^{1,2}

¹ Oddelek za gastroenterologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, Maribor,

² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ul. 8, Maribor

POVZETEK

Z uporabo sodobnih preiskovalnih slikovnih metod vedno pogosteje odkrijemo ciste trebušne slinavke. Čeprav nekatere od njih predstavljajo predmaligno stanje, kot sta intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN) in mucinozna cistična neoplazma (MCN) ki lahko napredujejo v rak, se pri večini preobrazba ne razvije. Ker zdravljenje cist trebušne slinavke zahteva običajno multidisciplinaren pristop, je v zadnjih 10 letih več zdravniških organizacij sprejelo smernice za diagnozo, začetno oceno, nadzor ter zdravljenje teh lezij. Z natančno klasifikacijo cist trebušne slinavke in potrditvijo mucinoznih cist omogočamo zgodnje odkrivanje ali preprečitev raka trebušne slinavke. Kljub temu sta diagnoza in zdravljenje asimptomatskih cist trebušne slinavke zapletena zaradi dveh dejavnikov. Naključno odkrite ciste trebušne slinavke pre pogosto napačno diagnosticirajo kot intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme stranskih kanalov, saj obstaja cela vrsta drugih vrst cist, kot so serozni cistadenomi, ki se zdravijo drugače. Še bolj pomembno je, da le manjšina MCN

razvije invazivni duktalni adenokarcinom trebušne slinavke. Različna združenja so sprejela več smernic za zdravljenje cist trebušne slinavke, nekatere bomo na kratko prikazali v prispevku.

Ključne besede: *cistične neoplazme trebušne slinavke, diagnostika in zdravljenje, malignost ciste, smernice*

ABSTRACT

Pancreatic cysts are detected more often with the use of modern diagnostic imaging methods. Although some of them represent a premalignant condition, such as intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and mucinous cystic neoplasm (MCN), which can progress to cancer, only minority develop malignant transformation. Because the treatment of pancreatic cysts usually requires a multidisciplinary approach, over the past 10 years, several medical associations have adopted guidelines for the diagnosis, initial evaluation, control, and treatment of these lesions. By accurately classifying pancreatic cysts and confirming mucinous cysts, we enable early detection or prevention of pancreatic cancer. Nevertheless, the diagnosis and treatment of asymptomatic pancreatic cysts are complicated by two factors. Incidentally detected pancreatic cysts are too often misdiagnosed as intraductal papillary mucinous side branch duct neoplasms, as there are a number of other types of cysts, such as serous cystadenomas, which are treated differently. More importantly, only a minority of MCNs develop invasive pancreatic ductal adenocarcinoma. Various associations have adopted several guidelines for the treatment of pancreatic cysts, some of which will be briefly presented in the paper.

Key words: *pancreatic cystic neoplasms, diagnostics and treatment, malignant transformation, guidelines*

UVOD

Zaradi vsestranske uporabe tehnološko naprednih radioloških slikovnih preiskav kot so ultrazvok (UZ), večrezinske računalniške tomografije (CT) in še zlasti magnetne resonance (MRI), so v zadnjih dveh desetletjih pogoste najdbe cističnih lezij na trebušni slinavki (CLTS) pri posameznikih, ki so brez težav in predstavljajo slučajne najdbe oziroma incidentalome (1,2). CLTS si lahko predstavljamo kot vrečaste strukture oziroma votli prostor izpolnjen s tekočino/sluzjo (2). Po svojem izvoru so lahko vnetne, neoplastične (premaligne) in prave maligne ciste. Za klinike je bolj pomembna druga delitev, po lastnostih malignega potenciala. Serozne ciste so spremembe benignega tipa, medtem ko imajo ciste mucinozne tipa v sebi maligni potencial. Kljub temu, da večina CLTS ne razvije v rakasto bolezen, pa zaradi visoke prevalence in nejasnega malignega potenciala, povzročajo zaskrbljenost tako pri pacientih kot zdravnikih, zato je zelo težavno oblikovati diagnostični pristop. Pri Ameriškem gastroenterološkem združenju (angl. American Gastroenterological Association ali s kratico AGA) ocenjujejo, da je tveganje za nastanek raka manjši $<0,01\%$, se pa pri cistah $>2\text{cm}$ zviša na $0,21\%$, tako da je različen pri različnih vrstah cist (3-6).

Prevalenco CLTS v splošni populaciji je oteženo ugotavljati zaradi saj so pri mnogih osebah težave nespecifične. Incidenca teh sprememb se v literaturi razlikuje, zvišuje se s starostjo, nastajajo pa tudi določene razlike v prizadetosti spola pri določenih CLTS kot tudi pogostejša prizadetost enega dela TS z določeno CLTS. Prevalenca v splošni populaciji se giblje od 2% do 45% , v povprečju okrog 8% , se pa razlikuje tudi po geografski regiji, tako da je višja v ZDA kot v Evropi in Aziji ($12,6\%$ / $8,6\%$ / $3,1\%$)(7) . V raziskavi Kromreyeve in sod. pa so ugotavljali, da je 5 letna incidenca pri njihovi populaciji $12,9\%$ (2) . V prispevku bomo predstavili le nekatere nekatere CLTS, poudarek bo na tistih s potencialom maligne preobrazbe.

RAZDELITEV CISTIČNIH LEZIJ TREBUŠNE SLINAVKE (CLTS)

Za klinično medicino je pomembna delitev CLTS po malignem potencialu na benigne in neoplastične, kjer so vključene tudi maligne ciste.

Med benigne CLTS spadajo enostavne ciste, limfoepitelijske ciste in retencijske ciste, pa tudi pankreatične psevdociste, ki so najpogostejša cistična najdba. Med neoplastične CLTS spadajo serozna cistična neoplazma, solidna psevdopapilarna neoplazma, mucinozna cistična neoplazma (MCN), intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN), cistična pankreatični neuroendokrini tumor kot tudi cistični pankreatični adenokarcinom (3-6).

Psevdociste trebušne slinavke povezujemo pogosto s prebolelim akutnim pankreatitisom ali travmo in so pogosteje prisotne pri moških. Značilno je, da nimajo prave stene, ampak tanko opno. Lahko nastanejo na katerem koli delu žleze, čeprav v dveh tretjinah v 65% v predelu trupa in repa in so brez sept ter večinoma unilokularne, redko oligolokularne. Pogosto ugotavljamo komunikacijo med psevdocisto in pankreatičnim izvodilom kot zaplet akutnega pankreatitisa. Čeprav lahko nastanejo kjerkoli na žlezi, so najpogosteje v predelu trupa in repa, v 65%. Spremljamo jih tako z večrezinsko računalniško tomografijo kot magnetno resonanco z magnetno resonančno holangiopankreatografijo ter endoskopskim ultrazvokom. Na slikovnih preiskavah lahko ugotavljamo različno količino nekrotičnega tkiva, vnetno dogajanje z razvijajočim abscesom-ognojkom. Velike psevdociste potrebujejo drenažo, zelo redko pa operativni poseg (3,4). Nimajo malignega potenciala.

Med redkejše benigne ciste spadajo **retencijske ciste**, ki predstavljajo razširjene stranske vode pankreatičnih izvodil, kjer je prišlo do zapore voda z kamnom ali mucinom. Redko komunicirajo s pankreatičnim

izvodilom. Večinoma jih najdemo v predelu glave in jih težko ločimo od IPMN TS (7,8).

Serozni cistadenom je počasi rastoča cista benigne narave, katere najdbe je običajno slučajna, prizadene predvsem pripadnice ženskega spola. Značilnost je, da nima komunikacije z glavnim pankreatičnim izvodilom. Najdemo jo lahko po celem organu, najpogosteje sicer v predelu glave in trupa. Lahko gre za eno cisto, ali pa številne (policistični) majhne kot mikrocistični, (ciste <1cm) ali pa več velikih kot makrocistični (ciste >1cm) izgled ter mešani izgled. Pri 20 % cist je kot značilnost vidna kalcifikacija - brazgotina v centru (9). Mikrocistični izgled daje sliko >>satovja<<, tako da jo zlahko ločimo od IPMN, medtem ko oligocistični cistadenom s težavo ločimo od IPMN. Klinična slika je nepovedna, saj večina cist ne dela težav, razen, če gre za večje ciste >4cm, ki sprožijo trebušne bolečine. V primeru nejasnosti pri prikazu teh cist, kot je npr. prikaz vozličev na steni cist ali zadebelitve stene cist, je potrebna dodatna diagnostika, običajno endoskopsko ultrazvočno vodena, vključno s tumorskimi označevalci (9,10).

Med neoplastičnimi CLTS je najpogostejša **intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN)**, za katero je značilna tvorba mucina in komunikacija z izvodili trebušne slinavke. Bolezen je enakomerno porazdeljena med pripadniki obeh spolov, oboleli pa so starejši kot tisti z MCN. Imamo tri tipe IPMN, delitev pa je morfološka na osnovi komunikacije z glavnim pankreatičnim izvodilom ali s stranskimi vodi. Pri **IPMN glavnega voda** (angl. *IPMN Main-duct type* ali *MD IPMN*), je glavni vod – Wirsungov vod, segmentno ali difuzno razširjen v premeru več kot 5 mm brez prisotne ciste ali drugega vzroka za razširitev. Iz adenoma v IPMN se lahko razvije »karcinom in situ« in napreduje v invazivni karcinom. Pri **IPMN stranskih vodov** (angl. *Branch-duct type IPMN-BD*), je prisotna razširitev enega ali

večih stranskih vodov več kot 10 mm, ki komunicirajo z glavnim pankreatičnim vodom, ki je širok manj kot 5 mm. Lahko gre za unilokularno ali multilokularno obliko pankreatičnih cist, ki je nekaj pogostejša pri osebah ženskega spola (cca 55%). Najpogosteje najdemo te spremembe v glavi žleze in procesus uncinatusu. Najdemo ga pri 12 - 47% pacientov z IPMN (3,4,7). V **mešanem tipu IPMN** imamo značilnosti obeh tipov IPMN, tako da so razširjeni stranski vodi, ki so široki več kot 5 mm, in razširjen glavni pankreatični vod. Prisoten je pri 38 do 65% pacientov z IPMN.

IPMN delimo tudi na histološke podtipe kot je gastrični, intestinalni, pankreatobiliarni in onkocitni podtip glede na celično morfologijo in ekspresijo gena za mucin (MUC mucin gene expression) in tkivno arhitekturo/zgradbo. Po mnenju nekaterih avtorjih se nakazuje pomen epiteljskega podtipa na prognozo. Gastrični tip IPMN-ja ima najboljšo prognozo. Izgledajo kot majhne BD-IPMN z nizko stopnjo displazije in imajo 5 -letno preživetje >90%. Prognoza po operativnem posegu je dobra, z 5- in 10-letnim preživetjem, ki je višje od 90%. Intestinalni tip IPMN pogosto zajame glavni pankreatični vod, tako da se pojavi pri MD-IPMN ali Mešanem tipu IPMN, v cistah pa se ugotavlja visoka stopnja displazije. Prognoza intestinalnega tipa IPMN v povezavi z rakom TS je manj ugodna, z 5- in 10-letnim preživetjem, ki se giblje med 70% oziroma 50%. Pankreatobiliarni tip IPMN izhaja tako iz BD-, MT-, MD-IPMN in je zelo visoko stopenjska neoplazija, ki je v 80% pacientov povezana z invazivnim rakom TS z 5- in 10-letnim preživetjem, ki se giblje med 50% oziroma 0%.

Onkocitni tip IPMN je redek, značilno zanj je, da se pojavlja pri mlajših pacientih. Običajno se pojavi pri pacientih z MD-IPMN z visoko stopnjo displazije in je v 50% z invazivnim rakom. Prognoza onkocitnega tipa IPMN v povezavi z rakom TS se giblje pri 5- in 10-letnim preživetjem med 60% oziroma 40%.

Za razliko od IPMN se **mucinozna cistična neoplazma (MCN)** pogosteje pojavlja pri mlajših, v srednjem življenjskem obdobju, običajno v >95% pri ženskah med 40-tim in 60-tim letom starosti. Tudi za njo je značilno izločanje mucina. Pri moških je izjemno redka, le cca 2%. Večinoma se nahaja v trupu ali repu žleze, brez komunikacije s pankreatičnim vodom. Značilnost je ovarijski tip strome, ki vsebuje makrocistični tip lezije s pretini (3-5,7). Z endoskopskim ultrazvokom prikažemo značilen makrocističen izgled, prav tako je pogosto vidna periferna kalcifikacija, cista pa ne komunicira z Wirsungovim vodom (8). V 10-17 % je možnost maligne preobrazbe (3). Večina pacientov s MCN toži predvsem zaradi trebušnih bolečin ali bolečin v hrbtu, nekateri pa so tudi brez težav (7). Bolniki imajo lahko ponavljajoče zagone akutnega pankreatitisa, ne redko pa tudi motnje praznjenja želodca. Na rakasto raščo posumimo v primeru hujšanja ali zlatenice. Operativna odstranitev ciste običajno pomeni dokončno ozdravitev, vpliva pa na to odločitev stopnja epitelijske displazije (3-6). Prognoza je zelo slaba v primeru razvoja adenokarcinoma. Z endoskopskim ultrazvokom lahko z vodeno aspiracijsko punkcijo pridobimo vzorec tekočine iz MCN, ki je običajno brez barve, prozorna in viskozna. V opravljeni biokemijski analizi pa v njej ugotavljamo visoko vrednost CEA in nizko vrednost amilaze (8).

Solidna psevdopapilarna neoplazma se pojavlja pretežno pri ženskah v četrtem desetletju in je relativno redka CLTS, ki se pojavlja v manj kot 10% cističnih neoplazem. Prikaže se kot velika cistična, lahko tudi tumorska ali mešana lezija. Njen maligni potencial ni najbolj znan, lahko pa vodi v lokalno zasevanje ali zasevanje v oddaljene organe, zato se svetuje kirurška odstranitev (7).

Kot cistične lezije CLTS se lahko redko pojavijo tudi **nevroendokrini tumorji**, po podatkih v literaturi manj kot 10% cističnih neoplazem žleze. Običajno se pojavijo v 5. in 6. desetletju življenja in so

enakomerno zastopani pri obeh spolih. Bolniki nimajo težav, če pa jih imajo, pa so klinični znaki posledica izločanja hormonov iz tumorja v obtok (3,7).

V diferencialni diagnozi ne smemo pozabiti, da lahko **pankreatični adenokarcinom s cistično degeneracijo** najdemo kot cistično lezijo trebušne slinavke.

KLINIČNA SLIKA

je običajno neznačilna, saj je večina lezij asimptomatskih. Ugotavimo jih v sklopu diagnostike zaradi drugih težav npr. ledvičnih kolik, nejasnih bolečin v trebuhu, težav z hrbtenico... Pogosto jih najdemo, ko iščemo vzrok zaporne zlatenice ali akutnega pankreatitisa, redkeje krvavitve ali celo tipnega tumorja. Ob teh najdbah smo zaskrbljeni tako pacienti kot zdravniki, saj ima rak trebušne slinavke visoko smrtnost.

DIAGNOSTIKA

Glede na možnost maligne preobrazbe mucinoznih cist, se izvaja preventivno sledenje v izogib nepotrebnim kirurškim posegom, predvsem celotni odstranitvi TS. Tako moramo najprej ugotoviti ali gre za benigno cisto, ki ne potrebuje spremljanje, ali neoplastično raščo, ki je nizko ali visoko rizična in potrebuje spremljanje ter maligno raščo, ki potrebuje operativni poseg.

Smernice so se spreminjale glede na novejša spoznanja. Tako je v starejših priporočilih iz leta 2006 bila priporočena kirurška resekcija pri pacientih z IPMN glavnega voda, kot tudi pri delu pacientov z IPMN stranskih vodov, ki so imeli simptome, cisto večjo kot 3 cm in prisotnost vozličev. Lahko je bil prisoten razširjen pankreatični vod (5). V kasneje posodobljenih smernicah v letu 2012 je bilo že dodatno priporočilo, da se opravi EUZ z aspiracijo tekočine za citološko analizo

in v primeru ugotovljene atipije visoke stopnje priporočilo o izvedbi resekcije (6). Običajno je pri slučajno odkritih pankreatičnih cistah (incidentalomih) tveganje za nastanek raka majhno. AGA je v svojih priporočilih iz leta 2015 ocenilo, da je tveganje za malignost ciste trebušne slinavke ob postavitvi diagnoze okoli 0,01 %, za ciste > 2cm pa samo 0,21%. V skupini cist, ki so bile kirurško resecirane, so sicer potrdili malignost v 15% (5).

Dejavniki, ki so povezani s povečanim tveganjem maligne preobrazbe, so naslednji:

- velikost ciste >3cm (po ameriških smernicah in IAP), oziroma >4cm (po evropskih smernicah)
- najdba solidnih vključkov v cistah (73%, medtem ko v cistah brez solidnih vključkov le 23%)
- razširitev glavnega pankratičnega voda (Wirsungovega voda)
- atrofija parenhima TS
- novonastala sladkorna bolezen (6).

SPREMLJANJE IN SMERNICE

Pri CLTS z malignim potencialom poteka aktivno zdravljenje in spremljanje v določenih intervalih, razen če se predvidi operativno zdravljenje. Asimptomatske CLTS in psevdociste ne potrebujejo spremljanja.

Simptomatske CLTS kot CLTS z visoko rizičnimi značilnostmi je potrebno napotiti h kirurgu. CLTS brez visoko rizičnih značilnosti, je potrebno spremljati. Vse sprejete smernice se strinjajo z dejstvom, da če gre za pacienta, ki ni kandidat za kirurško resekcijo zaradi visoke starosti ali pridruženih bolezni, spremljanje ni potrebno.

Občasno z radiološkimi slikovnimi preiskavami ne moremo zadovoljivo opredeliti tip ciste, oziroma ali ima cista atipični- mejnim izgledom rizičnih značilnosti. Takrat se odločamo o dodatnih

diagnostičnih preiskavah ali postopkih. Tako se je uveljavil v zadnjem obdobju endoskopski ultrazvok, še zlasti ker s tankoigelno aspiracijsko biopsijo (EUZ-TAB) omogoči pridobivanje vzorcev tkiva/tekočine za histološko, citološko, biokemijsko, mikrobiološko in molekularno diagnostiko (4-8). Tako pomembno dopolnjuje CT in MRI slikovno diagnostiko žleze. V diagnostičnem algoritmu običajno svetujemo opraviti osnovne diagnostične preiskave s CT, najbolje ojačanim s kontrastom, tej preiskavi sledi MRI z MRCP (magnetnoresonančnoholagiopankreatografijo), s katero lahko odkrijemo manjše lezije, ki jih nismo ugotovili na CT preiskavi. Ločljivost in natančnost MRI je v primerjavi z večrezinskim CT-jem bistveno boljša, sočasno pa MRCP omogoča boljši prikaz sprememb v izvodilih. Pomembno je dejstvo, da pri MRI preiskavi ni sevanja, tako da je bolj primerna za spremljanje (3-6). Z EUZ-om lahko opravimo natančen pregled stene ciste, določitev morfologije struktur kot so septa, manjše izbokline ali vozlički na steni (11). Prav tako nam omogoča, da lahko lezije natančneje pregledamo s kontrastom ojačanim harmoničnim endoskopskim ultrazvokom (angl. contrast-harmonic EUS, CH-EUS), tako da lahko ločimo med mucinskim debrisom in stenskim vozličem.

Največjo prednost EUZ-TAB predstavlja pridobitev vzorca vsebine v CLTS. Najpomembnejši test, ki ga naredimo takoj, ko pridobimo punktato, je znak vlecljivosti (angl. »string sign«), ki nam z visoko zanesljivostjo potrdi prisotnost mucina, tako da potrdimo, da gre za MCN (11). V vsebini ciste določimo tumorski označevalec CEA (karcinoembrionalni antigen), amilazo, atipične celice, glukozo in molekularne označevalce (KRAS, GNAS) (3-6). Citologija je slabo občutljiva, a visoko specifična. Včasih so v vzorcih le maloštevilne celice (3-6). CEA v cističnem punktu nam omogoča ločitev mucinozne ciste od nemucinozne.

Glede na morfološke in klinične značilnosti imajo cistične spremembe trebušne slinavke različne znake, iz katerih lahko sklepamo na maligni potencial:

a) visoko rizični znaki za malignost:

- zaporna zlatenica, ki jo povzročila cistična lezija v glavi trebušne slinavke,
- glavni pankreatični vod širši >10 mm,
- ojačitev na stenskem vozliču ≥ 5 mm,
- atrofija parenhima TS,
- novonastala sledkorna bolezen (10).

b) Med zaskrbljujoče slikovne znake sodijo:

- premer ciste več kot 3 cm,
- ojačitev ob obstenskem vozliču < 5 mm,
- zadebeljena stena ciste > 5 mm,
- obstenski vozlič brez ojačitve,
- glavni pankreatični vod širok med 5 in 9 mm,
- nenadna sprememba v širini glavnega pankreatičnega voda,
- limfadenopatija,
- zvišan CA19-9 v serumu,
- povečanje več kot 3 mm/ 12 mesecev ali 5mm / 24 mesecev.

c) Zaskrbljujoči klinični znaki:

- pankreatitis (3-10).

Pri odločanju o diagnostičnem postopku se moramo zavedati, da se sodobne smernice med različnimi združenji razlikujejo le v nekaterih podrobnostih (smernice evropskega združenja za pankreatologijo, mednarodnega združenja za pankreatologijo (International Association of Pancreatology), prav tako Ameriškega gastroenterološkega združenja (AGA American Gastroenterological Association), tudi Ameriškega kolegija za gastroenterologijo (ACG American College of Gastroenterology) ter Ameriškega kolegija za radiologijo (ACR

American College of Radiology)) (3-6,12). Večina objavljenih smernic priporoča obravnavo CLTS glede na velikost ciste (3-6). Če so ciste manjše <1 cm, se jih spremlja le z MRI, lahko z določitvijo vrednosti CA19-9, sprva redno, nato po 2 letih obdobjno. Če so ciste velikosti med 1 in 2 cm, sprva cisto sledimo z MR ali CT na 6 mesecev, nato letno do 3 let od začetka, zatem bienalno na 2 leti. Če so ciste velikosti med 2 in 3 cm, se sledi z EUZ-om kot z MRI preiskavo, prvo leto na 3 do 6 mesecev, nato letno običajno do 5 let, nato po presoji leččega gastroenterologa. V kolikor so ciste velikosti med > 3 cm, se sledi izmenjaje z EUZ-om in MRI preiskavo na 3 do 6 mesecev do 3 leta, nato na eno leto še naprej... V zadnjem primeru se svetuje obravnavo na multidisciplinarnem konziliju. V primeru, da je cista > 4 cm, evropsko združenje priporoča operativno zdravljenje (12-14).

Vsa združenja v sprejetih smernicah priporočajo opraviti EUZ-TAB le, ko bodo najdbe vplivale na klinično odločitev o zdravljenju, še zlasti ob sumu na maligno alteracijo. Indikaciji za operativno zdravljenje sta dve. Absolutne, ko imamo pozitiven citološki izvid oziroma visoko stopnjo displazije, solidne delce, zaporna zlatenica zaradi ciste v glavi TS, obstenski nodus z ojačitvijo > 5mm, Wirsungov vod > 10 mm. Med relativne indikacije spadajo rast CLTS > 5 mm na leto, zvišan CA 19-9, Wirsungov vod širine med 5 in 9 mm, cista > 40 mm, novo nastala sladkorna bolezen, akutni pankreatitis, obstenski nodus < 5mm. Glede na te zahteve, se svetuje, da ko najdemo CLTS, da se izključijo visoko rizični znaki za malignost. Če so prisotni, se napoti pacient v ustrezn center za nadaljnjo obravnavo. Če ni visoko rizičnih znakov za malignost, je potrebno sprejeti odločitev, ali se je pacient pripravljen spremljati in je upravičen za zdravljenje v ustrezn ambulanti (11-14).

ZAKLJUČEK

Sodobne radiološke slikovne metode, kot so UZ, CT in MRI so pri boleznih trebušne slinavke omogočile zgodnje odkrivanje tudi zelo majhnih, zgodnjih sprememb v žlezi in usmerjati diagnostične postopke. Pri vrednotenju izvidov teh preiskav se moramo zavedati tudi dejstva, da često ugotovimo tudi spremembe, ki bolnika obremenijo, ne pomenijo pa resne grožnje za njegovo zdravje. Endosonografija predstavlja slikovno endoskopsko metodo, ki omogoča zelo natančno in bližnjo oceno morfoloških sprememb na žlezi, izvodilih in bližnji okolici, sočasno pa kot interventna metoda omogoča pridobitev vzorcev za citološko, histološko, biokemično, mikrobiološko in molekularno diagnostiko vsebine v solidnih in cističnih spremembah trebušne slinavke. Seveda je pri natančni opredelitvi sprememb žleze, kar je odločilno za napoved prognoze bolnika, ključnega pomena dobro sodelovanje vseh, ki so vključeni v diagnostično- terapevtske postopke.

LITEARTURA

1. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(9):806-11.
2. Kromrey M-L, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* 2018;67:138-145.
3. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Pancreatic cystic lesions March 2019.
4. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. *Gut* 2018;67:789-804.
5. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:824-48.
6. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017;17:738-53.
7. Keane MG, Afghani E. A Review of the Diagnosis and Management of Premalignant Pancreatic Cystic Lesions. *J Clin Med* 2021;10(6):1284.

8. Chatterjee A, Stevens T, Chahal P. Diagnosis and management of pancreatic cystic lesions for the non-gastroenterologist. *Cleve Clin J Med* 2024;91(2):96-102.
9. Buerlein RCD, Shami VM. Management of pancreatic cysts and guidelines: what the gastroenterologist needs to know. *Ther Adv Gastrointest Endosc* 2021;14:26317745211045769.
10. Lanke G, Lee JH. Similarities and differences in guidelines for the management of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol* 2020;26(11):1128-41.
11. Lariño-Noia J, Iglesias-Garcia J, de la Iglesia-Garcia D, Dominguez-Muñoz JE. EUS-FNA in cystic pancreatic lesions: Where are we now and where are we headed in the future? *Endosc Ultrasound* 2018;7(2):102-9.
12. Lennon AM, Vege SS. Pancreatic cyst surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1663-7.
13. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015 Apr;148(4):819-22.
14. Čeranić D, Skok P. Endoskopski ultrazvok in pankreatične cistične neoplazme. V: ŽURAN, Ivan (ur.). *32. strokovni sestanek internistov 2021: zbornik predavanj: Ljubljana, 24. in 25. september 2021*. Ljubljana: Združenje internistov SZD, 2021. Str. 171-7.

KRONIČNI PANKREATITIS- SLEDENJE, KDAJ IN KAKO?

CHRONIC PANCREATITIS - FOLLOW UP, WHEN AND HOW?

Sara Nikolić

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

POVZETEK

Kronični pankreatitis (KP) kot bolezen trebušne slinavke za katero je značilno napredujoče vnetje, ki lahko vodi do atrofije in fibroze acinarne tkiva ter posledičnih morfoloških in funkcionalnih zapletov. V resnici dolgoročno je KP lahko sistemska bolezen s povišano umrljivostjo. Cilj tega prispevka je poudariti pomembne neinvazivne postopke pri spremljanju bolnikov s KP, ki lahko preprečijo napredovanje same bolezni, pa tudi zdravijo/preprečujejo njene posledice. Na prvem pregledu in ob spremljanju vprašati moramo o bolečini, preveriti učinek in frekvenco jemanja predpisane protibolečinske terapije. Preveriti je treba adheranco in pravilnost jemanja pankreatičnih encimov v primeru že znane eksokrine insuficience. Smiselno je vedno zabeležiti indeks telesne mase, ali še pacient kadi in koliko in ali uživa alkohol in koliko. Vsako leto je potrebno preveriti poleg osnovnega laboratorija, glikirani hemoglobin, vitamin D, folati, B12, Zn, INR(1) ter če nima PEI, fekalno elastazo, glede na klinično sliko še vitamin A in E. Prva kontrola je smiselna v 6-ih mesecih, kjer lahko ocenimo klinično stanje, preverimo napredek

pri prenehanju kajenja in uživanja alkohola. V primeru nepojasnjene hujšanja ali bolečin je potrebno pomisliti na rak trebušne slinavke. Naši bolniki s KP potrebujejo holistično obravnavo, po možnosti v okviru multidisciplinarne oskrbe v specializiranih centrih.

Ključne besede: *kronični pankreatitis, eksokrina insuficienca, sarkopenija, bolečina, diabetes*

ABSTRACT

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive inflammatory disease of the pancreas characterized by acinar tissue atrophy and fibrosis, leading to morphological and functional complications. In the long term, CP becomes a systemic disease with increased mortality. The aim of this article is to highlight important non-invasive procedures for monitoring CP patients, which can prevent disease progression and manage its consequences.

During the initial examination and follow-up visits, it is crucial to inquire about pain, assess the efficacy of prescribed analgetic therapy, and to check adherence to and proper use of pancreatic enzymes in cases of known exocrine insufficiency. It is also essential to record the patient's body mass index, smoking status (including quantity), and alcohol consumption (including quantity). Annually, in addition to basic laboratory tests, assessments should include glycated hemoglobin, vitamin D, folate, B12, zinc, and INR. For patients without pancreatic exocrine insufficiency, fecal elastase should be measured, and depending on the clinical picture, vitamins A and E should also be checked. The first follow-up is recommended at six months to evaluate the clinical status, monitor progress in smoking cessation and alcohol consumption. If unexplained weight loss or pain occurs, pancreatic cancer should be considered. Our CP patients require a holistic approach that addresses all these aspects, ideally within a multidisciplinary care framework at specialized centers.

Key words: *chronic pancreatitis, exocrine insufficiency, sarcopenia, pain, diabetes*

UVOD

Evropske smernice HanPanEu definirajo kronični pankreatitis (KP) kot bolezen trebušne slinavke za katero je značilno napredujoče vnetje, ki lahko vodi do atrofije in fibroze acinarne tkiva ter posledičnih morfoloških in funkcionalnih zapletov. Diagnoza temelji na kombinaciji klinične slike in slikovnih preiskav (1). Zelo pomembno je iskati etiologijo, najpogostejši dajavniki tveganja so alkohol in kajenje, dedni (mutacije PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC), avtoimunski, anatomske anomalije ter idiopatski. Več kot je dejavnikov, tveganje je večje (2,3). Progres iz akutnega v KP se zgodi pri 26%, najpogosteje pri alkoholni etiologiji (2).

Morfološki zapleti so strikture pankreatičnega in/ali žolčnih vodov, psevdociste, pankreatolitiaz, duodenalna stenoza. Funkcionalni zapleti so eksokrina in endokrina insuficienca, kronična bolečina, zmanjšanje kvalitete življenja (1,4). Kombinacija podhranjenosti in kroničnega vnetja povzroča vrsto še vrsto drugih sistemskih zapletov (pogostejše okužbe, tromboembolični in kardiovaskularni dogodki, povečano tveganje za rak pankreasa), ki poslabšajo klinični potek pri bolnikih s KP (4). Dodatno moramo upoštevati, da gre pogosto za pridruženo odvisnost od alkohola in kajenja, nižji socialni status, bolj pogoste pridružene psihiatrične diagnoze in suicidalnost (4).

NAMEN

Gastroenterologi, ki obravnavamo bolnike s KP, se običajno osredotočamo na obvladovanje bolečine in/ali morfoloških zapletov, medtem ko je manj pozornosti namenjene drugim zapletom, ki prav tako lahko povzročijo znatno morbiditeto. Nedavno objavljena študija nizozemskega pankreatološkega kluba je pokazala, da je adheranca klinikov do neinzvazivnih nasvetov HanPanEu smernic okrog 50% (5). Cilj tega prispevka je poudariti pomembne neinvazivne postopke

pri spremljanju bolnikov s KP, ki lahko preprečijo napredovanje same bolezni, pa tudi zdravijo oz. preprečujejo njene posledice.

PRVI PREGLED PACIENTA S KRONIČNIM PANKREATITISOM

Poleg diagnostičnih postopkov v iskanju etiologije KP, ki je eden izmed osnovnih indikatorjev kvalitete v obravnavi KP, je med prvim pregledom pomembno zabeležiti družinsko anamnezo o pankreatičnih obolenjih, količino alkohola (po AUDITu) in kadilski status v tri kategorije: nikoli kadil (manj kot 100 cigaret v življenju), pretekli (koliko let, koliko cigaret na dan) in aktivni kadilec (1). Na vsakem pregledu je potrebno vprašati o bolečini v trebuhu, karakterju bolečine, intenziteti bolečine od 1-10, pogostosti (4,5). Poleg klasičnih gastroenteroloških anamnestičnih vprašanj, je pomembno vprašati o hujšanju in steatoreji. Sicer se steatoreja pojavi pri izgubi več kot 90% funkcije pankreasa in je predvsem bolj pogosta pri kroničnem kalcificirajočem pankreatitisu (1). Oceniti je potrebno indeks telesne mase (BMI) in v primeru kliničnega vtisa sarkopenije indicirati subspecialistično prehransko obravnavo (5). Prav tako je potrebno poleg osnovnih krvnih preiskav (kompletna krvna slika, urea, kreatinin, hepatogram, amilaza, lipaza) opraviti presejanje komplikacij kroničnega pankreatitisa (tabela 1):

1. fekalno elastazo v formiranem blatu ter nutritivni panel krvnih preiskav: vitamin D, folate, B12, albumin, Mg, Ca, Fe, ferritin, Zn, protrombinski čas kot indirektni parameter vitamina K, vitamin A in E,
2. glukozo na tešče, lipidogram, glikirani hemoglobin,
3. meritev kostne gostote ob diagnozi (1,5).

NEINVAZIVNO ZDRAVLJENJE

Pankreatična insuficienca

Pankreatična eksokrina insuficienca (PEI) je definirana kot zmanjšanje eksokrine sekrecije trebušne slinavke in/ali intraluminalne aktivnosti pankreatičnih encimov pod raven, ki omogoča normalno prebavo hranil. Dejansko je PEI pri bolnikih s KP lahko posledica zmanjšane proizvodnje pankreatičnih encimov zaradi atrofije parenhima ali kroničnega vnetnega izbruha, ali pa zmanjšanega izločanja v dvanajstnik zaradi obstrukcije pankreatičnega voda (1–3). Drugi možni, manj pogosti vzroki vključujejo spremenjeno funkcijo encimov (pri nekaterih oblikah genetskih mutacij) ali nesinhronost med sproščanjem encimov v črevesni lumen in prehodom hrane, kot pri bolnikih, ki so bili podvrženi resekcijam trebušne slinavke ali drugih abdominalnih organov (1,3). PEI je povezana z malabsorpcijo hranil, kar lahko povzroči črevesne simptome in/ali malnutricijo (1,4). Tveganje za razvoj PEI je pri bolnikih s KP visoko skozi celotno življenjsko obdobje (2). Za razvoj hude PEI je potrebna destrukcija več kot 90% eksokrine funkcije trebušne slinavke (1). Simptomatsko se PEI lahko kaže z manifestacijami malabsorpcije, zlasti tistimi, povezanimi z lipidotopnimi vitamini (A, D, E, K). Simptomi lahko vključujejo utrujenost, steatorejo, napihnjenost, abdominalno bolečino, osteoporozo, spremembe v presnovi železa, ekhimoze, moten nočni vid, suhost oči, ataksijo, periferno nevropatijo in mišične krče (1,3).

Diagnoza PEI

Diagnoza ni vedno preprosta in temelji predvsem na simptomih bolnika, prehranskem stanju in klinični anamnezi. Pri bolnikih s KP ter simptomi in znaki malabsorpcije je predtestna verjetnost za PEI zelo visoka in zdravljenje se lahko začne že brez diagnostičnega testa za potrditev diagnoze (4). Na voljo je več diagnostičnih testov za oceno

eksokrine funkcije trebušne slinavke. Neposredna ocena pankreatične sekrecije z aspiracijo pankreatičnega soka (med dajanjem sekretinaholecistokinina/ceruleina) je invaziven postopek in se izvaja le v kliničnih študijah. Merjenje kvantitativnega izločanja maščobe v blatu z izračunom koeficienta absorpcije maščobe zahteva zbiranje blata tri dni po določeni dieti. Čeprav je tradicionalno sprejet kot zlati standard za diagnozo steatoreje, je ta test obremenjujoč in se redko uporablja. 13-C trigliceridni dihalni test meri označen ogljik, ki izhaja iz prebave kot posledica absorpcije in oksidacije označene maščobe. Gre za neinvaziven, natančen test, ki ima prednost, da lahko spremlja odziv na zdravljenje z nadomestnimi pankreatičnimi encimi (PERT), vendar je slabo dostopen (1,3). Zato je test elastaze v blatu (FE-1) najpogosteje uporabljena metoda za diagnozo PEI. Najbolj sprejeta mejna vrednost je 200 µg/g, vendar se vrednosti elastaze med 100 in 200 štejejo za mejne, vrednosti <100 µg/g pa so diagnostične za PEI (1,3,5).

Zdravljenje PEI

Zdravljenje PEI temelji na peroralni uporabi PERT, ki nadomestijo pomanjkanje endogene proizvodnje ali sproščanja pankreatičnih encimov. Večina encimov (predvsem lipaz svinjskega izvora), ki so trenutno komercialno dostopni, je vsebovanih v enterično obloženih mikrosferah ali mini-mikrosferah, manjših od 2 mm, ki so odporne na želodčno kislost in se aktivirajo, ko dosežejo pH 5,5 v dvanajstniku (1,3). Glede na njihovo funkcijo je bistveno pojasniti bolniku, da je treba tablete jemati skozi celoten obrok, da bodo učinkovite. Kombinacija z zaviralci protonske črpalke lahko izboljša delovanje teh kapsul. Trenutne smernice predlagajo dajanje najmanj 40.000–50.000 enot encimov na obrok (polovico v primeru prigrizkov). Učinkovitost zdravljenja ne zahteva ponavljanja instrumentalnih testov, v večini primerov se učinkovitost ocenjuje na podlagi izboljšanja simptomov in krvnih testov (4).

Malnutricija, sarkopenija in osteopatija

Podhranjenost pri KP je posledica več dejavnikov. Poleg PEI je povezana tudi z bolečino, psihološkimi in socialnimi dejavniki povezanimi z zlorabo alkohola in kajenjem, kroničnim vnetjem, pankreatogenim diabetesom, zapoznelim praznjenjem želodca ter čezmerno rastjo bakterij v tankem črevesju (1). Podhranjenost je pogosto predhodnica sarkopenije, ki vodi do zmanjšane telesne funkcije in neugodnih sprememb v sestavi telesa. PEI lahko povzroči postopno izgubo mišične mase in površine, zmanjšano mišično moč in celo poslabšanje vsakodnevnega delovanja mišic (3). Ker so CT-posnetki pogosto na voljo za bolnike s KP, je retrospektivna analiza le-teh pokazala 32% prevalenco sarkopenije ob diagnozi (4). Čeprav je večina bolnikov s KP moškega spola, je osteopatija pogosta. Nedavna meta-analiza je pokazala skupno prevalenco osteoporoze in osteopenije 18% oziroma 39%. Med dejavniki, povezanimi z bolniki z nižjo mineralno kostno gostoto, so tisti povezani z višjo starostjo, ženskim spolom, kajenjem in uživanjem alkohola. Opazno je, da nižji indeks telesne mase (ITM) in zmanjšane ravni vitaminov D, K in fekalne elastaze prav tako vplivajo na kostno gostoto, kar poudarja pomen PEI in malabsorpcije vitaminov pri mehanizmu osteopatije pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom (1,4). Pomanjkanje vitaminov A in E je prav tako povezano s PEI, njihove zmanjšane ravni pa prispevajo k disfunkciji imunskega sistema, kognitivnim težavam, motnjam vida in poškodbam kože (4).

Bolečina

Bolečina v trebuhu je kardinalni simptom KP (1,3). Včasih je lahko posledica zgoraj omenjenih morfoloških zapletov bolezni. Vendar je treba priznati, da lahko pankreatična bolečina, še posebej če ni pravočasno zdravljena, povzroči centralno senzitivizacijo (nevropatska bolečina) in postane nepopravljiva (4). Priporočila o protibolečinski terapiji pri KP sledijo načelom „lestvice za lajšanje bolečine“, ki jo je

pripravila Svetovna zdravstvena organizacija. Ta pristop omogoča preprosto postopno stopnjevanje zdravil z naraščajočo analgetično močjo, dokler ni doseženo lajšanje bolečine, hkrati pa omogoča spremljanje in obvladovanje stranskih učinkov (4). *Preprosti analgetiki* se uporabljajo kot temelj pri zdravljenju bolečine, pri čemer je paracetamol zdravilo prvega nivoja zaradi svojih omejenih neželenih učinkov. Nesteroidna protivnetna zdravila se na splošno odsvetujejo zaradi gastrointestinalne toksičnosti (6). To je še posebej pomembno pri KP, saj so bolniki že nagnjeni k peptičnim razjedam. *Adjuvantni (pomožni) analgetiki* so heterogena skupina zdravil, ki so bila sprva razvita za druge, ne-bolečinske indikacije, in vključujejo antidepresive, antikonvulzive ter anksiolitike (in spazmolitike v prebavilih). V tej skupini je bil raziskan le pregabalin, za katerega je bilo ugotovljeno, da zmerno lajša bolečino. Antidepresivi se pogosto uporabljajo pri zdravljenju bolečine pri funkcionalnih visceralnih bolečinskih motnjah, čeprav podatki za KP ne obstajajo. Njihovi pozitivni učinki pri bolnikih z nevropatsko bolečino (ki naj bi bila pogosta pri KP) jih naredijo privlačne. Vendar pa ni jasno, ali je njihov učinek posredovan neposredno skozi analgetične učinke ali posredno z zmanjševanjem anksioznosti in depresije (6). *Opioidni analgetiki* so nujen korak pri zmanjševanju bolečine pri mnogih bolnikih s KP in pomembno je, da pankreatologi razumejo kompleksnost opioidov. Zdravljenje z opiodi je pogosto povezano s številnimi hudimi neželenimi učinki, kot sta zaprtje ali opioidno inducirana hiperalgezija. Bolnike na dolgotrajni terapiji z opiodi je treba skrbno klinično nadzorovati, pri čemer je treba poudariti, da ima le približno 25% bolnikov koristi od tega zdravljenja. Tramadol ima šibko agonistično delovanje na opioidne receptorje kot tudi učinek na privzem noradrenalina in serotonina. Je pogosto prednostna analgezija drugega nivoja in se je izkazal za superiornega napram morfiju pri bolnikih s KP, saj ima manj gastrointestinalnih neželenih učinkov za enako raven analgezije (6).

Prenehanje kajenja in pitja alkohola

Morda najpomembnejše, kar lahko dosežemo je, da prepričamo naše bolnike s KP, da popolnoma prenehajo kaditi in da bistveno zmanjšajo ali opustijo uživanje alkohola (1,3). Ti dve odvisnosti sinergistično pospešujeta vse dolgoročne posledice (PEI, malnutricijo, sarkopenijo, bolečino), ker pripomorejo vzdrževanju vnetja in destruktiji trebušne slinavke (2,6). Bolniki z alkoholnim KP razvijejo PEI hitreje (povprečno v 13,1 letih), še posebej, če uživanje alkohola vztraja ali je povezano s kajenjem, medtem ko bolniki z genetskim ali idiopatskim KP razvijejo PEI počasneje (povprečno v 26,3 letih) (4). Poleg malnutricije, PEI, sistemskega vnetja, diabetesa, uživanje alkohola in kajenje vzdržujeta porušeno ravnovesje med tvorbo kosti in resorpcijo ter poglobljata osteopatijo pri KP. Dodatno je kajenje znani dejavnik tveganja za druge bolezni, predvsem okužbe, kardiovaskularne dogodke in malignome (2,4).

Pankreatogeni diabetes

Diabetes mellitus, ki se pojavi zaradi bolezni trebušne slinavke (kot je KP), je v skladu s trenutno klasifikacijo sladkorne bolezni razvrščen kot pankreatogeni diabetes ali diabetes mellitus tipa IIIc. Kajenje poveča tveganje za razvoj sladkorne bolezni po diagnozi KP katere koli etiologije (1). Sladkorna bolezen se pogosteje razvije pri tistih s kalcificirajočim KP, pri čemer relativno tveganje variira od 3,2 (pri kirurških bolnikih) do 7,7 (pri idiopatskem KP). Kar se tiče trajanja KP, tveganje za sladkorno bolezen je bilo 50% po 10 letih bolezni in se je povečalo na 83% po 25 letih. Pankreatogeni diabetes je povezan z mikroangiopatskimi zapleti, neuropatijo ter pogostimi hipoglikemijami in njegovo vodenje je domena endokrinologa. Naloga gastroenterologa je presejanje (1,3).

SLEDENJE

Indikatorji kvalitete obravnave bolnikov s KP ob kontrolah vključujejo (5):

- vprašati o bolečini, preveriti učinek in frekvenco jemanja predpisane terapije,
- preveriti adherenco in pravilnost jemanja pankreatičnih encimov,
- zabeležiti ITM, ali pacient še kadi (in koliko) in ali uživa alkohol (in koliko),
- vsako leto preveriti poleg osnovnega laboratorija, glikirani hemoglobin, vitamin D, folate, vit. B12, cink, INR ter fekalno elastazo, če nima znane PEI (tabela 1) (1,4).

Prva kontrola je smiselna v 6-ih mesecih, kjer lahko ocenimo klinično stanje ter preverimo napredek pri prenehanju kajenja in uživanja alkohola. Presejanja za malnutricijo ni potrebno ponavljati po 6-ih mesecih, razen ob znižanju ITM.

V primeru nepojasnjene hujšanja ali bolečin je potrebno pomisliti na rak trebušne slinavke in usmeriti obravnavo v izključevanje tega zapleta (1).

Kaj je še dobro vedeti: kardiovaskularne komplikacije, rak pankreasa, smrtnost

Več študij je preučevalo tveganje za smrtnost pri bolnikih s KP. Kot smo že omenili, KP povzroča številne prehranske, imunske, onkogene in hormonske spremembe. Zato ni presenetljivo, da je bolezen povezana s povečanim tveganjem za smrt. Velika prospektivna kohortna študija s skoraj 30-letnim obdobjem spremljanja je ugotovila, da so imeli bolniki z dokončno diagnozo KP štirikrat višjo stopnjo smrtnosti kot splošna populacija. Glavni vzroki smrti med bolniki s KP so bile prebavne bolezni (19,5%, večinoma ciroza in zapleti KP), malignomi (19,5%) in bolezni srca in ožilja (11,3%). Poleg tega je 0,8% bolnikov storilo samomor, 3,8% pa jih je umrlo zaradi adenokarcinoma pankreasa (4).

Tabela 1. Presejanje in obvladovanje funkcionalnih in sistemskih zapletov KP
(4)

Zaplet	Pregled in obvladovanje
PEI, diabetes tip 3c podhranjenost in sarkopenija	Letni screening eksokrine in endokrine funkcije pankreasa (v primeru normalne), nutritivni panel, ter pri posameznikih z nevarnostjo za podhranjenost prehranskega stanja in telesne sestave. Zdravljenje z encimi trebušne slinavke, prehranskimi dopolnili, kadar je to potrebno.
Osteopatija	Vrednotenje mineralne kostne gostote ob diagnozi in na nadaljnjih intervalih glede na rezultate. Zdravljenje osteopatije.
Kardiovaskularni dogodki	Ozaveščenost o povečanem tveganju.
Nalezljive bolezni	Cepljenje in ozaveščenost o povečani tveganju
Duševne bolezni	Ozaveščenost o povečani tveganju, posebej ob prisotnosti kronične bolečine in odvisnosti.

ZAKLJUČEK

Pacienti s KP se soočajo ne le s številnimi težavami zaradi morfoloških zapletov, ki zahtevajo multidisciplinarno obravnavo za določitev najboljših strategij zdravljenja, temveč tudi z manj očitnimi sistemskimi zapleti. Eksokrina in endokrina insuficienca trebušne slinavke, skupaj s kroničnim vnetjem, odvisnostjo od kajenja in alkohola ter disbiozo, prispevajo k podhranjenosti, sarkopeniji in osteopatiji. Ti zapleti posledično povečujejo tveganje za okužbe, trombombolične dogodke in smrt. Poleg tega imajo bolniki povečano tveganje za psihiatrične motnje in nastanek raka trebušne slinavke. Naši bolniki s KP potrebujejo celostno obravnavo, ki upošteva vse te vidike, po možnosti v okviru multidisciplinarne oskrbe v specializiranih centrih.

LITERATURA

1. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar 1;5(2):153–99.
2. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *The Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):499–512.
3. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Oct 26];115(3):322–39. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2020/03000/acg_clinical_guideline__chronic_pancreatitis.9.aspx
4. Capurso G, Tacelli M, Vanella G, Ponz de Leon Pisani R, Dell'Anna G, Abati M, et al. Managing complications of chronic pancreatitis: a guide for the gastroenterologist. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Dec 2 [cited 2024 Oct 26];17(12):1267–83. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474124.2023.2295498>
5. de Rijk FEM, Kempeneers MA, Bruno MJ, Besselink MGH, van Goor H, Boermeester MA, et al. Suboptimal care for chronic pancreatitis patients revealed by moderate to low adherence to the United European Gastroenterology evidence-based guidelines (HaPanEU): A Netherlands nationwide analysis. *UEG Journal* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Oct 26];8(7):764–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/2050640620937610>
6. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2017 Sep 1;17(5):720–31.

BENIGNE LEZIJE JETER – ALI JIH JE POTREBNO SLEDITI?

BENIGN LIVER LESIONS – DO THEY NEED FOLLOW-UP?

Vanja Kalacun

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

POVZETEK

Benigne lezije jeter pogosto odkrijemo naključno med ultrazvočno preiskavo trebuha ali z drugimi slikovnimi diagnostičnimi postopki. Med najpogostejšimi benignimi lezijami jeter so jetrne ciste, hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija in jetrni adenomi. Kljub temu da so te lezije večinoma asimptomatske, lahko v določenih primerih pride do resnih zapletov, kot so krvavitve, ruptura ali maligna transformacija. Zato je priporočljivo skrbno spremljanje in ustrezno zdravljenje takšnih bolnikov. Namen tega članka je predstaviti klinično pomembne značilnosti posameznih benignih lezij jeter ter veljavne strokovne smernice za njihovo spremljanje in zdravljenje.

Ključne besede: *benigne lezije jeter, jetrni hemangimi, fokalna nodularna hiperplazija, jetrni adenom, jetrne ciste, sledenje*

ABSTRACT

Benign liver lesions are often discovered incidentally during abdominal ultrasound or other imaging diagnostic procedures. The most common benign liver lesions include hepatic cysts, hemangiomas, focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenomas. Although these lesions are mostly asymptomatic, serious complications can occur in certain cases, such as bleeding, rupture, or malignant transformation. Therefore, careful monitoring and appropriate management of these patients are recommended. The purpose of this article is to present the clinically significant characteristics of individual benign liver lesions and the applicable clinical guidelines for their monitoring and treatment.

Key words: *benign liver lesions, hepatic hemangiomas, focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenoma, hepatic cysts, follow-up*

UVOD

Skladno z naraščajočo uporabo in dostopnostjo slikovne diagnostike je število naključno ugotovljenih jetrnih lezij v konstantnem porastu. Naključno ugotovljene lezije v jetrih so lahko benigne ali maligne. Benigne jetrne lezije po izgledu delimo na solidne in cistične. Med solidnimi benignimi jetrnimi lezijami so najpogostejši hemangiomi in fokalna nodularna hiperplazija (FNH), jetrni adenomi pa so redki. Enostavne ciste jeter so najpogostejše naključno odkrite cistične jetrne lezije in jih najdemo pri 2,5 odstotka prebivalstva (1). Po podatkih radioloških združenj so benigne jetrne lezije naključno ugotovljene z različnimi slikovnimi diagnostičnimi metodami pri 15 % bolnikov brez znane rakaste bolezni (2). Med naključno ugotovljenimi malignimi jetrnimi lezijami so najpogostejši jetrni zasevki, med primarnimi jetrnimi tumorji pa jetrnocelični rak (angl. hepatocellular carcinoma – HCC). Glede na pomembno razliko v načinu zdravljenja in prognozi benignih in malignih lezij je natančna opredelitev jetrnih lezij ter ocena potrebe po nadaljnjih ukrepih izrednega pomena.

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z NAKLJUČNO UGOTOVLJENO JETRNO LEZIJO

Za natančno opredelitev naključno ugotovljenih jetrnih lezij so od ključnega pomena skrbna anamneza, klinični pregled ter laboratorijska in slikovna diagnostika. Večje tveganje za nastanek jetrnih lezij je pri bolnikih s sočasno prisotno kronično jetrno boleznijo, znano rakasto boleznijo, anamnezo tveganega uživanja alkohola, jemanja oralnih kontraceptivov, anabolnih steroidov ali hormonskih pripravkov ter pri družinski obremenjenosti za jetrne bolezni ali malignome (3,4). Z usmerjeno anamnezo opredelimo prisotnost simptomov, ki so lahko povezani z jetrno lezijo, sočasno jetrno okvaro ali skrito oz. napredovalo maligno boleznijo. Bolečine v trebuhu so lahko znak

distenzije Glisonove kapsule, mehanskega pritiska velike lezije na sosednje organe ter krvavitve ali rupture. Pri opredelitvi dejavnikov tveganja za kronične jetrne bolezni smo pozorni na znano okužbo ali stik z virusnimi hepatitisi, prejemanja transfuzij krvnih pripravkov, intravenskega uživanja prepovedanih drog, prisotnosti tetovaž, uživanja alkohola, elementov presnovnega sindroma ter družinsko obremenjenost za jetrne bolezni.

Med kliničnim pregledom lahko ugotovimo povečana jetra, znake kronične jetrne bolezni ali napredovale rakaste bolezni. Ob sumu na prisotnost zapletov, kot so krvavitev, ruptura ali okužba smo pozorni na vročino in zgodnje znake hemodinamske nestabilnosti. V laboratorijskih preiskavah določimo krvno sliko, biokemijske preiskave, vključno z jetrnimi testi, teste na virus hepatitisa B in C ter tumorske označevalce, kot so alfa-fetoprotein (AFP), karcinoembrionalni antigen (CEA), Ca 19-9, Ca 125, prostata specifični antigen (PSA) ter ev. kromogranin A ob prisotnosti karcinoidnega sindroma in suma na nevroendokrine tumorje.

Ultrazvok trebuha je običajno prva slikovna preiskava, s katero ugotovimo naključno jetrno lezijo. Za dodatno morfološko opredelitev si pomagamo s kontrastnimi preiskavami, kot so kontrastni ultrazvok jeter (angl. Contrast-Enhanced Ultrasound – CEUS), računalniška tomografija (angl. computed tomography – CT) ali magnetna resonanca jeter (angl. Magnetic Resonance Imaging – MRI). Na odločitev glede vrste kontrastne slikovne diagnostike vplivajo bolnikova starost, spol, sočasna prisotnost kronične jetrne bolezni, ledvične okvare ali maligne bolezni ter odločitev o nadaljnjem zdravljenju. Ustrezna in racionalna uporaba slikovne diagnostike je ključnega pomena za natančno opredelitev jetrnih lezij, saj lahko s pravilno izbiro kontrastnih preiskav natančno opredelimo do 95 % jetrnih lezij (5,6). Multidisciplinarna obravnava in histološka verifikacija, bodisi z ultrazvočno vodeno

biopsijo ali eksplorativno laparotomijo, sta potrebni, če s slikovnimi preiskavami ni mogoče natančno opredeliti lezije. Bolniki s solidno jetrno lezijo in sočasno prisotno cirozo jeter ali kroničnim hepatitisom B in C potrebujejo čimprejšnjo diagnostično obravnavo in natančno opredelitev oz. izključitev HCC (3,4).

Glede na raznolikost fokalnih jetrnih lezij bomo v tem prispevku predstavili značilnosti ter potrebo po spremljanju in zdravljenju najpogostejših solidnih in cističnih jetrnih lezij.

JETRNI HEMANGIOMI

Jetrni hemangiomi so hipervaskularni tumorji, pri katerih ni tveganja za maligno transformacijo. So najpogostejši benigni tumorji jeter, z visoko prevalenco, zlasti pri ženskah. Običajno so solitarni, dosežejo velikosti do 4 cm in ne povzročajo simptomov. Pri večjih hemangiomih lahko nastanejo bolečine v trebuhu in slabost zaradi pritiska na sosednje strukture. V redkih primerih, zlasti pri velikih hemangiomih (večjih od 10 cm), so zabeleženi resni zapleti, kot so ruptura, ki se najpogosteje pojavi po topi travmi, ali razvoj potrošne koagulopatije, znane kot Kasabach-Merrittov sindrom (7).

Pri asimptomatskih bolnikih brez jetrne bolezni ali dejavnikov tveganja za jetrno okvaro oz. maligno bolezen je za diagnozo hemangioma velikosti do 2 cm dovolj ultrazvok trebuha. Pri bolnikih z večjimi lezijami ali sočasno jetrno okvaro ali maligno boleznijo je potrebna dodatna diagnostika s CT ali MRI jeter z jetrospecifičnim kontrastom (3,4). Uporaba oralnih kontraceptivov ali nosečnost pri bolnikih s hemangiomi nista kontraindicirani.

Redno spremljanje in zdravljenje asimptomatskih bolnikov s tipičnimi hemangiomi ni potrebno, razen pri bolnikih s cirozo jeter ali prisotnostjo dejavnikov tveganja, kot je okužba s hepatitisom B ali maligno boleznijo. Simptomatske bolnike, ki imajo velike ali hitro

rastoče hemangiome ter zaplete, obravnavamo multidisciplinarno in jih zdravimo bodisi operativno ali z interventnimi radiološkimi posegi.

FOKALNA NODULARNA HIPERPLAZIJA

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) je druga najpogostejša benigna jetrna lezija, ki običajno ne zahteva sledenja ali zdravljenja. Običajno je solitarna, dobro omejena in manjša od 5 cm. FNH nastane kot benigna reakcija jeter na prirojene arterio-venske malformacije ter je sestavljena iz normalnih hepatocitov z značilno centralno brazgotino. Zelo redko povzroča simptome in ne predstavlja tveganja za krvavitve ali maligno transformacijo.

Diagnozo lahko postavimo s kontrastnim ultrazvokom (CEUS), CT ali MRI. Pri atipičnih lezijah se pogosto odločimo za kombinirano slikovno diagnostiko z MRI in CEUS, v nejasnih primerih pa lahko opravimo biopsijo (8). Uporaba oralnih kontraceptivov ali nosečnost ne vplivata na velikost in število FNH. Na podlagi uradnih strokovnih priporočil uporaba oralnih kontraceptivov ni kontraindicirana, prav tako ni potrebe po rednem sledenju med nosečnostjo (3,4,9). V skladu z evropskimi smernicami asimptomatski bolniki z dokazano FNH ne potrebujejo zdravljenja ali rednega sledenja, razen če so prisotne sočasne vaskularne jetrne bolezni (4). Simptomatske bolnike z FNH obravnavamo multidisciplinarno, za zdravljenje pa se odločamo le v redkih primerih.

JETRNI ADENOMI

Jetrni adenomi so redki benigni tumorji jeter, ki predstavljajo znatno tveganje za krvavitve in morebitno maligno transformacijo. Najpogosteje se pojavljajo pri mlajših ženskah v rodni dobi, zlasti pri dolgotrajni uporabi oralnih kontraceptivov ali ob prisotnosti policistične bolezni jajčnikov. Povečano tveganje za razvoj jetrnih

adenomov je tudi povezano z uporabo anaboličnih steroidov, debelostjo, presnovnim sindromom ter boleznimi kopičenja glikogena.

Jetrni adenomi so dobro prekrvljeni, običajno so solitarni in se najpogosteje nahajajo v desnem jetrnem režnju. Redkeje so multifokalni; če pa je prisotnih več kot 10 adenomov, govorimo o adenomatozi jeter. Majhni jetrni adenomi so pogosto asimptomatski in jih običajno odkrijemo naključno med rutinsko slikovno diagnostiko. Veliki adenomi (večji od 5 cm) lahko povzročajo blage bolečine v epigastriju ali pod desnim rebrnim lokom, medtem ko hude bolečine lahko nakazujejo na krvavitev ali rupturo.

Zaradi tveganja za maligno transformacijo v HCC je pri vseh bolnikih s sumom na jetrni adenom potrebna natančna opredelitev z uporabo slikovne diagnostike, kot sta CT ali MRI jeter s jetrnospecifičnim kontrastom, kar omogoča dodatno karakterizacijo določenih podtipov. Za biopsijo se odločimo pri atipičnih adenomih ali ob sumu na maligno transformacijo. Tveganje za maligno alteracijo je večje pri velikih adenomih in pri moških, zlasti pri podtipu jetrnega adenoma z beta-kateninsko mutacijo.

Pristop k zdravljenju se razlikuje glede na spol in velikost jetrnih adenomov (3,4). Pri moških je zaradi visokega tveganja za maligno transformacijo indicirano operativno zdravljenje, ne glede na velikost adenoma. Asimptomatskim bolnicam z adenomom manjšim od 5 cm svetujemo opustitev hormonske terapije ter normalizacijo telesne teže, ob tem pa jih redno spremljamo z MRI na pol leta prve dve leti, nato pa letno z ultrazvokom. Po prenehanju hormonske terapije običajno opazimo trend zmanjšanja velikosti ali celo izginotje jetrnih adenomov. Operativno zdravljenje je indicirano v primeru rasti ali suma na maligno alteracijo.

Asimptomatskim bolnicam z velikimi adenomi (več kot 5 cm) priporočamo opustitev hormonske terapije in zmanjšanje telesne

teže v roku 6 mesecev. Če s kontrolno slikovno diagnostiko še vedno ugotovimo prisotnost velikega adenoma (≥ 5 cm), je potrebno operativno zdravljenje za zmanjšanje tveganja za krvavitev ali maligno transformacijo.

Glede na visoko tveganje za krvavitev in rast jetrnih adenomov med nosečnostjo, zlasti v tretjem trimesečju, je nujna multidisciplinarna obravnava nosečnic z znanimi adenomi. Te bolnice redno spremljamo z ultrazvokom na 6–12 tednov. Če adenomi med nosečnostjo ne kažejo rasti, so manjši od 5 cm in nimajo eksofitične rasti, lahko nadaljujemo s konservativnim pristopom in sledenjem do poroda. Za zdravljenje se odločamo le v primeru rasti adenomov med nosečnostjo, pri velikih adenomih nad 6,5 cm, eksofitični rasti ali prisotnosti dejavnikov tveganja za krvavitve ali rupturo.

Pred načrtovano nosečnostjo je pri bolnicah z znanimi jetrnimi adenomi potrebna napotitev na slikovno diagnostiko za oceno velikosti in tveganja za rast ter krvavitve. Jetrne adenome večje od 5 cm ali s prisotnimi dejavniki tveganja za krvavitve zdravimo operativno pred načrtovano nosečnostjo.

CISTIČNE JETRNE LEZIJE

Cistične jetrne lezije predstavljajo heterogeno skupino bolezni. V klinični praksi je ključno razlikovati med enostavnimi jetrnimi cistami in cističnimi lezijami, ki lahko predstavljajo tveganje za morebitno maligno transformacijo ali okužbe, kot so biliarni cistadenomi, hloedohalne ciste in ehinokokne ciste (3,10).

Enostavne jetrne ciste so cistične strukture s tanko epitelno steno, napolnjene s tekočino. Lahko so solitarne ali multiple in se večinoma nahajajo v desnem jetrnem režnju. Ko je prisotno več kot 10 cist govorimo o policistični bolezni jeter. Enostavne jetrne ciste so običajno asimptomatske in ne zahtevajo zdravljenja ali sledenja, ne glede na

njihovo velikost. V primeru pojava simptomov, bodisi zaradi velikosti ciste, pritiska na sosednje organe ali zapletov, kot so krvavitve ali okužbe, je potrebna napotitev na dodatno diagnostiko in zdravljenje. Bolniki s policistično boleznijo jeter potrebujejo redno sledenje in obravnavo pri gastroenterologu.

Kompleksne ciste so cistične lezije s prisotnostjo zaskrbljujočih značilnosti, kot so septe, kalcifikacije ter, gosta ali heterogena vsebina znotraj cist. Vse kompleksne ciste potrebujejo dodatno diagnostiko s CT ali MRI za izključitev malignega in infekcijskega potenciala, ter nadaljnjo obravnavo pri ustreznem specialistu.

ZAKLJUČEK

Naključne jetrne lezije zajemajo raznoliko skupino bolezni z različnimi etiologijami, pri čemer je natančna opredelitev, ali gre za benigno ali maligne lezije, ključnega pomena za zdravljenje in prognozo bolnikov. Odločitev o potrebi po zdravljenju in sledenju je odvisna od vrste lezije, prisotnosti simptomov, morebitne sočasne jetrne okvare ter dejavnikov tveganja za maligno bolezen. Jetrni hemangiomi in FNH pri bolnikih brez sočasne jetrne okvare ali malignih bolezni ne zahtevajo spremljanja. Po drugi strani pa jetrni adenomi, zaradi tveganja za zaplete in maligno transformacijo, zahtevajo skrbno spremljanje in obravnavo. Enostavne jetrne ciste ne potrebujejo sledenja ne glede na njihovo velikost, medtem ko natančno opredelitev in spremljanje zahtevajo le bolniki s kompleksnimi cistami ter bolniki s policistično jetrno boleznijo. Bolniki z znano cirozo jeter ali kroničnim hepatitisom B in C potrebujejo redno sledenje in oceno rasti vseh ugotovljenih solidnih jetrnih lezij, saj lahko HCC v zgodnji fazi posnema videz hemangioma.

LITERATURA

1. Gaines PA, Sampson MA. The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination. *Br J Radiol* 1989;62(736):335-337.
2. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oeztuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41(1):25-32.
3. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K; Americal College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1328-48.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;65(2):386-98.
5. Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, Vilgrain V, Schmutz G, Oyen R, et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2009;15(30):3748-56.
6. Margolis NE, Shaver CM, Rosenkrantz AB. Indeterminate liver and renal lesions: comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in providing a definitive diagnosis and impact on recommendations for additional imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37(6):882-6.
7. Hoekstra LT, Bieze M, Erdogan D, Roelofs JJTH, Beuers UHW, Gulik TM van. Management of giant liver hemangiomas: An update. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 2013;7:263-8.
8. Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *European Radiology* 2015;25:186-95.
9. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000;118:560-4.
10. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol* 2022;77(4):1083-1108. Erratum in: *J Hepatol*. 2023;79(5):1338.

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA JETRNIH CELIC PRI BOLNIKIH Z JETRNO CIROZO

SCREENING FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Darinka Purg

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni
klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Rak jetrnih celic (RJC) predstavlja 90 % vseh primarnih rakov jeter. Pomemben dejavnik tveganja za razvoj RJC predstavlja jetrna ciroza (JC). Zgodnje odkrivanje RJC se je pri bolnikih z JC izkazalo za stroškovno učinkovito. Najučinkovitejša metoda je ultrazvok trebuha. Pri vseh bolnikih s kompenzirano jetrno cirozo, ki bi bili sposobni zdravljenja RJC, se priporoča ultrazvok trebuha na 6 mesecev.

Ključne besede: *kompenzirana jetrna ciroza, stanje zmogljivosti bolnika, ultrazvok trebuha*

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for 90 % of all primary liver cancers. An important risk factor for the development of HCC is liver cirrhosis (LC). Early detection of HCC has been shown to be cost-effective in patients with LC. The most effective screening method is abdominal ultrasound. It is recommended every 6 months in all patients with compensated liver cirrhosis, who would be candidate for HCC treatment.

Key words: *compensated liver cirrhosis, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, abdominal ultrasound*

UVOD

Rak jetrnih celic (RJC) predstavlja 90 % vseh primarnih rakov jeter. Njegova incidenca v zadnjih letih raste tako v Evropi kot po svetu. Po podatkih Registra raka za Slovenijo spada RJC med redke rake. V zahodnem svetu se RJC kar v 90 % pojavi pri bolnikih z jetrno cirozo (JC) (1-2).

JETRNA CIROZA

Jetрна ciroza je neozdravljiva jetrna okvara, do katere privedejo številne kronične jetrne bolezni. Ciroza je zaradi brazgotinjenja jeter nepovraten patološki proces (3).

Glavni vzroki za JC so prekomerno uživanje alkohola, steatozna bolezen jeter, kronična okužba z virusi hepatitisov B (HBV) in C (HCV) (4). Lahko jo povzročijo še drugi, redkejši vzroki, kot so holestatične in imunske pogojene bolezni jeter, motnje v presnovi železa in bakra, motnje v jetrnem žilnem obtoku, pomanjkanje alfa-1-antitripsina in napredovalo srčno popuščanje. Hkrati je lahko navzočih več dejavnikov, kar lahko vodi v zahtevnejšo obravnavo bolnikov z JC. V kolikor kljub diagnostičnim postopkom vzroka ne uspemo opredeliti, govorimo o kriptogeni JC (3).

Prevalenca JC v letu 2017 je bila v svetu ocenjena na 112 milijonov bolnikov, od tega dekompenzirane 10,6 milijonov. Po podatkih iz leta 2023 jetrne bolezni povzročijo več kot 2 milijona oz. 4 % vseh smrti letno, od tega 1/3 pri ženskah (4). V Sloveniji je prekomerno uživanje alkohola še vedno glavni vzrok za JC. Smrtnost zaradi z alkoholom povzročenih jetrnih bolezni je bila pri nas po podatkih iz leta 2013 visoka, med evropskimi državami smo bili Slovenci na 4. mestu, Slovenke pa na 5. mestu. V obdobju od 2013 do 2018 je v Sloveniji zaradi kronične jetrne bolezni in JC umrlo 2.626 oseb, od tega je bilo 74,40 % moških. Smrti zaradi kroničnih bolezni jeter in ciroze so predstavljale 2,21 % vseh smrti (pri moških 3,34 % in pri ženskah 1,11 %).

Podobno kot v ostalih razvitih državah Evrope je tudi pri nas v porastu steatozna bolezen jeter (5-6).

Ko je JC razvita, so simptomi enaki, ne glede na vzrok, ki je privedel do ciroze. Ob tem so prisotni še klinični znaki kronične jetrne bolezni, ki je do ciroze privedla in se med seboj lahko razlikujejo. Na primer, bolnik s cirozo zaradi holestatične bolezni lahko ima bolj razvito zlatenico in srbečico kože, kot bolnik s cirozo zaradi kronične okužbe s HCV ali steatozne bolezni jeter (3).

Najpomembnejši zaplet JC je pojav klinično pomembne portalne hipertenzije. Le-ta vodi v pojav portosistemskih kolateral oz. varic in tveganje za krvavitev, ascitesa, hepatorenalnega sindroma, hepatične encefalopatije in raka jetrnih celic. Poveča tveganje za bakterijske okužbe, med drugim spontani bakterijski peritonitis (7).

Ob postavitvi diagnoze jetrne ciroze s pomočjo Child – Turcotte – Pugh točkovnika določimo stopnjo jetrne ciroze, opredelimo prisotnost portalne hipertenzije in zapletov. Točkovnik zajema klinične podatke in laboratorijske vrednosti. Glede na število točk jetrno cirozo razdelimo v stopnje A (5 – 6 točk), B (7 – 9 točk) in C (10 – 15 točk) (3).

Tabela 1. Child – Turcotte – Pugh točkovnik stopenj jetrne ciroze (3)

	Število točk		
	1	2	3
Hepatična encefalopatija	Odsotna	Stopnja I - II	Stopnja III - IV
Ascites	Odsoten	Zmeren, medikamentozno obvladljiv	Tesen in/ali refraktaren
Vrednost bilirubina ($\mu\text{mol/l}$)	< 34	34 – 50	> 50
Albumin (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3

RAK JETRNIH CELIC

Rak jetrnih celic (RJC) predstavlja 90 % vseh primarnih rakov jeter. Njegova incidenca v zadnjih letih raste tako v Evropi kot po svetu (1). Po podatkih Registra raka za Slovenijo spada pri nas RJC med redke rake. Po definiciji so »redki raki opredeljeni kot tisti, ki se jih letno diagnosticira manj kot 6 novih primerov na 100.000 prebivalcev. Kot pri vseh redkih boleznih se tudi pri redkih rakih spopadamo s podobnimi težavami: pozno in težko jih diagnosticiramo, njihov nastanek in možnosti zdravljenja so slabo raziskani ali pa najustreznejše zdravljenje ni široko dostopno. Da bi uspešno obvladovali redke rake, je pomembno, da njihovo breme natančno spremljamo ter da vse države sprejmejo smernice in določijo referenčne centre za diagnostiko in zdravljenje teh bolnikov« (2). Incidenca RJC z leti narašča in je najvišja v starosti 70 let (1). V približno 90 % je etiologija RJC znana: okužba s kroničnim virusnim hepatitisom B (HBV) ali C (HCV), uživanje alkohola, izpostavljenost aflatoksinu. Med pomembne vzroke RJC pa spada JC katerekoli etiologije. Tretjina bolnikov z JC bo v svojem življenju razvila RJC. Podatki kažejo, da vsako leto za RJC zbolijo 1 – 8 % bolnikov z JC, večje tveganje imajo bolniki z napredovalo JC, moški in starejši. Pri bolnikih, ki so okuženi s HBV, imajo večje tveganje za RJC bolniki s prisotnim e antigenom (HBe Ag), z višjim virusnim bremenom in genotipom C. pri bolnikih s kronično HCV okužbo pa imajo povečano tveganje tisti, ki so okuženi z genotipom 1b ali 3. RJC se lahko razvije tudi pri bolnikih s steatozno boleznijo jeter kot posledico metabolnega sindroma (predhodno poimenovana nealkoholna zamaščenost jeter ali z angl. kratico NAFLD). V svetu se incidenca RJC zaradi steatozne boleznij jeter giblje med 0,25% - 7,6%, saj se lahko pojavi tudi pri bolnikih brez razvite JC. Tudi kajenje je po zadnjih podatkih pomemben kofaktor v pojavu RJC (1).

PREPREČEVANJE RJC

V sklopu primarnega preprečevanja se priporoča:

- cepljenje proti HBV pri vseh novorojenčkih in skupinah s povečanim tveganjem za okužbo, kamor spadajo zdravstveni delavci, popotniki v kraje z višjo prisotnostjo virusa med prebivalci, uživalci intravenskih drog, ljudje z več spolnimi partnerji
- zdravljenje okužbe s HBV ali HCV. Tudi po ozdravljeni okužbi HCV lahko vztraja povečano tveganje za pojav RJC, zato se za te bolnike priporoča sledenje s slikovnimi preiskavami glede na prizadetost parenhima jeter oz. razvitosti jetrne fibroze (1).

ZGODNJE ODKRIVANJE RJC

Za zgodnje odkrivanje bolezni je ključno t.i. presejanje populacije.

Metode zgodnjega odkrivanja morajo zadostiti določenim kriterijem:

- pogostost pojava bolezni v določeni skupini prebivalcev
- dostopnost stroškovno učinkovitega diagnostičnega testa
- sprejemljivost metode za preiskovano prebivalstvo
- dostopnost učinkovitega zdravljenja bolezni.

Namen je odkrivanje in učinkovito zdravljenje bolezni z možnostjo ozdravitve, da dosežemo zmanjšanje umrljivosti prebivalstva (1).

ZGODNJE ODKRIVANJE RJC PRI BOLNIKIH Z JETRNO CIROZO

V zahodnem svetu se RJC v 90% razvije pri bolnikih z JC. Analize odločitve in modeli stroškovne učinkovitosti kažejo, da je ukrep smiseln, če zagotovi podaljšanje življenja vsaj za 3 mesece. Omenjene raziskave stroškovne učinkovitosti so pokazale, da incidenca RJC > 1,5%/ leto upraviči zgodnje odkrivanje pri bolnikih z JC ne glede na etiologijo JC (1).

Vendar je zdravljenje RJC odvisno od napredovanja oz. »teže« jetrne

ciroze. Ko gre za napredovalo JC (Child – Pugh JC stopnje C ali dekompenzirana JC stopnje B), teh bolnikov ne moremo učinkovito zdraviti za RJC, če bolniki niso kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter. V tem primeru nadaljnje ultrazvočno presejanje za RJC ni več stroškovno učinkovito. Zgodnje odkrivanje za RJC se izvaja tudi za bolnike, ki so na listi za presaditev jeter, saj lahko pojav RJC med čakanjem na presaditev pomembno vpliva na samo izvedbo presaditve ter prednost na listi. Starost ni dejavnik vpliva za izvajanje zgodnjega odkrivanja RJC. Bolj pomembna sta bolnikova kondicija in pričakovana življenjska doba (1).

ZGODNJE ODKRIVANJE RJC PRI BOLNIKIH, KI NIMAJO JETRNE CIROZE

Bolniki s kronično okužbo s HBV, ki nimajo JC, imajo večje tveganje za pojav RJC, kot zdravo prebivalstvo, vendar manjšega, kot bolniki z JC. Čeprav za te bolnike še ni standardnega priporočila za spremljanje in zgodnje odkrivanje RJC, raziskave kažejo, da bi lahko bilo priporočljivo presejanje tudi pri teh bolnikih (1).

Bolniki s kroničnim HCV in fibrozo (Metavir F3) brez razvite JC imajo povečano tveganje za RJC. Zato je Evropsko združenje za raziskave jeter (EASL) podalo priporočila, da se izvaja presejanje za RJC pri bolnikih s kronično okužbo s HCV in prisotno F3 jetrno fibrozo (t.i. »bridging fibrosis«) (1).

Podatkov o incidenci RJC pri bolnikih z drugimi vzroki jetrne bolezni vendar brez razvite JC (npr. steatozna bolezen jeter, alkoholna bolezen jeter, bolezen kopičenja železa, ipd...) je malo. Dostopni podatki kažejo, da se RJC navadno pojavi, ko je prisotna JC. Pri bolnikih s steatozno jetrno boleznijo podatki sicer kažejo, da se v 50% RJC lahko pojavi preden je razvita JC, vendar je incidenca prenizka, da bi upravičila stroškovno učinkovitost ultrazvočnega presejanja (1).

EASLO PRIPOROČILA ZA ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA JETRNIH CELIC

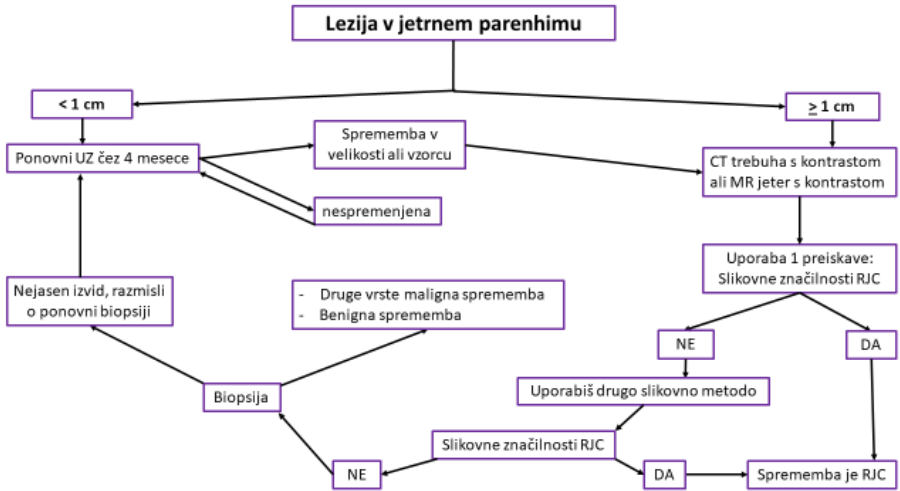
- pri vseh bolnikih z jetrno cirozo po Child-Pugh stopnje A in B
- pri bolnikih z jetrno cirozo po Child-Pugh C, ki so na listi za presaditev jeter
- pri bolnikih s kronično okužbo s HBV brez jetrne ciroze, ki imajo srednje ali visoko tveganje za pojav RJC (ocena na podlagi PAGE-B točkovnika*)
- lahko se izvaja tudi pri vseh bolnikih z jetrno fibrozo F3 brez jetrne ciroze po individualni presoji (1).

*PAGE-B točkovnik zajema starost, spol, število trombocitov pri bolnikih s kronično okužbo s HBV

PREISKAVE ZA ZGODNJE ODKRIVANJE RJC

Ultrazvok trebuha se je izkazal za najbolj učinkovito in stroškovno upravičeno metodo zgodnjega odkrivanja RJC. Kombinacija ultrazvočne preiskave z določitvijo alfafetoproteina (AFP) se pri aktivnem vnetju jetrnega parenhima ne priporoča zaradi višine lažno pozitivnih vrednosti. Pri bolnikih z dobro nadzorovanim oz. zdravljenim vzrokom jetrne ciroze ni dovolj podatkov o stroškovni učinkovitosti določanja AFP za namen zgodnjega odkrivanja RJC. Interval izvajanja preiskav za zgodnje odkrivanje je odvisen od hitrosti rasti raka do zaznavnosti in incidenca tumorja v skupini prebivalstva. Pri zgodnjem odkrivanju RJC je na podlagi raziskav smiselno ultrazvok trebuha na 6 mesecev (1).

ALGORITEM OBRAVNAVE BOLNIKA Z JETRNO CIROZO, PRI KATEREM SMO ULTRAZVOČNO ODKRILI LEZIJO V JETRIH



Slika 1. Algoritem obravnave bolnika z JC, pri katerem smo ultrazvočno ugotovili spremembo v jetrnem parenhimu (povzeto po literaturi 1).

ZDRAVLJENJE RAKA JETRNIH CELIC PRI BOLNIKU Z JETRNO CIROZO

Namen zgodnjega odkrivanja je zelo povezano z možnostmi zdravljenja RJC, zato se bomo na kratko dotaknili priporočil za zdravljenje bolnikov z znano JC in odkritim RJC.

Zdravljenje je odvisno od velikost tumorja, stopnje JC in stanja zmogljivosti bolnika (ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status) (8).

Na podlagi vseh 3 dejavnikov določimo stadij bolezni (0 – zelo zgodnja, 1 - zgodnja, 2 - vmesna, 3 – napredovala, 4 – terminalna stopnja). Zdravljenje je lahko kirurško, bodisi resekcija dela jeter, bodisi

zdravljenje s presaditvijo jeter. V Sloveniji se s presaditvijo jeter zdravi bolnike, ki so stari do vključno 65 let in so predhodno obravnavani na transplantacijskem konziliju UKC Ljubljana. Bolniki z RJC in JC se lahko zdravijo s presaditvijo jeter, če se ne ugotovijo drugi zadržki za zdravljenje s presaditvijo in dosegajo Milanski kriterij. Le-ta je opredeljen kot 1 lezija velika do 5 cm ali do 3 lezije, ki so velike do 3 cm, brez zunaj jetrne prizadetosti in brez širjenja v žile. V kolikor kirurško zdravljenje ni možno, se poslužujemo lokalnega zdravljenja z interventnimi radiološkimi metodami ali sistemskega zdravljenja. Terminalno stopnjo bolezní zdravimo podporno (3, 8).

OCENA STANJA ZMOGLJIVOSTI BOLNIKA

Za oceno stanja zmogljivosti bolnika se lahko uporabljajo različni točkovniki, eden najbolj poznanih in uporabljenih je Eastern Cooperative Oncology Group-performance status ali ECOG-PS (9).

Tabela 2. Ocena kliničnega stanja ECOG – PS (povzeto po 9)

ECOG - PS	
0	Brez simptomov bolezní
1	Simptomatski (omejen v fizičnih naporih, vendar zmore lahko ali sedeče delo, kot je npr. gospodinjenje, delo v pisarni, ...)
2	Simptomatski, < 50% časa čez dan preživi v postelji
3	Simptomatski, > 50% časa čez dan preživi v postelji, vendar ni nepokreten
4	Nepokreten (popolnoma odvisen od tuje nege in pomoči)

ZAKLJUČEK

Ultrazvok trebuha se je izkazal za učinkovito in stroškovno upravičeno metodo zgodnjega odkrivanja RJC pri bolnikih z JC. Priporoča se vsakih 6 mesecev. Zgodnje odkrivanje RJC je smiselno in stroškovno

upravičeno pri bolnikih, ki bodo zaradi RJC zdravljeni z možnostjo ozdravitve. Pomembno je vzročno zdravljenje in zdravljenje zapletov JC ter natančna ocena stanja zmogljivosti bolnikov, da jim lahko ponudimo optimalno zdravljenje tudi v primeru pojava RJC.

LITERATURA

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):817. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.020. PMID: 29628281.
2. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/ostalo/rak_v_Sloveniji_povzetek_2020.pdf
3. Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, ur. *Interna medicina*, 6. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Knjigotrštvo Buča d.o.o.; 2022. p. 664-78.
4. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023 Aug;79(2):516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990226.
5. NIJZ. Poraba alkohola in zdravstvene posledice rabe alkohola v Sloveniji v obdobju 2013-2018, trendi. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/01/Poraba-alkohola-in-zdravstvene-posledice-rabe-alkohola-v-obdobju-2013-%E2%80%93-2018-trendi.pdf>.
6. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981519; PMCID: PMC7026710.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1207. PMID: 29653741.
8. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082.
9. https://en.wikipedia.org/wiki/Performance_status

SINDROM RAZDRAŽLJIVEGA ČREVEESA – IN KAKO NAPREJ?

IRRITABLE BOWEL SYNDROME – HOW TO MOVE FORWARD?

Ana Globočnik, Andreja Ocepek

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicine,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Sindrom razdražljivega črevesa (angl. irritable bowel syndrome ali s kratico IBS) spada med motnje v interakciji črevesje-možgani. Opredelimo ga s pomočjo Rome IV kriterijev. V osnovi gre za bolnike z bolečino v trebuhu, ob tem so prisotne tudi spremembe v odvajanju blata. Glede na delež driske ali zaprtosti se bolniki delijo v štiri skupine: IBS-D, IBS-C, IBS-M, IBS-U. Sama razdelitev nosi velik pomen pri izbiri terapije, ki se razlikuje glede na prevladujoč tip odvajanja blata pri bolniku s sindromom razdražljivega črevesa. Še pred samim zdravljenjem je pomembna temeljita diagnostika, izključitev simptomov alarma in znakov ali drugih stanj, ki ji lahko napačno diagnosticiramo kot sindrom razdražljivega črevesa, imajo pa že definirano zdravljenje, ki je lahko bolj enostavno in/ali učinkovito. V primeru sindroma razdražljivega črevesa je pomemben stopenjski pristop k zdravljenju, le-to je trenutno usmerjeno predvsem k lažšanju simptomov bolečine, napihnjenosti, driske ali zaprtosti. Vključuje spremembo življenjskega sloga s športno aktivnostjo in dieto, medikamentozno zdravljenje z odvajali,

antidiaroiiki, spazmolitiki, antidepresivi ter poizkus zdravljenja s probiotiki in psihoterapijo.

Ključne besede: *sindrom razdražljivega črevesja, motnje v interakciji črevesje-možgani, Rome IV kriteriji, črevesna mikrobiota*

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is classified as a disorder of gut-brain interaction and is defined according to the Rome IV criteria. It primarily affects patients with abdominal pain, accompanied by changes in bowel movements. Based on the predominance of diarrhea or constipation, patients are divided into four groups: IBS-D, IBS-C, IBS-M, and IBS-U. This classification is crucial in choosing the appropriate therapy, which varies depending on the dominant bowel movement type in IBS patients. Before treatment, thorough diagnostics are essential to rule out alarm signs and symptoms and other conditions that may be misdiagnosed as IBS but have established simpler and/or more effective treatments. In the case of IBS, a stepwise treatment approach is important, currently focusing mainly on alleviating symptoms such as pain, bloating, diarrhea, constipation. Treatment includes lifestyle changes with physical activity and diet, medication with laxatives, antidiarrheals, antispasmodics and antidepressants, as well as the use of probiotics and psychotherapy.

Key words: *irritable bowel syndrome, disorders of gut-brain interaction, ROME IV criteria, gut microbiota*

UVOD

V definiciji sindroma razdražljivega črevesa (angl. irritable bowel syndrome ali s kratico IBS) se še danes največkrat uporablja razlaga, ki ga uvršča v skupino funkcionalnih boleznih prebavil. V nasprotju z organskimi motnjami je pri skupini funkcionalnih motenj prebavil že sama patofiziologija manj poznana in tako vzrok težko definiran, zdravljenje kompleksno in manj uspešno. To je rezultiralo v napačnem dojetanju funkcionalnih motenj, kot duševne motnje, »motnje katerim ni pomoči«, zato je skupaj z novimi diagnostičnimi kriteriji Rome IV prišlo tudi do zamenjave izraza »funkcionalne motnje« v izraz »motnje v interakciji črevesje-možgani«. Sicer daljše poimenovanje, a pravzaprav dobrodošlo, ker nas že v začetku usmeri v etiološko ozadje sindromov kot je sindrom razdražljivega črevesa (1).

DIAGNOSTIČNA OPREDELITEV

Zlati standard opredelitve sindroma razdražljivega črevesa predstavljajo kriteriji Rome IV iz leta 2016, kjer mora biti za postavitev diagnoze prisotna ponavljajoča se bolečina v trebuhu, ki traja vsaj 1 dan na teden zadnje tri mesece, ob tem pa sta prisotna še vsaj dva naslednja kriterija:

- olajšanje bolečine po odvajanju blata,
- spremenjena pogostost odvajanja blata,
- spremenjena konsistenca blata.

Sindrom razdražljivega črevesa se nato glede na strukturo blata deli na več različnih podtipov: IBS-C, IBS-M, IBS-U, IBS-D. Med njimi podtip IBS-C vključuje bolnike, ki veliko bolj pogosto kot glavno težavo, poleg bolečine, navajajo zaprtje in trdo, suho blato, podtip IBS-D zajema drugi spekter bolnikov, ki navajajo tekoče, slabo formirano blato. IBS-M je mešana motnja, IBS-U pa po anamnestičnih podatkih o odvajanju blata ne moremo opredeliti (2).

ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOŠKO OZADJE

Podatki iz leta 2022 kažejo, da je na svetu trenutno 10-23% ljudi, ki trpijo za sindromom razdražljivega črevesa(3). Pogosteje se pojavi med 20 in 40 letom starosti (4).

Največji izziv zdravnikom predstavlja večplastna patofiziologija in posledično pomanjkanje načinov zdravljenja. Trenutno je na voljo le simptomatsko zdravljenje, ki je kompleksno in večkrat neuspešno (3). Najnovejša dognanja o patofiziologiji sindroma razdražljivega črevesa govorijo o osnovni motnji - moteni komunikaciji med možgani in črevesjem, kar vpliva na motiliteto, izločanje in občutenje v gastrointestinalnem traktu ter povzroča prej omenjene simptome. Na samo komunikacijo med možgani in črevesjem vpliva več faktorjev – genetika, osebnostne značilnosti, individualno občutenje stresa, prisotnost vnetja v gastrointestinalnem traktu, spremembe v mikrobioti, posledice okužb z bakterijami, virusi, celo paraziti (5).

Pri raziskovanju vloge genetike trenutno obetajo le podatki za gen TNFSF15, ki vpliva na imunski odziv črevesja in kaže na povezavo med genom in sindromom razdražljivega črevesa. Prav tako ugotavljajo pomembnost epigenetskih spremembe kot je metilacija različnih delov DNA (6).

Pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa je bila opisana prisotnost vnetja na mikroskopski ravni, sprožena s strani imunske aktivacije ob porušeni funkcije sluznične pregrade, večkrat kot posledica akutne črevesne okužbe. Celokupna okužba s COVID-19 naj bi povečala možnost razvoja sindroma razdražljivega črevesa (4).

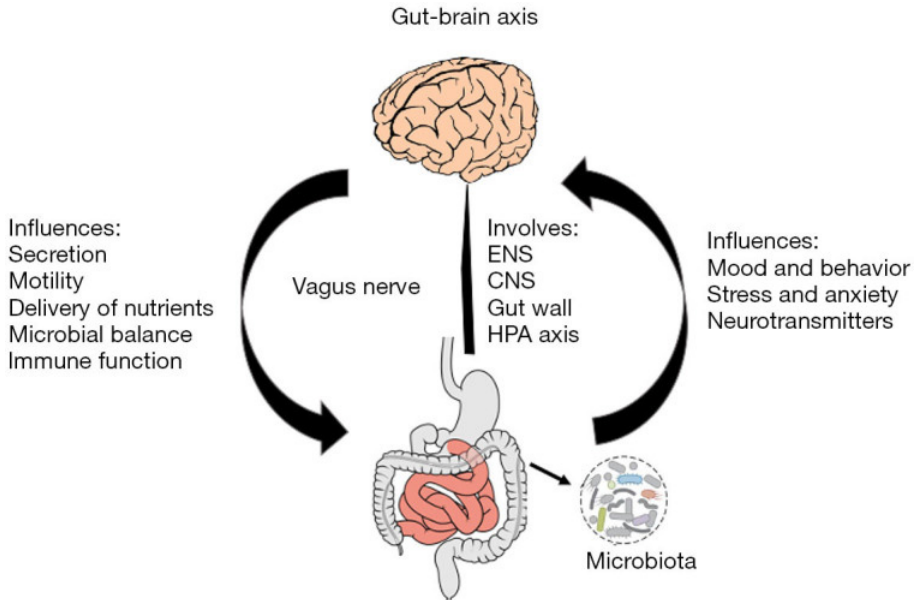
Veliko študij se v tem trenutku osredotoča na spremembe v mikrobioti. Predvsem kažejo na spremenjeno pestrost bakterij v našem črevesu in povečan delež specifičnih sevov, kot so Bifidobacterie, Lactobacilli in Enterobacterie pri ljudeh s sindromom razdražljivega črevesa. Ob tem

je prisotna zmanjšana koncentracija nepatogenih bakterij, zmanjšana odpornost telesa na patogene kolonizacije mikroorganizmov in motena funkcija mastocitov, ki vplivajo na sosednje endokrine in živčne celice, le te pa nato na spremembe v motiliteti in povišani občutljivosti živčnih vlaken. Zanimivi so rezultati raziskave kjer so pri otrocih na avtističnem spektru opravili fekalno transplantacijo po kateri so se simptomi avtizma in gastrointestinalni simptomi pomembno izboljšali (7). Vedno več raziskav poudarja pomembnost raznovrstnosti bakterijske flore ne le za vzpostavljanje zdravega črevesja, vendar tudi za normalen razvoj možganov, ki so odvisni od metabolnih produktov črevesnih mikrobov (6).

Za boljše razumevanje vplivov in posledično možnosti zdravljenja bi bilo potrebno pod drobnogled vzeti celotno povezavo med črevesjem in možgani ter vse člene te osi. Od enteričnega do centralnega živčnega sistema, črevesne stene in povezav med nevroendokrinim sistemom kar prikazuje slika 1 spodaj. Motnje se lahko začnejo na kateremkoli členu, ki je vključen v povezavo med možgani in črevesjem. Preučevani so na primer vplivi kortikoliberina na povečano motiliteto črevesja na katero vpliva tudi stres, ki ob tem dodatno še povečuje črevesno prepustnost, visceralno občutljivost in imunski odziv (6).

Med bolniki s sindromom razdražljivega črevesa naj bi kar 44% imelo anksioznost in 25% diagnozo depresije. Obstaja dilema ali so psihološki procesi tisti, ki primarno delujejo na črevo, ali motnje črevesja predpostavijo človeka za psihološka obolenja, raziskave prve teorije zaostajajo za slednjo (3).

Pričakovano pomembno vlogo igrajo nevrotransmitorji. Med črevesjem, samo mikrobioto in možgani se namreč preko njih izvaja dvosmerna komunikacija. Najbolj sta raziskana vpliva 5-HT in GABA, manj histamin in dopamin, a večina raziskav trenutno temelji na živalih (7).



Slika 1: Os črevo-možgani (6).

Popolna razčlenitev celotne osi bi presegla namen tega prispevka. So pa najnovejša dognanja s področja interakcij med možgani in črevesjem pomembna, saj so temelj iskanja terapevtskih možnosti za ljudi s sindromom razdražljivega črevesa (6).

Še preden se popolnoma posvetimo izboljševanju kvalitete življenja posameznikov z različnimi terapevtskimi možnostmi, je pomembno, da pri bolnikih izvedemo celovit diagnostični postopek, izključimo urgentna stanja, organske vzroke simptomov ali stanja, ki pogosto zavedejo k napačni diagnozi.

DIAGNOSTIKA

Kot pri vsaki diagnostiki se tudi v tem primeru vse začne z dobro in natančno anamnezo, kjer se posvetimo vzorcu abdominalne bolečine in povezanostjo z odvajanjem blata ter izključimo alarmne simptome in znake: hematohezija in melena, izguba telesne teže (>10% v zadnjih 6 mesecih), sideropenična anemija, pojav simptomov ponoči, med spanjem, ali po 50. letu starosti, družinska anamneza kolorektalnega raka ali kronične vnetne črevesne bolezni. V primeru prisotnosti kateregakoli znaka alarma je potrebna dodatna diagnostika ali v primeru obravnave v ambulanti izbranega osebnega zdravnika napotitev v gastroenterološko ambulanto ali na endoskopske preiskave. Dodatno nato izključimo stanja, ki bi posnemala sindrom razdražljivega črevesa. Pregledamo seznam redne, morda na novo uvedene terapije, izključimo celiakijo s serološkimi preiskavami, biliarno drisko po holecistektomiji, odvzamemo koprokulture in izključimo prisotnost mikrobov, ki sami po sebi povzročajo driske, na primer *Clostridium difficile*. Opravimo osnovni laboratorij s kompletno krvno sliko, pregledamo zaloge železa. Ko vse to izključimo je čas, da se opremo na že omenjene Rome IV kriterije (4). Preiskave CRP, fekalnega kalprotektina, alergij na hrano in glukozne, laktozne ali laktulozne intolerance v prvi fazi diagnostike niso priporočljivi. Kljub temu moramo, posebej pri neuspešnih poizkusih zdravljenja, pomisliti tudi na druge diferencialne diagnoze, kot so motnje evakuacijske funkcije pri disfunkciji medeničnega dna, prisotnost motorične disfunkcije z motenimi časi črevesnega prehoda, malabsorbcija in maldigestija ogljikovih hidratov, kot je laktozna intoleranca, ter idiopatska biliarna driska, kjer večja koncentracija žolčnih kislin, predvsem po holecistektomiji, povzroča povečano sekrecijo, prepustnost in stimulira motiliteto (8). Pri slednji bi namreč že samo pripravki s holestiraminom najverjetneje učinkovito lajšali simptome (5).

ZDRAVLJENJE

Čeprav je v patofiziologiji sindroma razdražljivega črevesa najbolj poudarjena ravno motena interakcija črevesje-možgani, se pri zdravljenju ne smemo več ozirati le na »možganski« del te interakcije. Dolgo smo se pri lajšanju simptomov osredotočali na hipnoterapijo, psihoterapijo in zdravila, ki modulirajo živčni sistem. Vendar je pomembno, da pri tem ne pozabimo na črevesno komponento – našo prebavo, pretekle enteritise, mikrobiom, in prepustnost črevesne bariere (8).

V prvih korakih zdravljenja je pomembna dobra vzpostavitev odnosa med zdravnikom in bolnikom, predstavitev možnosti pri spremembi življenjskega sloga in zdravil za simptomatsko zdravljenje, kot so osmotska odvajala v primeru zaprtja, loperamid pri driski in spazmolitiki za bolečino. Dodatno v primeru izstopanja stresa kot dejavnika lahko dobro deluje psihoterapija ali farmakološka terapija v namen modulacije centralnega prenosa signalov (8).

ŽIVLJENJSKI SLOG

že povečanje fizične aktivnosti naj bi izboljšalo simptomatiko sindroma razdražljivega črevesa. Večkrat pa za prvi korak lajšanja simptomov uporabimo spremembo diete. Najbolj popularna je FODMAP dieta, ki iz prehrane izključi živila z visoko vsebnostjo fermentabilnih oligosaharidov, disaharidov, monosaharidov in poliolov. Le ti povzročajo osmotski učinek, fermentacijo in produkcijo plinov. Problem diete so majhne, težko generalizirane raziskave in rezultati, ki kažejo le kratkotrajne pozitivne učinke. Vseeno več bolnikov opisuje izboljšanje simptomov ob izogibanju določenih prehranskih izdelkov, kar je pod nadzorom dietetika lahko dober začetek (5).

Dodatno je pozitivne učinke predvsem na simptome napihnjenosti in bolečine pokazala uporaba olja poprove mete v obliki, ki peroralno

nemoteno preide v črevesni del prebavne poti. Dobro delujejo topne vlaknine, ki izboljšujejo redno odvajanje blata, formirajo in mehčajo blato (4).

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

se usmerja v lajšanje simptomov zaprtosti, driske, napihnjenosti in bolečine, zato je razumljiva pomembnost identifikacije prevladujoče simptomatike in opredelitev tipa sindroma razdražljivega črevesa.

IBS-D: Lahko se poslužujemo loperamida, rifaksimina* (antibiotik z minimalno absorbcijo), za lajšanje bolečin in napihnjenosti pa spazmolitiki, triciklični antidepresivi, rifaksimini*, probiotiki. IBS-C: indijski trpotec, osmotska odvajala (izogibanje laktulozi zaradi slabšanja simptomov napihnjenosti in bolečine), za bolečino in napihnjenost poleg že omenjene terapije pri IBS-D tudi selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (5).

*pri nas odobren le preko jetrnega konzilija KOGE UKC Ljubljana.

V nadaljevanju še nekaj popularnih in pomembnih ugotovitev na področju terapevtskih metod.

PROBIOTIKI

predvsem veliko pozornosti je trenutno na uporabi probiotikov, prebiotikov in simbiotikov. Probiotiki so učinkoviti le pri IBS-D bolnikih, v primeru neučinkovitosti pa bi morali z uporabo prekiniti (4). So nabor ene ali več kultur živih bakterij, ki služijo modifikaciji črevesne flore. Specifične seve povezujejo z izboljšanjem simptomov bolečine – *Lactobacillus acidophilus* in *Lactobacillus paracasei*. Dodatno so dobrodošli tudi sevi bakterij *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Bulgaricus* in drugi. Probiotiki se že dalj časa uporabljajo za najrazličnejše indikacijah, blagodejno vplivajo na konsistenco blata in lajšajo druge nespecifične simptome zdravih posameznikov, a tudi v primeru sindroma razdražljivega črevesa raziskave obetajo dobre

rezultate. Uspešnost se vseeno razlikuje glede na uporabljene seve, raznolikost in koncentracijo sevov (9). Trenutne raziskave kažejo, da so probiotiki bolj učinkoviti od placeba, obdobje zdravljenja krajše od 8 tednov rezultira v manjšem procentu neželenih učinkov, večja količina in raznolikost sevov pa dobro vpliva na zmanjšanje bolečine (10).

PSIHOTERAPIJA

predvsem pri bolnikih, pri katerih je velika verjetnost povezave med stresom in simptomi. Raziskave kažejo na pozitiven vpliv več različnih tipov terapij, vključno s kognitivno vedenjsko in terapijo, ki je usmerjena v črevo in njegovo relaksacijo (5).

FEKALNA TRANSPLANTACIJA

(presaditev mikrobiote): je kontroverzna metoda zdravljenja disfunkcionalnega mikrobioma. V osnovi gre za presaditev blata zdravega človeka v bolnika s sindromom razdražljivega črevesa. Primarno je bila ta metoda namenjena zdravljenju bolnikov z okužbo *C. difficile*, sedaj postaja vedno bolj popularna pri drugih indikacijah. A že sama izbira metodologije in količine daje različne rezultate. Dodatno so prisotni stranski učinki, ki morda ne opravičijo tveganja. Trenutno se fekalna transplantacija kot indikacija za sindrom razdražljivega črevesa uporablja le v raziskovalne namene, pred širšo uporabo pa bo potrebno več pozitivnih rezultatov raziskovalnih del (3).

ZAKLJUČEK

Sindrom razdražljivega črevesa je pereča tema splošne javnosti in gastroenterologov, predvsem se mu intenzivno posvečajo nevrogastroenterologi, ker je na področju motenj v interakciji črevesje-možgani še mnogo odprtih in neraziskanih vprašanj. Za zdravstvene delavce na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti, ki se srečajo z ljudmi, kateri tožijo za simptomi trebušne bolečine in motene konsistence

blata, je pomemben predvsem temeljit pristop k diagnostiki in stopenjski, celovit pristop k zdravljenju. Še preden se zadovoljimo z diagnozo sindroma razdražljivega črevesa je pomembna izključitev alarmnih simptomov in znakov ter izključitev stanj za katere že poznamo učinkovite terapevtske postopke. Sindrom razdražljivega črevesa je kompleksen sindrom s še ne popolnoma raziskano patofiziologijo, bolniki pa najbolj potrebujejo posluh ter pomoč pri lajšanju simptomatike.

LITERATURA

1. What is a Disorder of Gut-Brain Interaction (DGBI) [Internet]. Rome Foundation. 2022 [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://theromefoundation.org/what-is-a-disorder-of-gut-brain-interaction-dgbi/>
2. Rome IV criteria [Internet]. Rome Foundation. 2020 [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
3. Zhang T, Ma X, Tian W, Zhang J, Wei Y, Zhang B, et al. Global research trends in irritable bowel syndrome: A bibliometric and visualized study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022;9:922063. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.922063>
4. Hemy AR, Zhu K. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in the primary care setting [Internet]. *Bcmj.org*. [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://bcmj.org/articles/diagnosis-and-management-irritable-bowel-syndrome-primary-care-setting>
5. Farmer AD, Wood E, Ruffle JK. An approach to the care of patients with irritable bowel syndrome. *CMAJ* [Internet]. 2020;192(11):E275–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.190716>
6. Tang H-Y, Jiang A-J, Wang X-Y, Wang H, Guan Y-Y, Li F, et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021;9(14):1187. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-21-2779>
7. Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, et al. Neurotransmitter and intestinal interactions: Focus on the Microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:817100. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.817100>
8. Camilleri M, Boeckxstaens G. Irritable bowel syndrome: treatment based on pathophysiology and biomarkers. *Gut* [Internet]. 2023;72(3):590–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328515>
9. Sharma S, Kumar S, Sajjad S, Sharma S. Probiotics in irritable bowel syndrome: A review article. *Cureus* [Internet]. 2023;15(3):e36565. Available from: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.36565>
10. Yang R, Jiang J, Ouyang J, Zhao Y, Xi B. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2024;60:362–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.02.025>

SLEDENJE BOLNIKOV S KRONIČNO VNETNO ČREVESNO BOLEZNIJO, KI PREJEMAJO NAPREDNO TERAPIJO

MONITORING OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE RECEIVING ADVANCED THERAPY

Nataša Smrekar

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

POVZETEK

Sledenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), ki prejemajo napredno terapijo, je ključnega pomena za zagotavljanje optimalnega zdravljenja in preprečevanje zapletov. Napredne terapije, kot so biološka zdravila (npr. inhibitorji TNF, anti-integrini ali anti-IL-12/23 in anti IL-23) in male molekule, so namenjene zmanjšanju vnetja in doseganju dolgotrajne remisije. Zaradi možnosti resnih stranskih učinkov in variabilnosti v odzivu, je potrebno natančno spremljanje teh bolnikov. Pravilno sledenje omogoča pravočasne prilagoditve terapije, kar pomaga pri doseganju dolgoročnih ciljev zdravljenja, zmanjševanju zapletov bolezni ter zdravljenja in ohranitvi kakovosti življenja bolnikov.

Ključne besede: *kronična vnetna črevesna bolezen, napredna terapija, sledenje bolnikov*

ABSTRACT

Monitoring of patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD) receiving advanced therapy is critical to ensure optimal treatment and prevent complications. Advanced therapies such as biologics (eg, TNF inhibitors, anti-integrins or anti-IL-12/23 and anti-IL-23) and small molecules are aimed at reducing inflammation and achieving long-term remission. Because of the potential for serious side effects and variability in response, close monitoring of these patients is necessary. Correct follow-up enables timely adjustments of therapy, which helps in achieving long-term treatment goals, reducing complications of the disease and treatment, and maintaining patients' quality of life.

Key words: *inflammatory bowel disease, advanced therapy, monitoring*

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je kronično stanje, ki nezdravljeno vodi v trajno poškodbo organa. Pravočasno in učinkovito zdravljenje je ključno za preprečevanje napredovanja bolezni in nastanka nepopravljivih strukturnih in funkcijskih poškod črevesja (1). Za obvladovanje bolezni imamo na voljo številna zdravila, vendar še vedno ena tretjina bolnikov na zdravljenje ne odgovori, pri drugi tretjini pa opažamo nezadosten odziv ali izgubo odziva na zdravljenje (1). Proaktivno spremljanje je zato bistvenega pomena za bolnike s KVČB, med aktivno fazo za oceno terapevtskega odziva in v remisiji za oceno recidiva ali pojava kolorektalnega raka (1, 2). Za spremljanje uporabljamo različne točkovnike in časovne smernice, ki so za ulcerozni kolitis (UC) in Crohnovo bolezen (CB) različni (STRIDE -II kriteriji) (2). Glede na najnovejše smernice evropskih združenj ECCO-ESGAR je za oceno uspešnosti zdravljenja KVČB potrebna kombinacija kliničnih, laboratorijskih, endoskopski in radiološki parametrov (1, 3, 4). Pravilno sledenje omogoča pravočasne prilagoditve terapije, kar pomaga pri doseganju dolgoročnih ciljev zdravljenja, zmanjševanju zapletov bolezni ter zdravljenja in ohranitvi kakovosti življenja bolnikov (3, 4).

CILJI SLEDENJA BOLNIKOV NA NAPREDNI TERAPIJI

Ocenjevanje in spremljanje kliničnega odziva

Redno vrednotenje simptomov, kot so bolečine v trebuhu, driska, prisotnost krvi na blatu, nujni pozivi na blato in utrujenost, pomaga oceniti učinkovitost zdravljenja. Še vedno uporabljamo Harvey-Bradshaw indeks pri CB in delni Mayo točkovnik pri UC (1, 4). V zadnjem času vse bolj uporabljamo PRO2 točkovnik, kjer o svoji bolezni poročajo bolniki, saj se njihovo dožemanje bolezni zelo razlikuje od zdravnikove (5). Za dobro dolgotrajno spremljanje bolnikov doseganje klinične remisije ni zadostno, saj je dokazano, da imajo bolniki, ki so jih spremljali samo glede na klinični odziv, nižjo stopnjo zacelitve sluznice (CALM študija) (6).

Ocena kakovosti življenja

Sledenje mora vključevati oceno splošne kakovosti življenja bolnikov, saj lahko zdravljenje vpliva na njihovo vsakodnevno življenje, socialne dejavnosti in duševno zdravje (7).

Ocenjevanje in spremljanje biokemičnega odziva - laboratorijski parametri:

bolnikom na napredni terapiji ob kontrolah redno kontroliramo laboratorijske parametre - spremljamo vnetno dogajanje kot tudi delovanje jeter, ledvic ter morebitne spremembe v ravni levkocitov, da pravočasno odkrijemo morebitne stranske učinke zdravljenja. Za ocenjevanje biokemičnega odziva na terapijo uporabljamo serumske in fekalne biomarkerje (1). Idealen biomarker bi moral biti zanesljiv v smislu občutljivosti, specifičnosti in ponovljivosti, neinvaziven ter poceni in kinetično stabilen. Od serumskih markerjev uporabljamo C-reaktivnim proteinom (CRP), ki je dokaj specifičen vendar slabo občutljiv. 20-25% bolnikov s CB in večina bolnikov z UC se ob zagonu bolezni ne odzove s povišanim CRP-jem (1, 8, 9). Po drugi

strani se je CRP izkazal kot odličen marker za napoved odziva na zdravljenje z biološkimi zdravili, saj zgodnja normalizacija CRP po indukciji napoveduje dolgotrajno klinično remisijo (1, 8, 9). Fekalni kalprotektin (FC) je najbolj uporabljen biomarker v klinični praksi, saj dobro kolerira z vnetjem v črevesju. Ima pa nekatere slabosti, kot je slaba občutljivost pri izolirani ilealni CB, dnevna variabilnost pri posamezniku in težko zbiranje v primeru odvajanja tekočega blata (1, 8, 9). Ravno tako FC ni specifičen za KVČB, saj je lahko povišan pri okužbah črevesja različne etiologije, tumorjih prebavil, jemanju zdravil (nesteroidni antirevmatiki, zaviralci protonske črpalke, sartani) in stanjih, ki posnemajo KVČB (celiakija, cistična fibroza, juvenilna polipoza, mikroskopski kolitis, divertikulitis....) (8, 9).

Merjenje ravni zdravila in protiteles:

Pri bioloških zdravilih je pogosto potrebno spremljanje koncentracije zdravila v krvi ter morebiten razvoj protiteles proti zdravilu, kar lahko vpliva na učinkovitost terapije zlasti v primeru zdravljenja z zaviralci tumor nekroznega faktorja alfa (inhibitorji TNF alfa) (10).

Ocenjevanje endoskopskega odziva in endoskopsko spremljanje:

endoskopija ima ključno vlogo pri ocenjevanju aktivnosti bolezni in odziva na zdravljenje. Za oceno aktivnosti uporabljamo enostavni endoskopski točkovnik SES-CD pri CB in endoskopski točkovnik eMayo pri UC (1, 3, 4, 11). Doseganje zacelitve sluznice je pomembno tako pri UC kot CB, saj se zmanjša raba kortikosteroidov, število hospitalizacij, operacij in poškodb črevesja. V prihodnosti bo potrebno doseči tudi histološko remisijo (odsotnost nevtrofilcev v epiteliju) pri UC, saj imajo tisti, ki jo dosežejo, manjše tveganje za ponovitev bolezni. Endoskopske preiskave so pomembne tudi pri odkrivanju zgodnjih displazij in kolorektalnega karcinoma, predvsem pri bolnikih s UC, bolnikih s primarnim sklerozirajočim holangitisom in bolnikih s

pozitivno družinsko anamnezo o kolorektalnem raku (1, 3, 4, 11).

Ocenjevanje in spremljanje odziva s slikovnimi preiskavami:

prečno slikanje (cross – sectional imaging) ima pomembno vlogo pri vrednotenju in spremljanju transmuralnega celjenja. S slikovnimi preiskavami lahko ugotavljamo tudi zaplete CB (fistule, abscesi, stenoze). Najbolj razširjen način slikanja je magnetno resonančna enterografija (MRE), v primeru kontraindikacije pa enterografija s računalniško tomografijo (CTE). Vse bolj postaja uporabna preiskava “point of care ultrasound” (POCUS), ki predstavlja neinvazivno, poceni in ponovljivo ultrazvočno preiskavo črevesja s katero lahko spremljamo terapevtski odziv pri KVČB (12).

Obvladovanje stranskih učinkov:

Nekatera biološka zdravila lahko povečajo tveganje za okužbe, malignome ali druge sistemske zaplete, zato je pomembno, da se redno preverja zdravstveno stanje bolnika in hitro prepozna morebitne težave (1).

ZAKLJUČEK

Sledenje bolnikov KVČB, ki prejemajo napredno terapijo, je ključnega pomena za zagotavljanje optimalnega zdravljenja in preprečevanje zapletov. Mednarodno soglasje STRIDE-II je razvilo preprost algoritem za doseganje ciljev zdravljenja pri teh bolnikih. Prvi korak je doseganje klinične remisije, čemur sledi normalizacija biomarkerjev (v serumu in blatu) in končno doseganje zacelitve sluznice. Transmuralna zacelitev pri CB in histološka remisija pri UC trenutno še nista formalna cilja.

LITERATURA

1. Vitello A, Maida M, Shahini E, Maracuso FS, Orlando A, et al. Current Approaches for Monitoring of Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Review. *J Clin Med* 2024; 13(4):1008.
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D’Amico F, Dhaliwal J, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting

Therapeutic Targets in Inflammatory Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160:1570-83.

3. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, et al. ECCO-ESGAR Guidelines for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13(2):144-64.
4. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, et al. ECCO-ESGAR Guidelines for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019; 13(3):273-84.
5. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians from the IBD GAPPS Survey. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27:1942-53.
6. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:2779-89.
7. Rochelle TL, Fidler H. The importance of illness perceptions, quality of life and psychological status in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Health Psychol* 2013; 18:972-83.
8. Ananthakrishnan AN, Adler J, Chachu KA, Nguyen NH, Siddique SM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2023; 165:1367-99.
9. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, Cohen BL, Velayos ES, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2023; 164:344-72.
10. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 116 (10):2014-25.
11. Daperno M. Endoscopy in IBD: When and How?. *Diagnostics* 2023; 13 (22):3423.
12. Kucharzik T, Tielbeek J, Carter D, Taylor SA, Tolan D, et al. ECCO-ESGAR Topical Review on Optimizing Reporting for Cross-Sectional Imaging in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2022; 16(4):523-43.

ENDOSKOPSKO SLEDENJE PO ODSTRANITVI POLIPOV DEBELEGA ČREVEESA

ENDOSCOPIC FOLLOW-UP AFTER REMOVAL OF COLON POLYPS

Daniel Dodić

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni
klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Sledenje bolnikov po endoskopski odstranitvi polipov debelega črevesa pomembno prispeva k zmanjševanju incidence in umrljivosti zaradi raka debelega črevesa in danke. Večina rakov debelega črevesa in danke nastane iz predrakavih sprememb – polipov, med katerimi so najbolj pogosti tubularni adenomi in serirani polipi. V prvi vrsti je najbolj pomembna visoko kakovostna kolonoskopija z ustrežno tehniko endoskopske odstranitve odkritih polipov. Nato je pomembno določiti ustrezen interval kontrolne kolonoskopije na osnovi več dejavnikov in sicer v prvi vrsti glede na število, velikost in histološki tip polipov.

V zadnjih petih letih so bile objavljene številne raziskave in meta analize, ki so bile osnova za sprejetje novih ameriških in evropskih priporočil za sledenje bolnikov po odstranitvi adenomov in zgodnjih rakov debelega črevesa in danke. Leta 2022 so bile objavljene obnovljene smernice Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH)

za sledenje bolnikov po endoskopski odstranitvi polipov in operacijah raka debelega črevesa in danke, v katerem so upoštevali predvsem priporočila Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo (ESGE). V prispevku predstavimo novosti in pomembna priporočila za lažje in ustrezno uvrščanje bolnikov v kolonoskopski nadzor po polipektomiji.

Ključne besede: *polipi črevesja, sledenje, rak debelega črevesja in danke, sledenje, nova priporočila*

ABSTRACT

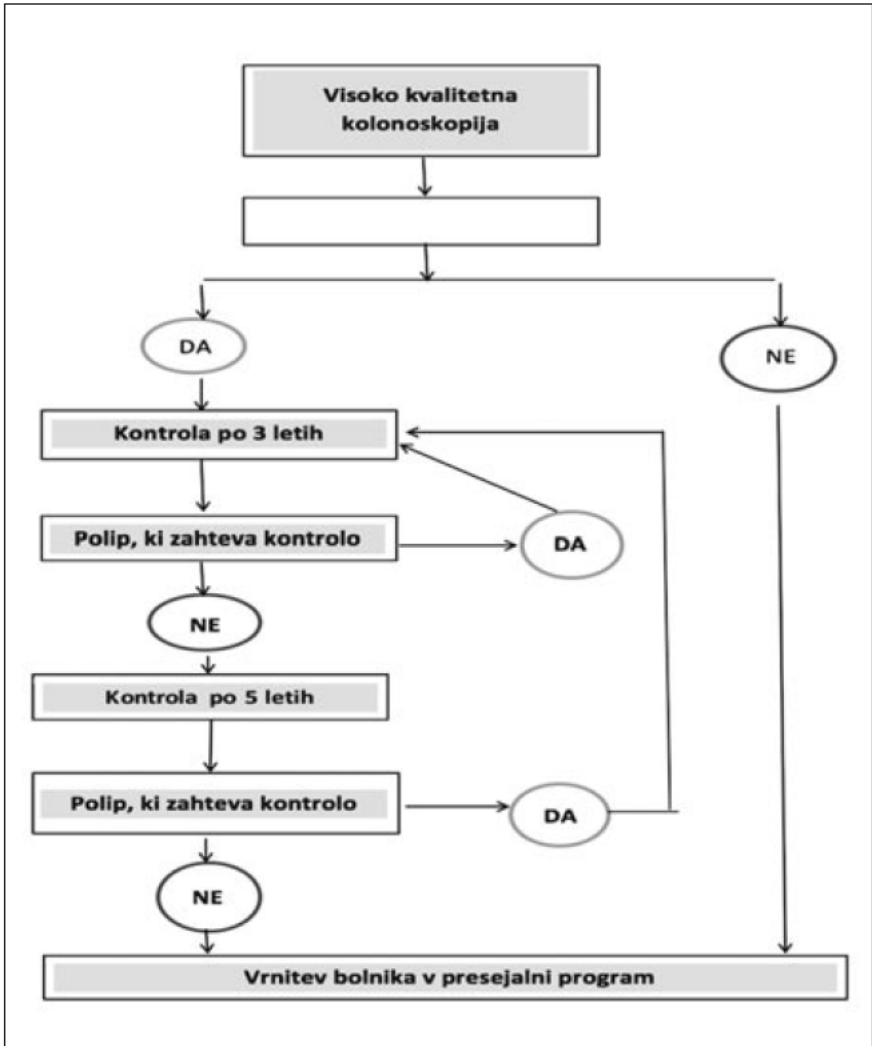
Follow-up of patients after endoscopic removal of colon polyps significantly contributes to reducing the incidence and mortality from colorectal cancer. Most colorectal cancers arise from precancerous changes - polyps, the most common of which are tubular adenomas and serrated polyps. First of all, the most important thing is a high-quality colonoscopy with an appropriate technique for the endoscopic removal of detected polyps. Then, it is important to determine the appropriate interval for control colonoscopy based on several factors, primarily according to the number, size and histological type of polyps.

In the last five years, many studies and meta-analyses have been published, which were the basis for the adoption of new American and European recommendations for the follow-up of patients after the removal of adenomas and early cancers of the colon and rectum. In 2022, renewed guidelines of the Slovenian Association for Gastroenterology and Hepatology (SZGH) were published for the follow-up of patients after endoscopic removal of polyps and operations for colon and rectal cancer, in which the recommendations of the European Association for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) were taken into account. In this article, we present novelties and important recommendations for easier follow-up of patients after polypectomy.

Key words: *polyps, colorectum, colorectal cancer, surveillance, new recommendations*

UVOD

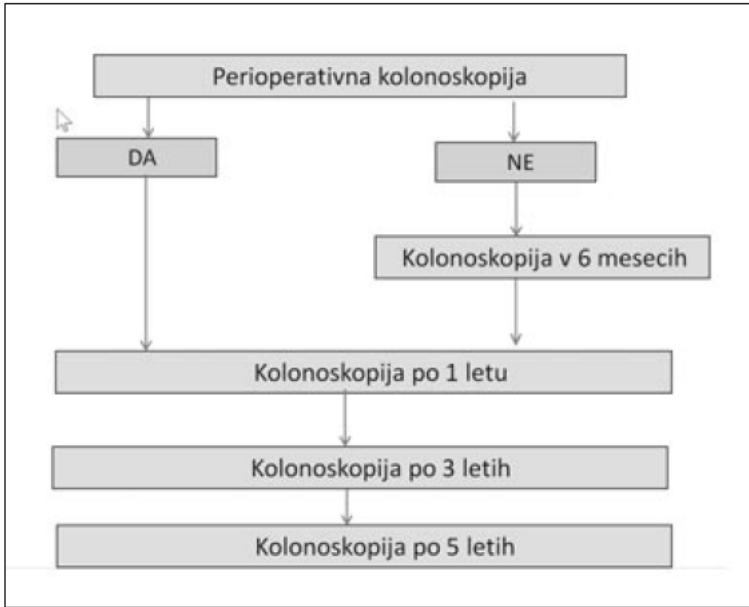
Razlog, da izvajamo kontrolne kolonoskopije po polipektomiji neoplastičnih polipov, temelji na predpostavki, da bolniki, ki razvijejo polipe, slednje lahko razvijejo ponovno – torej po že opravljeni polipektomiji. Pomemben dejavnik za razvoj intervalnega oziroma po-kolonoskopskega raka je kakovost kolonoskopije. Na podlagi več raziskav naj bi bilo približno 50% vseh intervalnih karcinomov posledica zgrešenih polipov med izhodiščno preiskavo in ne posledica agresivnejše biologije teh tumorjev (1). Temeljne raziskave, na podlagi katerih določamo intervale kontrolnih kolonoskopij segajo v leto 1993. Najnovejša priporočila ESGE in US Multi Society Task Force iz leta 2020 vsebujejo strukturirana navodila za sledenje na osnovi nanjovejših raziskav (2,3). Glavni poudarek obeh smernic je na pomenu kvalitetne prve kolonoskopije in podaljševanje intervalov kontrolnih kolonoskopij. Glavni dejavniki za določitev intervala kontrolne kolonoskopije so število odstranjenih polipov, velikost polipa (meja 10 mm še danes predstavlja ločnico za t.i. “napredovali adenom”) ter displazija visoke stopnje ne glede na velikost. V nadaljevanju predstavljamo najnovejša slovenska priporočila za sledenje bolnikov po polipektomiji na osnovi posodobljenih smernic ESGE iz leta 2020 (3,4).



Slika 1. Nova slovenska priporočila za sledenje bolnikov po endoskopski polipektomiji

1. Sprememba pri izrazih – v novejših priporočilih je priporočljiva uporaba izraza »polip« namesto »lezija« ali »neoplazija«, saj slednja dva izraza lahko imata negativne konotacije tako za medicinsko kot za nemedicinsko populacijo. Iz podobnih razlogov so opustili izraze »visoko tveganje« in »nizko tveganje«, ko se nanaša na bolnike ali polipe, nadomestili so jih s »potrebo« ali »ni potrebe« po endoskopskem sledenju.

2. Visoko kakovostna izhodiščna kolonoskopija – med glavnimi poudarki v teh smernicah. Izpostavlja se pomen dobre čistosti črevesja, doseganje cekuma, ustreznosti adenoma detection rate (ADR)/število kolonoskopij z najdenim vsaj 1 adenomom/ endoskopista, ustrezne tehnike pri odstranjevanju polipov in uporaba kolonoskopov visoke ločljivosti z možnostjo virtualne kromoendoskopije. V primeru dvoma o popolnosti endoskopske resekcije za polipe manjše od 20 mm, kot so pozitivni ali nedoločeni resekcijski robovi pri patologiji ter neprimerna očiščenost za preiskavo je priporočljiva zgodnja ponovna kolonoskopija v roku 1 leta.
3. Kontrolna kolonoskopija ni potrebna - še eno najpomembnejših novih priporočil ESGE je, da kontrolna kolonoskopija ni več potrebna po kompletni odstranitvi od 1 do 4 adenomov < 10 mm z nizko stopnjo displazije, neodvisno od prisotnosti vilozne komponente ter v primeru sesilne serirane lezije (SSL) < 10 mm brez displazije. Te bolnike lahko vključimo v presajalni program. Če bolnik ne sodeluje v presejalnem programu, mu svetujemo, naj opravi naslednjo kontrolno kolonoskopijo čez 10 let. Endoskopsko sledenje prav tako ustavimo pri starosti 80 let, lahko pa tudi prej v primeru bolnika z omejenim predvidenim pričakovanim preživetjem glede na spremljajoče bolezni.
4. Prva kolonoskopska kontrola – je potrebna po 3 letih v primeru odstranitve adenoma > 10 mm, adenoma z visoko stopnjo intraepitelijske neoplazije, > 5 adenomi, sesilna serirana lezija (SSL) > 10 mm ali SSL z displazijo.
5. Druga kolonoskopska kontrola - če pri prvi kontrolni kolonoskopiji najdemo nove polipe, ki zahtevajo sledenje, naslednjo kontrolno kolonoskopijo naredimo po 3 letih. Če pri prvi kontrolni kolonoskopiji ne najdemo novih polipov, je potrebna naslednja kontrolna kolonoskopija po 5 letih.
6. Odstranitev polipa po delih (angl. "Piecemeal resection") - Pri odstranitvi polipa > 20 mm po delih je potrebno kolonoskopijo ponoviti v 3–6 mesecih. Nato je potrebna naslednja kontrola po 12 mesecih. Potrebna je uporaba endoskopov visoke ločljivosti in kromoendoskopija, rutinske biopsije mesta odstranitve polipa niso potrebne.
7. Genetsko svetovanje - pri bolnikih z > 10 polipi obstaja možnost, da imajo katerega od genetskih sindromov s povečanim tveganjem za kolorektalni rak kot so FAP (družinska polipoza) ali MAP (MUTYH povezana polipoza). Te bolnike je potrebno poslati na genetsko svetovanje.
8. Družinska anamneza o raku debelega črevesa - pri bolnikih z družinsko anamnezo kolorektalnega raka ni potrebno spreminjati časovni interval za kontrolne kolonoskopije glede na ostalo populacijo. Sorodnikom bolnikov s kolorektalnim rakom v prvem redu ponudimo prvo preventivno kolonoskopijo v starosti 10 let pred starostjo obolelega člana družine.
9. Simptomatski pacienti - če se pri bolniku pred naslednjo planirano kolonoskopijo pokažejo simptomi alarma kot so krvavitve iz prebavil, slabokrvnosti, hujšanje ali izločanje sluzi, je bolnika potrebno napotiti na predčasno kolonoskopijo.
10. Sledenje po operaciji kolorektalnega raka s kontrolnimi kolonoskopijami je smiselno. Kvalitetna celotna in izhodiščna kolonoskopija je potrebna pri vseh bolnikih pred operacijo ali v 6 mesecih po operaciji. Naslednje kontrole kolonoskopije so potrebne 1 leto, 3 leta in 5 let po operaciji.



Slika 2. Endoskopske kontrole po operaciji raka debelega črevesja in danke

ZAKLJUČEK

Glavni cilj posodobljenih smernic ESGE za postpolipektomijski endoskopski nadzor je vključitev najnovejših dokazov in izsledkov številnih raziskav v klinična priporočila, ki so zelo dobro strukturirana za poenostavljeno vsakodnevno klinično uporabo. Prejšnja priporočila iz leta 2013 so temeljila predvsem na ocenah tveganja napredovale neoplazije (napredovali adenom ali kolorektalni rak) glede na endoskopske in histološke značilnosti pri izhodiščni kolonoskopiji. Osnovni poudarek najnovejših evropskih smernic je na pomenu kvalitetne prve kolonoskopije in podaljševanju intervalov kontrolnih kolonoskopij. Na ta način se bo lahko več kolonoskopij namenilo bolnikom za prvo preiskavo in s tem se bodo delno skrajšale čakalne dobe.

LITERATURA

1. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, idr. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut* 2014; 63:949–56.
2. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020 Mar;158(4):1131–1153.e5.
3. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020 Aug;52(8):687–700.
4. Tepeš, B., Štabuc B., Plut S., Stefanovič S., Priporočila za sledenje bolnikov po endoskopski odstranitvi polipov in po operacijah raka debelega črevesja in danke, *Gastroenterolog* 2022; 2: 75–83.

SLEDENJE BOLNIKA S SINDROMOM KRATKEGA ČREVESA IN PARENTERALNO PREHRANO NA DOMU

FOLLOW-UP OF A PATIENT WITH SHORT BOWEL SYNDROME AND HOME PARENTERAL NUTRITION

Andreja Ocepek

*Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor*

POVZETEK

Sindrom kratkega črevesa (SKČ) nastane, ko ostane manj kot 200 cm tankega črevesa, najpogosteje po kirurških resekcijah zaradi mezenterialne ishemije ali kronične vnetne črevesne bolezni. SKČ poveča tveganje za odpoved prebavil, ko absorpcija hranil, vode in elektrolitov ne zadostuje, zato je pogosto potrebna dolgotrajna parenteralna prehrana na domu (PPD). PPD zagotavlja hranila, kadar oralno ali enteralno prehranjevanje ni dovolj, njen cilj pa je vzdrževanje ustreznega prehranskega stanja in preprečevanje zapletov. Bolniki se lahko rehabilitirajo z uživanjem hrane in prehranskih dodatkov, kar lahko zmanjša potrebo po PPD. Uporabljajo se tudi zdravila za upočasnitev peristaltike in izboljšanje absorpcije. PPD zahteva redno spremljanje prehranskega in zdravstvenega stanja bolnika, saj lahko privede do zapletov, kot so okužbe katetra, tromboze, jetrne bolezni, žolčni kamni in presnovne bolezni kosti.

Sledenje bolnika s PPD zahteva več-disciplinarni tim in sodelovanje strokovnjakov z različnih področij.

Ključne besede: *odpoved prebavil, sindrom kratkega črevesa, parenteralna prehrana na domu, sledenje*

ABSTRACT

Short bowel syndrome (SBS) occurs when less than 200 cm of small intestine remains, most commonly after surgical resections for mesenteric ischaemia or chronic inflammatory bowel disease. SBS increases the risk of intestinal failure, when absorption of nutrients, water and electrolytes is insufficient, and long-term home parenteral nutrition (HPN) is often required. HPN provides nutrients when oral or enteral nutrition is not sufficient and aims to maintain adequate nutritional status and prevent complications. Patients can be rehabilitated by taking food and nutritional supplements, which can reduce the need for HPN. Medications are also used to slow peristalsis and improve absorption. HPN requires regular monitoring of the patient's nutritional and general health status as it can lead to complications such as catheter infections, thrombosis, liver disease, gallstones and metabolic bone disease. The follow-up of patient on HPN requires a multidisciplinary team and the collaboration of experts from different fields.

Key words: *intestinal failure, short bowel syndrome, home parenteral nutrition, follow-up*

UVOD

Parenteralna prehrana pomeni za bolnike s kronično odpovedjo prebavil zdravljenje, ki jim rešuje življenje. Do odpovedi prebavil lahko pride zaradi različnih vzrokov, najpogostejši, pri cca. 2/3 bolnikov, je sindrom kratkega črevesa (1).

SINDROM KRATKEGA ČREVESA

O sindromu kratkega črevesa (SKČ) govorimo, ko ostane manj kot 200 cm tankega črevesa. SKČ je običajno posledica obsežnih kirurških resekcij zaradi mezenterialne ishemije ali kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB), v redkih primerih pa zaradi prirojene bolezni kot so malformacije črevesja ali gastroshiza. SKČ delimo na tri anatomske oblike: končna jejunostomija, jejunokolična anastomoza in jejunoilealna anastomoza z ohranjeno ileocekalno valvulo in debelim črevesom (2,3). Shematsko so prikazane na sliki 1 (3).



Slika 1: Anatomske oblike sindroma kratkega črevesa (povzeto po 3).

Nezadostna dolžina tankega črevesa je povezana z velikim tveganjem za razvoj odpovedi črevesja in potrebo po parenteralni podpori (3).

ODPOVED PREBAVIL

Do odpovedi prebavil pride, kadar njihovo delovanje ne zadostuje za absorpcijo bistvenih makrohranil, vode in elektrolitov in je za ohranjanje zdravja in/ali rasti potrebno intravensko dodajanje le-teh. Kadar je absorpcijska sposobnost črevesa zmanjšana, vendar ni potrebna parenteralna podpora govorimo o prizadetosti prebavil (2,4).

Odpoved prebavil lahko razvrstimo glede na funkcijo, patofiziološke mehanizme in klinične potrebe (2). Funkcionalna opredelitev razlikuje tri tipe: tip I je akutno, kratkoročno stanje, ki običajno samo izzveni; tip II je daljše akutno stanje, pogosto pri presnovno nestabilnih bolnikih, kjer je potrebna kompleksna več-disciplinarna oskrba in intravensko dodajanje v obdobju tednov ali mesecev; tip III je kronično stanje pri presnovno stabilnih bolnikih, pri katerih je potrebno intravensko dodajanje v obdobju več mesecev ali let in je lahko reverzibilno ali ireverzibilno (2-4). Upoštevajoč patofiziološke mehanizme, ki povzročijo odpoved prebavil, jo klasificiramo v: sindrom kratkega črevesja, črevesno fistulo, intestinalno dismotiliteto, mehansko obstrukcijo in obsežno obolenje sluznice tankega črevesa. Klinična opredelitev kronične odpovedi prebavil pa ločuje podtipe glede na potrebe po energiji in volumnu intravenskega nadomeščanja (2,4). Ko so prebavila prekomerno poškodovana ali terapija neuspešna, bolniki z ireverzibilno okvaro prebavil potrebujejo dolgotrajno parenteralno prehrano (PP). Presaditev črevesja ali dela prebavil se kot terapevtska možnost uporablja zelo redko (4).

PARENTERALNA PREHRANA NA DOMU

Parenteralna prehrana je vrsta medicinske prehranske terapije zagotovljena z intravenskim dajanjem hranil, kot so aminokisljine, glukoza, lipidi, elektroliti, vitamini in elementi v sledovih. Lahko je popolna (ali izključna) PP, ki v celoti zadovoljuje bolnikove prehranske

potrebe, ali kot dodatna (delna ali komplementarna) PP, kjer je del prehrane zagotovljen peroralno ali enteralno. PP se lahko uporablja v bolnišničnem ali v domačem okolju, v slednjem primeru govorimo o parenteralni prehrani na domu (PPD) (1,5). PPD je indicirana pri tistih bolnikih, pri katerih ni mogoče zagotoviti prehranskih potreb po oralni in/ali enteralni poti ter ki jih je mogoče varno zdraviti zunaj bolnišnice (5).

PPD je lahko:

1. primarna terapija, ki rešuje življenja bolnikov s kronično odpovedjo prebavil zaradi benignih bolezni,
2. prehranska terapija odpovedi prebavil zaradi malignih obolenj, ki se pogosto prehodno pojavi med zdravljenjem,
3. paliativna prehrana v poznih fazah končne bolezni, da se prepreči smrt zaradi podhranjenosti bolnika vključenega v program paliativne oskrbe,
4. občasno oblika prehranjevanja za preprečevanje ali zdravljenje podhranjenosti pri bolnikih z delujočim črevesjem, ki zavračajo medicinsko prehrano po oralni/enteralni poti.

Cilj in značilnosti programa PPD ter posebne potrebe bolnika se lahko med štirimi kliničnimi scenariji razlikujejo (5). Za izvajanje dolgotrajne PP na domu (PPD) je potrebno zadostiti številnim pogojem in zahtevam. Kot prvo mora bolnik imeti potrjeno diagnozo podaljšane odpovedi prebavil, ki bi nezdravljena vodila v poslabšanje prehranskega stanja in/ali statusa tekočine, ter opravljen neuspeh poskus enteralnega prehranjevanja, kadar je to smiselno in izvedljivo (2). Za potrebe PP mora biti zagotovljena intravenska pot. Praviloma se za dolgotrajno PPD svetuje ena od oblik centralnega venskega katetra (CVK) vstavljenega v zgornjo votlo veno (vena cava superior) preko podključnične ali notranje jugularne vene na desni strani npr. venski port (VAP) ali venski kateter s podkožnim tunelom (npr. Hickman-ov

ali Broviac-ov kateter). Pomembno je, da lahko mesto izstopa katetra bolnik dobro vidi in da mu je kateter dostopen za samooskrbo (2).

Bolnik sam ali svojec, ki bo izvajal aplikacijo PPD, mora biti v nadzorovanem, praviloma bolnišničnem okolju, ustrezno izobražen o vseh postopkih PP, nujnih higienskih standardih in možnih zapletih, da jih lahko pravočasno prepozna in pravilno ukrepa. Edukacija traja 2-3 tedne in je prilagojena posameznikovemu dožemanju, znanju in veščinam. Izvaja jo več-disciplinarni tim z znanjem o PPD. Tekom hospitalne obravnave se določi tudi predvidena sestava in količina medicinske prehrane ter po zaključenem izobraževanju bolnik odpusti v domače okolje v presnovno stabilnem stanju ter tekočinsko-elektrolitsko-kislinskem ravnovesju (2). Za izvedbo PPD se bolniku zagotovi vse potrebne pripomočke in oskrba z medicinsko prehrano ter potrebnimi zdravili z odobritvijo Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Pri bolnikih s SKČ se izvajajo tudi postopki rehabilitacije črevesja, saj lahko skozi čas privedejo do zmanjšanja potreb ali celo ukinitve PPD. Svetuje se uživanje običajne hrane s polnovrednimi živili in bolnike se spodbuja, da malabsorpcijo hranil nadomestijo s hiperfagijo. Z dodajanjem standardnih, polimernih oralnih prehranskih dodatkov med obroki se lahko poveča skupni vnos energije. Odvisno od anatomskega tipa SKČ se svetujeta razmerje in vrsta zaužitih makrohranil (ogljikovi hidrati napram maščobam), volumen izotoničnih tekočin (npr. oralna rehidracijska sol) in nadomeščanje vitaminov in esencialnih hranil (2,4). Prehransko svetovanje vodi izkušen klinični dietetik z znanjem o PPD in ga prilagaja potrebam, prehranskim navadam in željam bolnika.

Dodatno se bolnikom s SKČ predpisuje antisekretorna in antimotilitetna zdravila kot so zaviralci protonske črpalke in loperamid, s katerimi se zmanjša izločanje želodčnega soka, upočasn

peristaltika, s tem podaljša čas prehajanja črevesne vsebine in omogoči boljša absorpcija hranil, tekočine in natrija ter zmanjšajo izgube z blatom. Nadomeščanje encimov trebušne slinavke, uporaba vezalca žolčnih soli holestiramina, antibiotično zdravljenje, uporaba oktreotida ter zdravljenje z rastnim dejavnikom (npr. analogom glukagonu podobnega peptida-2 ali GLP-2 teduglutidom) pridejo v poštev v določenih kliničnih primerih (2,4).

Medikamentozno zdravljenje mora biti prilagojeno posameznemu bolniku po natančni oceni absorpcijske sposobnosti ostanka črevesja in ob poznavanju fizikalno-kemijskih in farmakokinetičnih lastnosti zdravil ter ustrezno nadzorovano (2).

SLEDENJE BOLNIKA S PPD

Ambulantno sledenje bolnika, ki prejema PPD, izvaja več-disciplinarni tim. Redno sodelujejo v obravnavi zdravnik specialist z znanjem klinične prehrane, klinični dietetik in diplomirana medicinska sestra, ki vsak na svojem področju izvedejo potrebno anamnezo in klinični pregled ter meritve in svetovanje. Po potrebi so vključeni tudi drugi specialist in strokovnjaki (npr. kirurg, specialist za paliativno oskrbo, psiholog, socialni delavec...). Bolnike se spremlja po odpustu iz bolnišnice prvi mesec vsak teden, da se ustrezno prilagajajo potrebe po PPD. Nato se pogostost spremljanja prilagodi zahtevam bolnikovega presnovnega stanja in osnovne bolezni ter pridobljenemu zaupanju v samoaplikacije PPD (2,4).

Pri vsakem pregledu je potrebna natančna anamneza, s katero ocenjujemo splošno stanje bolnika in njegovo počutje, njegove prehranske navade, odvajanje in količine blata in urina ter morebitne izmete po stomi. Vedno je potrebno preveriti znake in simptome, na podlagi katerih ocenjujemo zaplete s katetri (vbodno mesto, refluks, povišana temperatura, mrzlica). Pri bolnikih vedno ocenimo sestavo

telesa z bioimpedančno metodo in 1-krat na leto z denzitometrijo. Ob vsakem rednem pregledu opravimo laboratorijsko analizo krvi, določimo hemogram, DKS, elektrolite, magnezij, kalcij, fosfat, sečnino, krvni sladkor, kreatinin, teste jetrne funkcije in CRP. Lipidogram, zaloge železa in vrednost vitamina D določamo na 6 mesecev. Vrednosti hormonov (testosteron, ščitnični hormoni), vitaminov in elementov v sledovih (cink, baker, selen) določamo 1-krat na leto. Redne laboratorijske preiskave prilagajamo kliničnemu, presnovnemu in bolezenskemu stanju bolnika (4). Letno se priporoča meritev mineralne kostne gostote in ultrazvok jeter (5).

MOŽNI ZAPLETI PPD

Pri dolgotrajni PPD je potrebno bolnike in negovalce usposobiti za samonadzor prehranskega stanja, ravnovesja tekočine in infuzijskega katetra ter za prepoznavanje zgodnjih znakov in simptomov zapletov. Zaplete PPD delimo na zaplete zaradi CVK, sem sodita okluzijska tromboza in kateterska okužba, in z boleznijo povezane zaplete kot so jetrna bolezen, žolčni in ledvični kamni, ledvična odpoved ter bolezen kosti (2). S CVK povezane okužbe se diagnosticirajo v skladu s trenutnimi smernicami za kateterske okužbe. Lahko so lokalne (okužba izstopišča katetra, lože porta ali podkožja kateterskega tunela) ali sistemske, kjer pride do bakteriemije oz. sepse. Za diagnozo le-te so potrebne pozitivne hemokulture odvzete preko CVK ter iz periferne vene. Za enostavne okužbe zadostuje konzervativni pristop s sistemsko in lokalno uporabo antibiotikov. Odstranitev katetra je prva izbira zdravljenja v primeru pozitivnih hemokultur. Odstranitev katetra je obvezna tudi pri abscesih okoli katetra, zapletenih okužbah, vztrajni hemodinamski nestabilnosti ali prisotnosti gliv v krvi (2,4). Možna je raba taurolidina za zaklepanje CVK in s tem preprečevanje okužbe katetra, saj preprečuje adhezijo mikroorganizmov na površino katetra in tvorbo biofilma. Pri skrbno izbranih bolnikih se v nekaterih centrih

odločajo za oblikovanje arterijo-venskih fistul za potrebe PPD (2). Za preprečevanje okluzije CVK se priporoča redno spiranje s fiziološko raztopino. V primeru akutne okluzije, kjer je verjeten vzrok venski strdek, se svetuje uporaba fibrinolitičnega sredstva. Venska tromboza zaradi CVK je zelo resen zaplet, ki zahteva antikoagulantno zdravljenje (2,4). Za preprečevanje z odpovedjo prebavil povezane bolezni jeter se priporoča zdravljenje pridružene okužbe, ohranitev čim večje dolžine tankega črevesa in ohranitev kontinuitete debelega in tankega črevesa, vzdrževanje peroralnega/enteralnega vnosa hranil, ciklična aplikacija PP, izogibanje čezmernemu vnosu energije s PP in odmerki lipidov iz sojinega olja omejen na manj kot 1 g/kg/dan v PP (2,4).

Bolniki na PP imajo povečano tveganje za nastanek žolčnih kamnov. Za preprečevanje njihovega nastanka se svetuje vzdrževanje ali ponovni začetek peroralnega hranjenja, kadar je to mogoče. Za zdravljenje napadov žolčnih kamnov in njihovih zapletov so priporočila enaka kot pri splošni populaciji (2,4). Za preprečevanje ledvične odpovedi in ledvičnih kamnov je priporočeno redno spremljanje ledvične funkcije in tekočinske bilance ter pravočasno prilagajanje mešanice PP, ustrezno zdravljenje akutnih in kroničnih okužb ter preprečevanje in zdravljenje akutne in kronične dehidracije. Pri bolnikih s SKČ in ohrajenim debelim črevesom je povečano tveganje za nastanek oksalatnih ledvičnih kamnov, zato se njim priporoča dieta z nizko vsebnostjo oksalatov in maščob ter povečan peroralni vnos kalcija. Za zmanjšanje tveganja za nastanek uratnih kamnov je potrebno preprečevanje presnovne acidoze ter po potrebi dodatek citrata in magnezija (2,4).

Zaradi večjega tveganja za presnovno bolezen kosti se pri bolnikih, ki prejemajo PPD, priporoča rutinsko letno sledenje s kostno denzitometrijo in biokemičnimi preiskavami kostne premene. Pri zdravljenju presnovne bolezni kosti se priporoča dodajanje vitamina

D, kalcija in fosfatov, prav tako so koristna zdravila, ki povečujejo mineralno gostoto kosti in zmanjšujejo tveganje za zlome (4).

ZAKLJUČEK

Obravnava in dolgoročno vodenje bolnika z odpovedjo prebavil, ki prejema PPD, zahteva več-disciplinarni pristop, usklajeno sodelovanje številnih strokovnjakov, skrbno sledenje prehranskega in splošnega zdravstvenega stanja ter pravočasno odkrivanje in zdravljenje potencialnih zapletov.

LITERATURA

1. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2020;39(6):1645-66.
2. Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2021;40(9):5196-220.
3. Verbiest A, Jeppesen PB, Joly F, Vanuytsel T. The Role of a Colon-in-Continuity in Short Bowel Syndrome. *Nutrients* 2023;15(3):628.
4. Rotovnik Kozjek N, Košir Božič T, Kogovšek K, Štabuc B, Petrica L, Berlec K, et al. Slovenska priporočila za obravnavo odraslih bolnikov s kronično odpovedjo prebavil. *Onkologija* 2021;1:86-93.
5. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2023;42(3):411-30.



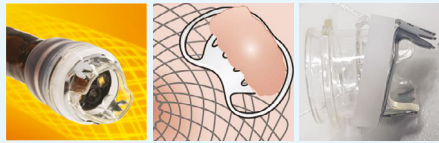
ovesco

innovation in scope

Ovesco Endoscopy AG, Friderich-Miescher-Strasse 9, 72076 Tubingen, Germany
Phone: + 49(0)7071 96528-160, Fax: + 49(0)7071 96528-260, E-mail: service@ovesco.com



Innovative clipping system intended for endoscopic treatment of gastrointestinal hemorrhage and closure of acute and chronic wall lesions.



- Preventing stent migration
- Clip design adapts to the wall
- Allows proximal and distal fixation
- Dedicated cap shape for easy positioning



A new dimension in endoscopic grasping for easy and effective removal of necrotic tissue, blood clots, food boluses and foreign bodies.



The AWC® (Additional Working Channel) is an endoscopic system for providing an additional working channel for flexible endoscopes, insertion of instruments or suction and flushing.



Thermoreversible injection agent for endoscopic resection techniques such as ESD, EMR and POEM. It gels thermoreversibly at body temperature and forms a stable and long-lasting cushion in the submucosa.

distributer za Slovenijo

ANGIOMEDIC d.o.o.

marketing@angiomedic.com





še vedno sem
v remisiji*^{1,2}

ŽE **3,7**
MILIJONA
BOLNIKOV - LET
KLINIČNIH
IZKUŠENJ³

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: **STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku/STELARA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje**

Kalovestna in kolinska sestava: STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku: 45 mg ustekinumaba/0,5 ml oziroma 90 mg ustekinumaba/1,0 ml; STELARA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje: 130 mg ustekinumaba v 26 ml raztopine (mg/ml), pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinski klorid monohidrat, polisorbát 80 (E432), L-metionin in EDTA dinatrijeva sol dihidrat (E385) (samo 130 mg), voda za injicije. **Indikacije:** STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku: zmerno do huda psoriaza s plaki pri odraslih, ki se niso odzvali na drugo sistemsko zdravljenje, vključno z zdravljenjem s ciklosporinom, MTX ali PUVA, pri katerih je le-to kontraindicirano ali ga prenašajo; zdravljenje aktivnega psoriatičnega artrisa kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z MTX pri odraslih, če je bil odziv na predhodno zdravljenje z DMARD nezadosten; zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z zaviralci TNFα oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano; zmerno do močno aktivni ulcerozni kolitis pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkimi zdravili oziroma je takšno zdravljenje kontraindicirano. **Odmerjanje:** Zdravilo STELARA 45 mg in 90 mg v napolnjenem injekcijskem peresniku je namenjeno samo s.c. injiciranju, zdravilo STELARA 130 mg koncentrat pa le i.v. injiciranju. STELARA 45/90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku: Psoriaza s plaki: priporočeni začetni odmerek zdravila STELARA je 45 mg s.c., ki mu sledi 45 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je odmerek lahko 90 mg. **Psoriatični artritis:** priporočeni začetni odmerek zdravila STELARA je 45 mg s.c., ki mu sledi 45 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je odmerek lahko 90 mg. **Psoriatična psoriaza:** učinkovitosti in varnosti zdravila STELARA pri otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, niso dokazali. Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri pediatrski populaciji niso preučevali in pri njih ni priporočljiva. **Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis:** zdravljenje je treba začeti z entrikatim i.v. odmerkom. Infuzijska raztopina se pripravi iz števila vial, glede na bolnikovo telesno maso. STELARA 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje: Uporablja se samo kot uvajalni intravenosni odmerek. Prvi s.c. odmerek zdravila STELARA je treba injicirati 8 tednov po i.v. odmerku. Za priporočeno odmerjanje začetnih in vseh naslednjih s.c. odmerkov glej povzetek glavnih značilnosti zdravila STELARA raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov; klinično pomembna, aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** z namenom izboljšanja sledljivosti bolniki zdravljenje je treba jasno zabeležiti ime in število serijev uporabljenega zdravila. Ustekinumab lahko poveča tveganje za okužbe in vodi do reaktivacije latentnih okužb, poročali so tudi o oportunističnih okužbah, kar vključuje reaktivacijo oportunistične bakterijske okužbe (med drugim atipično mikobakterijsko okužbo, listerijsko meningitis, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunistične glivične okužbe, oportunistične virusne okužbe (med drugim encfalitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitske okužbe (med drugim očesno toksoplazmozo). Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali bolnik preživi in opravi preskave na prisotnost tuberkuloze, ker se zdravila ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo. Zdravljenje latentne tuberkuloze okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila STELARA. Pred začetkom zdravljenja je treba zdravljenje tuberkuloze uvesti tudi pri bolnikih, z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi in pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel zdravljenja. Bolnike, ki prejemajo to zdravilo, je treba natančno spremljati, da bi pri njih lahko ugotovili znake in simptome aktivne tuberkuloze. Imunosupresivi lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah. Ob pojavu anafilaktične ali druge resne preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih so opazili primerne infuzijske reakcije (130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje). Če pride do resne ali življenjsko nevarne reakcije, je treba bolniku uvesti primerno zdravljenje in prekiniti zdravljenje z ustekinumabom. Poročali so tudi o primerih alergijske avelicita in eozinofilne pljučnice, resni izidi so vključevali odpoved dihanja in podaljšanje hospitalizacije. Pri bolnikih s psoriazo, ki so bili izpostavljeni zdravilu, so opazili pojavjanje kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in cerebrovaskularnimi zapleti. V času zdravljenja je treba redno ocenjevati prisotnost dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni. Poročali je igrle znotraj spodnjega pokrova napolnjenega injekcijskega peresnika vsebuje lateks, ki lahko povzroči alergijske reakcije pri posameznih bolnikih s preobčutljivostjo na lateks. Živih virusnih ali bakterijskih cepiv ne dajeje v času zdravljenja. Varnost in učinkovitost zdravila v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, biološkimi zdravili ali fototerapijo, nista bili ovrednoteni. Med spremljanjem bolnika s psoriazo mora biti zdravnik pozoren na simptome eritematozidne psoriaze ali ekfoliativnega dermatitisa. Če se ti simptomi pojavijo, je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Če obstaja sum reakcije na zdravilo, je treba zdravljenje ukiniti. Poročali so tudi o primerih lupusnih bolezni, med drugim o kožnem eritematoznem lupusu in lupusu podobnemu sindromu. Če se pojavijo take spremembe, zlasti na predelih izpostavljenih soncu, ali če jih spremlja artralija, naj se bolnik takoj posvetuje z zdravnikom. Če je diagnoza lupusna, bolnik mora biti opazovano, zato jih ni priporočljivo jemati z vitamini cepti z vrmi cepti v prvih 12 mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznane. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 15 tednov po njem uporabljati učinkovito in zbirno kontracepcijsko metodo. Zaradi morebitnih neželenih učinkov pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha dojeti ali naj se preneha zdravljenje z zdravilom STELARA. Vpliva ustekinumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. **Neželeni učinki:** resne okužbe, preobčutljivostne reakcije, malignomi, rinofaringitis, okužbe zob, zgornjih dihal, celulitis, virusna okužba, zoster, herpes, okužba zgornjih dihal, vulvovaginalna glivična okužba, sinusitis, depresija, omotica, glavobol, paraliza obraza, bolečina v vratih in števci, občutek nosne sluznice, alergijska avelicita, eozinofilna pljučnica, navzea, bruhanje, driska, pruritus, pustulna psoriaza, luženje kože, akne, ekfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis, bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus, ozarjanje pljučnica, artralija, bolečina v hrbtu, mialgija, lupusi podobni sindrom, utrujenost, eritem, bolečina, reakcije na mestu injiciranja, astenija (vsil ni opisan v povzetku glavnih značilnosti zdravila). **Imetnik Dp:** Johnson & Johnson - Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **Predstavništvo imetnika Dp v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana.

Datum zadnje revizije besedila: 25. september 2024

Predpisovanjem prebrante celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila/Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavnika imetnika dovoljenja za promet **VIRI:** 1. ARFV, et al. UEG Week, 8-11 October 2022. Vienna, Austria. P0396. 2. Sandborn WJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022; 20(3): 578-590. 3. Data on file. Periodic Benefit Risk Evaluation Report for Stelara. Estimated exposure till 31st December 2022.

* Citat izmljenega bolnika temelji na izidih klinične revizije v podaljšanem spremljanju (LTE) v kliničnih študijah faze III v 5-letnem obdobju zdravljenja Crohnove bolezni in 4-letnem obdobju zdravljenja ulceroznega kolitisa z zdravilom STELARA®.^{1,2}

CP-454605 | Datum priprave: oktober 2024 | SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Johnson & Johnson

Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel.: 01 401 18 00, e-mail: jnj-si-info@tts.jnj.com



OMVOH® PRVI ZAVIRALEC IL-23p19 ODOBREN

za zdravljenje odraslih
bolnikov z zmerno
do hudo aktivnim
ulceroznim kolitisom^{1, 2}



Od 31. 5. 2024 razvrščen
na listo ZZSZ^{3, 4}



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatna spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

Omvoh 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Omvoh 100 mg raztopina za injiciranje in napolnjen injektorski peresnik

SESTAVA: Ena viala vsebuje 300 mg mirikizumaba v 15 ml raztopine (20 mg/ml). En napolnjen injektorski peresnik vsebuje 100 mg mirikizumaba v 1 ml raztopini. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo Omvoh je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno ali biološko zdravljenje, so se prenehali odzvati nanj ali ga niso prenašali. **Odmerjanje in način uporabe:** To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri diagnostiki in zdravljenju ulceroznega kolitisa. Zdravilo Omvoh 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje se sme uporabljati samo za indukcijski odmerek. Zdravilo Omvoh 100 mg raztopino za injiciranje se sme uporabljati samo za subkutane vzdrževalne odmerke. **Odmerjanje, Indukcijski odmerek:** Indukcijski odmerek je 300 mg v obliki intravenske infuzije v trajanju vsaj 30 minut, in sicer na začetku ter v 4. in 8. tednu. **Vzdrževalni odmerek** Vzdrževalni odmerek je 200 mg (tj. dva napolnjena injektorska peresnika) v obliki subkutane injekcije vsake 4 tedne po koncu indukcijskega odmerjanja. Bolnike je treba oceniti po 12-tedenskem indukcijskem odmerjanju in ob ustreznem terapevtskem odzivu preiti na vzdrževalno odmerjanje. Bolniki, ki po 12 tednih indukcijskega odmerjanja ne dosežejo ustrezne terapevtske koristi, se lahko še naprej zdravijo z mirikizumabom 300 mg v obliki intravenske infuzije v 12., 16. in 20. tednu (podaljšano indukcijsko zdravljenje). Če se z dodatnim intravenskim zdravljenjem doseže terapevtska korist, bolniki lahko začnejo subkutano vzdrževalno odmerjanje mirikizumaba (200 mg) vsake 4 tedne, z začetkom v 24. tednu. Zdravljenje z mirikizumabom je treba ukiniti pri bolnikih, ki do 24. tedna ne dosegajo podaljšane indukcijskega zdravljenja ne izkazujejo terapevtske koristi. **Način uporabe:** Zdravilo Omvoh 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno samo za intravensko uporabo. Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Zdravilo Omvoh 100 mg je namenjeno samo za subkutano injiciranje. Bolnikom je treba naročiti, naj si zdravilo vsakič injicirajo na drugo mesto. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, klinično pomembne aktivne okužbe (aktivna tuberkuloza). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilaksijo, je treba dajanje mirikizumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravljenje z mirikizumabom se ne sme uvesti pri bolnikih s klinično pomembno aktivno okužbo, dokler okužba ne mine oziroma se ustrezno ne zdravi. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike oceniti glede okužbe s tuberkulozo (TB). Bolnike, ki prejamejo mirikizumab, je treba med zdravljenjem in po njem spremljati glede znakov in simptomov aktivne TB. Pri bolnikih, ki so prejeli mirikizumab v kliničnih preskušanjih, so poročali o primerih poškodbe jeter zaradi zdravila (vključno z enim primerom, ki je ustrezal merilom Hyyega zakona). Ob izhodišču in vsak mesec med indukcijo (vključno s podaljšanim obdobjem indukcije, če je primerno) je treba opraviti preiskave jetrnih encimov in bilirubina. Nato je treba jetrne encime in bilirubin spremljati (vsake 1–4 mesece). **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladnici (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BU Utrecht, Nizozemska **Datum zadnje revizije besedila:** 22.12.2023 **Režim izdaje:** Omvoh 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje; ZZ - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zaradi pa se uporabljata samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri prvih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. Omvoh 100 mg raztopina za injiciranje in napolnjen injektorski peresnik; Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Zadnje veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Omvoh. 2. Keam, Susan (2023). Mirikizumab: First Approval.

Adis Journals. Online resource. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23354510.v1>. 3. ZZSZ, Spremembe seznama B_2024_05.

4. ZZSZ, Spremembe liste zdravil_2024_05_16.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-MR-SI-0038, 20.5.2024, Samo za strokovno javnost.

Lilly

Powered by **ZST+**



mindray
healthcare within reach

Resona R9
A new leap for precision ultrasound

DIPROS d.o.o.

www.dipros.si